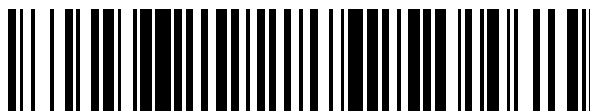


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 074**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 47/42 (2007.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2007 PCT/US2007/025645**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2008 WO08076373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007 E 07862937 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2117520**

54 Título: **Terapia para el cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales con nanopartículas que comprenden taxano**

30 Prioridad:

14.12.2006 US 875004 P

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

13.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 700 074 T3

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

DESCRIPCIÓN

Terapia para el cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales con nanopartículas que comprenden taxano

Campo técnico

- 5 La presente descripción se refiere a composiciones usadas para el tratamiento del cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales del receptor de progesterona y el receptor de estrógeno solas, en combinación con al menos otro u otros agentes terapéuticos, así como otras modalidades de tratamiento útiles en el tratamiento del cáncer de mama. La presente invención se refiere al uso de nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®) bien solas o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o radiación, que pueden usarse para el tratamiento del cáncer de mama, en donde el estado de los receptores hormonales del individuo es negativo para el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona.

Antecedentes

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

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

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

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

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

Problemas de los agentes quimioterapéuticos

- 5 El problema de la resistencia a fármacos es una razón para la importancia añadida de la quimioterapia de combinación, ya que la terapia tiene tanto que evitar el surgimiento de células resistentes como matar a las células preexistentes que ya son resistentes a fármacos.

La resistencia a fármacos es el nombre dado a la circunstancia en la que una enfermedad no responde a un fármaco o fármacos de tratamiento. La resistencia a fármacos puede ser bien intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca ha respondido al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, lo que significa que la enfermedad para de responder a un fármaco o fármacos frente a los que la enfermedad había respondido previamente. La resistencia a múltiples fármacos (MDR) es un tipo específico de resistencia a fármacos que se caracteriza por la resistencia cruzada de una enfermedad a más de un fármaco funcionalmente y/o estructuralmente no relacionados. La resistencia a múltiples fármacos en el campo del cáncer se discute con mayor detalle en "Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs", por Kuzmich y Tew, particularmente la sección VII "The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)," *Med. Research Rev.* 11(2): 185-217, (la Sección VII está en las p. 208-213) (1991); y en "Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy," por Georges, Sharom y Ling, *Adv. in Pharmacology* 21 :185-220 (1990).

Una forma de resistencia a múltiples fármacos (MDR) está mediada por una bomba de eflujo dependiente de energía de 170-180 kD unida a membrana designada como glicoproteína P (P-gp). Se ha mostrado que la glicoproteína P juega un papel principal en la resistencia intrínseca y adquirida de varios tumores humanos frente a fármacos hidrofóbicos que son productos naturales. Los fármacos que actúan como sustratos de y son consecuentemente destoxificados por P-gp incluyen los alcaloides de vinca (vincristina y vinblastina), antraciclinas (Adriamicina), y epipodofilotoxinas (etopósido). Aunque la MDR asociada a P-gp es un determinante principal en la resistencia de las células tumorales frente a agentes quimioterapéuticos, está claro que el fenómeno de MDR es multifactorial e implica varios mecanismos diferentes.

Una complicación importante de la quimioterapia del cáncer y de la quimioterapia antiviral es el daño a células de la médula ósea o la supresión de su función. Específicamente, la quimioterapia deña o destruye las células precursoras hematopoyéticas, encontradas principalmente en la médula ósea y el bazo, alterando la producción de nuevas células sanguíneas (granulocitos, linfocitos, eritrocitos, monocitos, plaquetas, etc.). El tratamiento de individuos con cáncer con 5-fluorouracilo, por ejemplo, reduce el número de leucocitos (linfocitos y/o granulocitos), y puede dar como resultado una susceptibilidad aumentada de los individuos a infección. Muchos individuos con cáncer mueren por infección u otras consecuencias del fallo hematopoyético posterior a la quimioterapia. Los agentes quimioterapéuticos también pueden producir la formación subnormal de plaquetas lo que produce una propensión a hemorragia. La inhibición de la producción de eritrocitos puede dar lugar a anemia. Para algunos individuos con cáncer, el riesgo de daño al sistema hematopoyético u otros tejidos importantes limita frecuentemente la oportunidad de la escalada de la dosis de la quimioterapia de agentes quimioterapéuticos lo suficientemente alta como para proporcionar una buena eficacia antitumoral o antiviral. Los ciclos de quimioterapia de dosis alta o repetida pueden ser los responsables de la grave depleción de células madre que da lugar a graves secuelas hematopoyéticas a largo plazo y agotamiento de la médula.

La prevención de, o protección frente a, los efectos secundarios de la quimioterapia sería un gran beneficio para los individuos con cáncer. Para los efectos secundarios potencialmente mortales, los esfuerzos se han concentrado en alterar la dosis y esquemas del agente quimioterapéutico para reducir los efectos secundarios. Otras opciones están siendo disponibles, tales como el uso del factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), CSF de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), interleuquina 11, eritropoyetina, trombopoyetina, factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos, piquinas, factor de células madre, ligando FLT, así como interleuquinas 1, 3, 6, y 7, para incrementar el número de células normales en varios tejidos antes del inicio de la quimioterapia (Véase, Jimenez y Yunis, *Cancer Research* 52:413-415 (1992)). Los mecanismos de protección por estos factores, aunque no se entienden completamente, están asociados lo más probablemente con un incremento en el número de células diana normales críticas antes del tratamiento con agentes citotóxicos, y no con la supervivencia incrementada de las células después de la quimioterapia.

Direccionamiento quimioterapéutico para el tratamiento de tumores

Tanto el crecimiento como la metástasis de los tumores sólidos son dependientes de la angiogénesis (Folkman, *J. Cancer Res.* 46:467-73 (1986); Folkman, *J. Nat. Cancer Inst.* 82:4-6 (1989); Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," Capítulo 10, p. 206-32, en *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds. (W. B. Saunders, 1995)). Se ha mostrado, por ejemplo, que los tumores que se agrandan más de 2 mm de diámetro deben obtener su propio suministro de sangre y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Después de que estos nuevos vasos sanguíneos están embebidos en el tumor, proporcionan nutrientes y factores de crecimiento esenciales para el crecimiento tumoral, así como un medio para que las células tumorales entren en la circulación y metastaticen a sitios

distantes, tales como el hígado, pulmón o hueso (Weidner, *New Eng. J. Med.* 324(1):1-8 (1991)). Cuando se usan como fármacos en animales que portan tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden prevenir el crecimiento de tumores pequeños (O'Reilly et al., *Cell* 79:315-28 (1994)). De hecho, en algunos protocolos, la aplicación de dichos inhibidores da lugar a la regresión y latencia tumorales incluso después del cese del tratamiento (O'Reilly et al., *Cell* 88:277-85 (1997)). Además, el suministro de inhibidores de la angiogénesis a determinados tumores puede potenciar su respuesta a otros regímenes terapéuticos (p. ej., quimioterapia) (véase, p. ej., Teischer et al., *Int. J. Cancer* 57:920-25 (1994)).

Las proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de residuos tirosilo específicos en varias proteínas implicadas en la regulación del crecimiento y diferenciación celulares (A. F. Wilks, *Progress in Growth Factor Research* (1990) 2:97-111; S. A. Courtneidge, *Dev. Suppl.* (1993) 57-64; J. A. Cooper, *Semin. Cell Biol.* (1994) 5(6):377-387; R. F. Paulson, *Semin. Immunol.* (1995) 7(4):267-277; A. C. Chan, *Curr. Opin. Immunol.* (1996) 8(3):394-401). Las proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse ampliamente como quinasas de receptor (p. ej., EGFR, c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFR, FGFR) o no de receptor (p. ej., c-src, lck, Zap70). Se ha mostrado que la activación inapropiada o descontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, la actividad aberrante de la proteína tirosina quinasa, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, da lugar a un crecimiento celular incontrolado. Por ejemplo, la actividad elevada del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se ha implicado en los cánceres de pulmón de células no pequeñas, de vejiga y de cabeza y cuello, y la actividad incrementada de c-erbB-2 en los cánceres de mama, ovario, gástrico y pancreático. Así, La inhibición de proteínas tirosina quinasas debería ser útil como un tratamiento para tumores, tales como los indicados anteriormente.

Los factores de crecimiento son sustancias que inducen la proliferación celular, típicamente por la unión a receptores específicos en las superficies celulares. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) induce la proliferación de una variedad de células *in vivo*, y se requiere para el crecimiento de la mayor parte de las células cultivadas. El receptor de EGF es una glicoproteína transmembrana de 170-180 kD, que es detectable en una amplia variedad de tipos celulares. El dominio N-terminal extracelular del receptor está altamente glicosilado y se une a anticuerpos frente a EGF que se unen electivamente a EGFR. Los agentes que se unen competitivamente a EGFR se han usado para tratar determinados tipos de cáncer, ya que muchos tumores de origen mesodérmico y ectodérmico sobreexpresan el receptor de EGF. Por ejemplo, se ha mostrado que el receptor de EGF está sobreexpresado en muchos gliomas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de mama, melanomas, carcinomas de vejiga invasivos y cánceres esofágicos. Los intentos para explotar el sistema de EGFR para terapia antitumoral han implicado generalmente el uso de anticuerpos monoclonales frente a EGFR. Además, los estudios con tumores mamarios humanos primarios han mostrado una correlación entre la alta expresión de EGFR y la presencia de metástasis, tasas más altas de proliferación y supervivencia más corta del individuo.

Herlyn et al., en la Patente U.S. 5.470.571, describen el uso de Mab 425 radiomarcado para el tratamiento de gliomas que expresan EGFR. Herlyn et al. reportan que los anticuerpos anti-EGFR pueden bien estimular o inhibir el crecimiento y proliferación de las células cancerosas. Se ha reportado que otros anticuerpos monoclonales que tienen especificidad para EGFR, bien solos o conjugados con un compuesto citotóxico, son efectivos para el tratamiento de determinados tipos de cáncer. Bendig et al., en la Patente U.S. 5.558.864, describen Mab anti-EGFR terapéuticos para unirse competitivamente a EGFR. Heimbrook et al., en la Patente U.S. 5.690.928, describen el uso de EGF fusionado a una endotoxina derivada de especies de *Pseudomonas* para el tratamiento de cáncer de vejiga. Brown et al., en la Patente U.S. 5.859.018, describen un método para tratar enfermedades caracterizadas por hiperproliferación celular mediada, entre otros, por EGF.

Modos de administración de quimioterapéuticos

Las personas con diagnóstico de cáncer son tratadas frecuentemente con un único o múltiples agentes quimioterapéuticos para matar a las células cancerosas en el sitio del tumor primario o en sitios distantes en los que el cáncer ha metastatizado. El tratamiento con quimioterapia se proporciona típicamente bien en una única dosis o en varias dosis altas o durante tiempos variables de semanas a meses. Sin embargo, los ciclos de quimioterapia de dosis repetidas o altas pueden ser los responsables de toxicidades incrementadas y efectos secundarios graves.

Nuevos estudios sugieren que la quimioterapia metronómica, la administración de baja dosis y frecuente de agentes citotóxicos sin descansos sin fármaco prolongados, toma como tiene las células endoteliales activadas en la vasculatura tumoral. Varios estudios preclínicos han demostrado una eficacia antitumoral superior, efectos antiangiogénicos potentes, y toxicidad y efectos secundarios reducidos (p. ej., mielosupresión) de los regímenes metronómicos comparado con sus equivalentes de dosis máxima tolerada (MTD) (Bocci et al., *Cancer Res* 62:6938-6943 (2002); Bocci et al., *PNAS* 100(22):12917-12922 (2003); y Bertolini et al., *Cancer Res* 63(15):4342-4346 (2003)). Todavía no está claro si todos los fármacos quimioterapéuticos ejercen efectos similares o si algunos son más adecuados para dichos regímenes que otros. No obstante, la quimioterapia metronómica parece ser efectiva para superar algunas de las desventajas principales asociadas con la quimioterapia.

Agentes quimioterapéuticos

Se ha mostrado que el paclitaxel tiene efectos antineoplásicos y anticancerosos significativos en cáncer de ovario refractario a fármacos y ha mostrado una actividad antitumoral excelente en una amplia variedad de modelos

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

Abraxane® es un paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas sin Cremophor® EL

Los modelos preclínicos han mostrado una mejora significativa en la seguridad y eficacia de Abraxane® comparado con Taxol® (Desai et al., EORTC-NCI- AACR, 2004) y en individuos con cáncer de mama metastásico (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Resumen no. 1122, dic. 2003). Esto se debe posiblemente a la ausencia de tensioactivos (p. ej., Cremophor® o Tween® 80, usados en Taxol® y Taxotere®, respectivamente) en Abraxane®, y/o a la utilización preferente de un mecanismo de transporte basado en albúmina que utiliza gp60/caveolas en células endoteliales microvasculares (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004). Además, se ha mostrado que tanto Cremophor® como Tween® 80 inhiben fuertemente la unión de paclitaxel a albúmina, afectando posiblemente el transporte basado en albúmina (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

IDN5109 (Ortaxel) es un nuevo taxano, actualmente en fase II, seleccionado por su ausencia de resistencia cruzada en líneas celulares tumorales que expresan el fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (MDR/Pgp) y la inhibición de la glicoproteína P (Pgp) (Minderman; *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53:363-9). Debido a su hidrofobicidad, IDN5109 se formula actualmente en el tensioactivo Tween® 80 (mismo vehículo que Taxotere®). La eliminación de tensioactivos de las formulaciones de taxanos, p. ej., en el caso de paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (Abraxane®) mostró mejoras en la seguridad y la eficacia sobre su equivalentes que contienen tensioactivo (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Resumen no. 1122, dic. 2003). Tween® 80 también inhibió fuertemente la unión del taxano, paclitaxel, a albúmina, comprometiendo posiblemente el transporte del fármaco basado en albúmina a través del receptor de gp60 en células endoteliales de los microvasos (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

La actividad antitumoral de la colchicina, que es el alcaloide principal del narciso de otoño, *Colchicum autumnale*, y el lirio trepador africano, *Gloriosa superba*, se reportó en primer lugar a principios del siglo 20. La elucidación de su estructura se completó finalmente a partir de estudios de rayos X y varias síntesis totales (véase, Shiau et al., *J. Pharm. Sci.* (1978) 67(3):394-397). Se piensa que la colchicina es un veneno mitótico, particularmente en células tímicas, intestinales, y hermatopoyéticas, que actúa como un veneno del huso y bloquea la cinesis. Se piensa que su efecto en el huso mitótico representa un caso especial de sus efectos en varios sistemas organizados, lábiles, fibrilares concernidos con la estructura y el movimiento.

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

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

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

WO 2006/089290 A1 describe combinaciones que comprenden una combinación de un taxano y al menos otro agente terapéutico y modos de administración de agentes terapéuticos usados en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, describe Abraxane® para el tratamiento de cáncer de mama en combinación con fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida. Además, se describe además su uso para el tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para Herceptina-2 en los seres humanos.

También se describió que la ausencia de expresión de receptor de estrógeno y progesterona en pacientes con cáncer de mama es un buen predictor de respuesta incrementada a quimioterapia (Mano et al., *Cancer Treatment reviews* (2005) 31, 69-78).

Otras referencias incluyen la Pub. U.S. No. 2006/0013819; Pub. U.S. No. 2006/0003931; WO05/117986; WO05/117978; y WO05/000900.

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

Resumen breve de la invención

5 En un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo, comprendiendo el método:

(a) determinar el estado de receptores hormonales del receptor de estrógeno y receptor de progesterona; y

(b) administrar al individuo una cantidad efectiva de dicha composición,

10 en donde el estado de receptores hormonales del individuo es negativo para el receptor de estrógeno y receptor de progesterona, en donde dicho estado de receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido de cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y receptor de progesterona.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo, en donde el estado de receptores hormonales negativo del receptor de estrógeno y receptor de progesterona se usa como una base para seleccionar al individuo que recibe el tratamiento, en donde dicho estado de receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido de cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y receptor de progesterona.

20 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para identificar a un individuo adecuado para el tratamiento del cáncer de mama, comprendiendo el método determinar el estado de receptores hormonales del receptor de estrógeno y receptor de progesterona, en donde el individuo se identifica como adecuado para el tratamiento del cáncer de mama con una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, si el estado de receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona, en donde dicho estado de receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido de cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y receptor de progesterona.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para evaluar la respuesta de un individuo a la terapia para el cáncer de mama, comprendiendo el método determinar el estado de receptores hormonales del receptor de estrógeno y receptor de progesterona, en donde la terapia para el cáncer de mama comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina y en donde:

30 (a) el individuo es probablemente más respondedor a terapia, si el estado de receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona, en donde dicho estado de receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido de cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y receptor de progesterona, y

35 (b) el individuo es probablemente menos respondedor a terapia, si el estado de receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona.

40 En una realización, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm. En otra realización, la albúmina es albúmina de suero humano. En otra realización, la relación en peso de albúmina y el paclitaxel en la composición de nanopartículas es aproximadamente 9:1 o menos. En otra realización, la composición de nanopartículas carece de Cremophor.

En otra realización, el método comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. En otra realización, el al menos otro agente quimioterapéutico comprende 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida.

45 En otra realización, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado localmente. En otra realización, el cáncer de mama expresa HER2 (HER2+). En otra realización, el cáncer de mama no expresa HER2 (HER2-).

En otra realización, el individuo es un ser humano.

50 La presente descripción describe métodos para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., si las células de un individuo (p. ej., células de cáncer de mama) expresan o no expresan el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) con nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina).

La descripción describe un método para tratar cáncer de mama en un individuo, el método incluye: (a) determinar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona; y (b) administrar al

individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora.

5 La descripción también describe un método para tratar cáncer de mama en un individuo, el método incluye administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora, en donde el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona se usa como una base para seleccionar al individuo que va a recibir el tratamiento.

10 La descripción también describe un método para identificar a un individuo adecuado para el tratamiento del cáncer de mama, el método incluye determinar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona, en donde el individuo se identifica como adecuado para el tratamiento del cáncer de mama con nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona.

15 La descripción describe además un método para evaluar la respuesta de un individuo a una terapia del cáncer de mama, el método incluye determinar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona, en donde la terapia del cáncer de mama comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora y en donde (a) el individuo es probablemente más respondedor a la terapia, si el estado de receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona y (b) el individuo es probablemente menos respondedor a terapia, si el estado de receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona

20 En algunas realizaciones el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona se determina usando tejido y/o células de cáncer de mama. Para la presente invención, el estado de los receptores hormonales del individuo es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado localmente. En algunas realizaciones, el cáncer de mama expresa HER2 (HER2+). En algunas realizaciones, el cáncer de mama no expresa HER2 (HER2-). En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

25 En algunas realizaciones el método incluye además administrar al individuo una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el al menos otro agente quimioterapéutico comprende 5-fluorouracilo, epirrubicina, y ciclosfosfamida. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas (también referida como "composición de nanopartículas") y el agente quimioterapéutico se administran simultáneamente, bien en la misma composición o en composiciones separadas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran secuencialmente, es decir, la composición de nanopartículas se administra bien antes de o después de la administración del agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico son concurrentes, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas y el del agente quimioterapéutico se superponen entre sí. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico no son concurrentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas se termina antes de que se administre el agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, la administración del agente quimioterapéutico se termina antes de que se administre la composición de nanopartículas.

40 En algunas realizaciones, el método incluye además una segunda terapia incluyendo terapia de radiación, cirugía, o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la segunda terapia es terapia de radiación. 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.

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

- Los métodos pueden comprender generalmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora. Según la invención, la composición de nanopartículas comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina a paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos. En algunas realizaciones, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina de suero humano. En algunas realizaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm y la composición de paclitaxel/albúmina carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas realizaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. También se contemplan otras combinaciones de las características anteriores. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane[®]. Las composiciones de nanopartículas que comprenden otros taxanos (tales como docetaxel y ortataxel) también pueden comprender una o más de las características anteriores. En algunos ejemplos, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora es la nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina, descrita, por ejemplo, en la Patente U.S. 6.566.405, y disponible comercialmente con la marca registrada Abraxane[®]. Además, se considera que las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora son las nanopartículas de docetaxel unido a albúmina descritas, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 2005/0004002A1.
- Puede administrarse una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), en donde el taxano se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². Según la invención, una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane[®]) y una proteína transportadora (tal como albúmina), se usa en un método para tratar cáncer de mama, en donde el paclitaxel se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel, por ejemplo, Abraxane[®] por administración es menor de aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, y 25 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (es decir, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores de aproximadamente cualquiera de 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, y 1 día. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.
- En la presente memoria se describe un kit que comprende: (a) un agente para detectar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona de un paciente con cáncer de mama; y (b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora.
- Se describe además un kit que comprende: (a) un agente para detectar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona de un paciente con cáncer de mama; y (b) instrucciones para evaluar la respuesta probable a la terapia para tratar el cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona, en donde la terapia comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora. En algunas realizaciones, las instrucciones proporcionan además instrucciones para administrar al paciente una cantidad efectiva de la composición.
- En algunas versiones de los kits, el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona se determina usando tejido y/o células de cáncer de mama. En algunos ejemplos, el estado de los receptores hormonales del individuo es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunos ejemplos, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado localmente. En algunos ejemplos, el cáncer de mama expresa HER2 (HER2+). En algunas realizaciones, el cáncer de mama no expresa HER2 (HER2-). En algunos ejemplos, el kit incluye además al menos otro agente quimioterapéutico. En algunos ejemplos, el al menos otro agente quimioterapéutico comprende 5-fluorouracilo, epirubicina, y ciclosfosfamida.
- En algunos ejemplos, los kits comprenden una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, la composición de nanopartículas comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina. En algunos ejemplos, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunos ejemplos, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunos ejemplos, la relación en peso de la albúmina al paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos. En algunos ejemplos, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunos ejemplos, la albúmina es albúmina de suero humano. En algunos ejemplos, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm y la composición de paclitaxel/albúmina carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunos ejemplos, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de

aproximadamente 200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. También se contemplan otras combinaciones de las características anteriores. En algunos ejemplos, la composición de nanopartículas es Abraxane[®]. Las composiciones de nanopartículas que comprende otros taxanos (tales como docetaxel y ortataxel) también pueden comprender una o más de las características anteriores. En algunos ejemplos, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora es la nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina, descrita, por ejemplo, en la Patente U.S. 6.566.405, y disponible comercialmente con la marca registrada Abraxane[®]. Además, se considera que las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora son la nanopartícula de docetaxel unido a albúmina, descritas, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 2005/0004002A1.

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

Descripción breve de las figuras

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

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

Las Figuras 3A y 3B muestran los efectos de ABI-007 y Taxol[®] usados en regímenes metronómicos o de MTD en el crecimiento tumoral en ratones SCID que portan tumor MDA-MB-231 (A) y PC3 (B). Las Figuras 3C y 3D muestran los efectos de ABI-007 y Taxol[®] usados en regímenes metronómicos o de MTD en el peso corporal de ratones SCID que portan tumor MDA-MB-231 (C) y PC3 (D).

Las Figuras 4A y 4B muestran los cambios en los niveles de progenitores endoteliales circulantes (CEP) viables en la sangre periférica de ratones SCID que portan tumor MDA-MB-231 (Fig. 4A) y PC3 (Fig. 4B) después del tratamiento con A, disolución salina/albúmina; B, Cremophor EL control; C, Taxol[®] metronómico 1,3 mg/kg; D, E, y F, ABI-007 metronómico 3, 6, y 10 mg/kg, respectivamente; G, MTD Taxol[®]; H, MTD ABI-007. Barras, media \pm SE. ^aSignificativamente ($p < 0,05$) diferente del control de vehículo de disolución salina/albúmina. ^bSignificativamente ($p < 0,05$) diferente del control de vehículo de Cremophor EL.

La Figura 5A muestra la densidad de los microvasos intratumorales de xenoinjertos de MDA-MB-231 (■) y PC3 (□) tratados con A, disolución salina/albúmina; B, control de Cremophor EL; C, Taxol[®] metronómico 1,3 mg/kg; D, E, y F, ABI-007 metronómico 3, 6, y 10 mg/kg, respectivamente; G, MTD Taxol; H, MTD ABI-007. Barras, media \pm SE. La Figura 5B y 5C muestran la correlación entre la densidad de los microvasos intratumorales y el número de CEP viables en la sangre periférica en ratones SCID que portan tumores MDA-MB-231 (Fig. 5B) y PC3 (Fig. 5C).

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

Las Figuras 7A y 7B muestran la necrosis en células tumorales MDA-MB-231 después de tratamiento con control de disolución salina o Abraxane[®]. Las Figuras 7C y 7D muestran la hipoxia en células MDA-MB-231 después de tratamiento con control de disolución salina o Abraxane[®]. Las flechas indican los sitios de necrosis (7A y 7B) o sitios de hipoxia (7C y 7D).

Las Figuras 8A y 8B muestran el efecto de VEGF-A y Avastin[®] en células tratadas con Abraxane[®] en ensayos de citotoxicidad y clonogénicos. En la Fig. 8A, los resultados se muestran como células viables como un porcentaje de células no tratadas. Los círculos oscuros indican células tratadas con Abraxane[®] solo; los círculos abiertos indican células tratadas con Abraxane[®] y VEGF-A; los triángulos oscuros indican células tratadas con Abraxane[®] y Avastin[®]. En la Fig. 8B, los resultados se muestran como el número medio de colonias celulares por placa.

La Figura 9 muestra el efecto del tratamiento con Abraxane[®] y Avastin[®] en el crecimiento de xenoinjertos de tumor de mama MDA-MB-231. Los cuadrados oscuros indican el volumen tumoral medio en ratones tratados con disolución salina; los círculos oscuros indican el volumen tumoral medio en ratones tratados con Abraxane[®]; los diamantes oscuros indican el volumen tumoral medio en ratones tratados con Avastin[®]; los diamantes abiertos indican el volumen tumoral medio en ratones tratados con Abraxane[®] + Avastin[®] (2 mg/kg); los círculos abiertos indican el volumen tumoral medio en ratones tratados con Abraxane[®] + Avastin[®] (4 mg/kg); los triángulos indican el volumen tumoral medio en

ratones tratados con Abraxane[®] + Avastin[®] (8 mg/kg). Dos barras marcadas con ABX indican los dos ciclos de tratamiento con Abraxane[®].

Las Figuras 10A y 10B muestran el efecto del tratamiento con Abraxane[®] y Avastin[®] en las metástasis de células tumorales MDA-MB-231 que expresan luciferasa en los nodos linfáticos y pulmones en ratones que portan tumor. Los resultados se muestran como niveles de actividad luciferasa en los extractos celulares de nodo linfático o de pulmón.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción se refiere generalmente al tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., si las células de un individuo (p. ej., células de cáncer de mama) expresan o no expresan el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) con nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina). Los tratamientos pueden implicar además una terapia de combinación que comprende una primera terapia que comprende la administración de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina) conjuntamente con una segunda terapia tal como radiación, cirugía, la administración de al menos otro agente quimioterapéutico, o combinaciones de las mismas para el tratamiento del cáncer de mama sobre la base del estado hormonal. Los tratamientos pueden implicar además una terapia metronómica para el tratamiento del cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales.

Se descubrió que Abraxane[®], debido a su superior actividad antitumoral y toxicidad y efectos secundarios reducidos, puede administrarse solo, en combinación con otros fármacos terapéuticos y/o modalidades de tratamiento y también puede usarse en quimioterapia metronómica para tratar el cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales. Debido a unos perfiles de seguridad significativamente mejorados con composiciones que comprenden nanopartículas de fármaco/proteína transportadora (tal como Abraxane[®]), creemos que la monoterapia y la quimioterapia de combinación con dichas composiciones de nanopartículas (tal como Abraxane[®]) es más efectiva que la monoterapia con formulaciones no de nanopartículas o quimioterapia de combinación con otros fármacos para tratar el cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona). Además, el uso de la composición de nanopartículas (tal como Abraxane[®]) en combinación con radiación también se cree que es más efectiva que la combinación de otros agentes con radiación en el tratamiento del cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales. Así, las composiciones de nanopartículas (especialmente una composición de nanopartículas de paclitaxel/albumina, tal como Abraxane[®]), cuando se usan solas, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, o cuando se combinan con otras modalidades de tratamiento, deberían ser muy efectivas y superar las deficiencias de la cirugía, tratamiento con radiación, y quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona).

La presente invención en una de sus realizaciones es el uso de una composición que comprende Abraxane[®], para el tratamiento del cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona). En algunas realizaciones, la presente invención es el uso de una primera terapia que comprende Abraxane[®], en combinación con una segunda terapia tal como otro agente o agentes quimioterapéuticos, radiación, o semejantes para tratar el cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales. La primera terapia que comprende un taxano y la segunda terapia pueden administrarse a un mamífero que tiene la enfermedad proliferativa secuencialmente, o pueden coadministrarse, e incluso administrarse simultáneamente en la misma composición farmacéutica.

Además, se ha encontrado que un régimen de dosificación metronómico usando Abraxane[®] es más efectivo que el esquema de dosificación tradicional de MTD de la misma composición de fármaco. También se ha encontrado que dicho régimen de dosificación metronómico de Abraxane[®] es más efectivo que la dosificación metronómica de Taxol[®].

Los métodos descritos en la presente memoria son generalmente útiles para el tratamiento de enfermedades, particularmente enfermedades proliferativas. Tal y como se usa en la presente memoria, "tratamiento" es una estrategia para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, uno cualquiera o más de: alivio de uno o más síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), prevención o retraso de la diseminación (p. ej., metástasis) de la enfermedad, prevención o retraso de la aparición o recurrencia de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total). También está englobado por "tratamiento" una reducción de la consecuencia patológica de una enfermedad proliferativa. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos de tratamiento.

Tal y como se usa en la presente memoria, una "enfermedad proliferativa" se define como una enfermedad tumoral (incluyendo benigna o cancerosa) y/o cualquier metástasis, independientemente de dónde esté localizados el tumor o las metástasis, más especialmente un tumor de cáncer de mama. La enfermedad proliferativa puede ser cáncer. También, la enfermedad proliferativa puede ser un tumor benigno o maligno. Cuando en la presente memoria se menciona anteriormente o posteriormente un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también están implícitos alternativamente o además las metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra localización, independientemente de dónde esté localizado el tumor y/o metástasis.

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

10 En algunas realizaciones, las composiciones se usan en un método para tratar un tumor primario. En algunas realizaciones, las composiciones se usan en un método para tratar cáncer metastásico (esto es, cáncer que ha metastatizado desde el tumor primario). En algunas realizaciones, las composiciones se usan en un método para tratar cáncer en un estadio o estadios avanzados. En algunas realizaciones, las composiciones se usan en un método para tratar cáncer de mama (que puede ser positivo para HER2 o negativo para HER2), incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en estadio IV, cáncer de mama avanzado localmente, y cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, las composiciones se usan en un método para tratar tumores sólidos (tales como tumores sólidos avanzados). En algunas realizaciones las composiciones se usan en un método para reducir la proliferación celular y/o la migración celular. La presente invención también proporciona composiciones que se usan en métodos para retrasar el desarrollo de cualquiera de las enfermedades proliferativas descritas en la presente memoria.

15 El término "individuo" es un mamífero, incluyendo seres humanos. Un individuo incluye ser humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor, o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. El individuo (tal como un ser humano) puede tener una enfermedad avanzada o un grado menor de enfermedad, tal como carga tumoral baja. En algunas realizaciones, el individuo está en un estadio temprano de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer). En algunas realizaciones, el individuo está en un estadio avanzado de una enfermedad proliferativa (tal como un cáncer avanzado). En algunas realizaciones, el individuo es positivo para HER2. En algunas realizaciones, el individuo es negativo para HER2.

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

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

30 Como entiende un experto en la técnica, la referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

35 Cuando el estado de los receptores hormonales "se usa como una base" para la administración de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria, o para la selección de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria, el estado de los receptores hormonales se mide antes y/o durante el tratamiento, y los valores obtenidos se usan por un médico para evaluar cualquiera de los siguientes: (a) idoneidad probable o posible de un individuo para recibir inicialmente el o los tratamientos; (b) ausencia de idoneidad probable o posible de un individuo para recibir inicialmente el o los tratamientos; (c) capacidad de respuesta al tratamiento; (d) idoneidad probable o posible de un individuo para continuar recibiendo el o los tratamientos; (e) ausencia de idoneidad probable o posible de un individuo para continuar recibiendo el o los tratamientos; (f) ajuste de la dosificación; o (g) predicción de la probabilidad de beneficios clínicos.

Método de tratamiento

Los métodos para tratar el cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales del tejido del cáncer de mama pueden comprender la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora. En algunas realizaciones, el estado de los receptores hormonales se determina sobre la base de la expresión de un receptor hormonal tal como el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona del tejido y/o células del cáncer de mama.

En la presente invención, el estado de los receptores hormonales del tejido del cáncer de mama no expresa (es decir, es negativo para) tanto el receptor de estrógeno (ER) como el receptor de progesterona (PgR). En algunas realizaciones, el individuo es probablemente más respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el individuo es probablemente menos respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona.

En algunas realizaciones, el cáncer de mama expresa además HER2 (HER2+). En algunas realizaciones, el cáncer de mama no expresa además HER2 (HER2-).

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

El estrógeno, mediado a través del receptor de estrógeno (ER), juega un papel importante en la regulación del crecimiento y diferenciación del epitelio de mama normal (Pike MC et al. *Epidemiologic Reviews* (1993) 15(1):17-35; Henderson BE et al. *Cancer Res.* (1988) 48:246-253). Estimula la proliferación celular y regula la expresión de otros genes, incluyendo el receptor de progesterona (PgR). PgR media entonces el efecto mitogénico de la progesterona, estimulando adicionalmente la proliferación (Pike et al., 1993; Henderson et al., 1988). Las diferencias moleculares entre los tumores negativos para el receptor de estrógeno ("ER") y positivos para ER son significativas a la luz de observaciones clínicas que indican que la naturaleza y comportamiento biológico de los tumores positivos para ER y negativos para ER son distintos incluso en ausencia de terapia hormonal. Por ejemplo, los cánceres negativos para ER tienden a recurrir antes y muestran una tasa diferente de recurrencia en sitios de órganos distantes comparado con los tumores positivos para ER. Las observaciones clínicas y los datos de perfilado molecular sugieren que los tumores que no expresan ER ni PgR representan una entidad clínica diferente en términos de respuesta a la quimioterapia. (Colleoni et al., *Annals of Oncology* 11(8): 1057 (2000)). Así, los cánceres de mama negativos para ER y positivos para ER son dos entidades de enfermedad distintas en lugar de variaciones fenotípicas de la misma enfermedad.

En algunas realizaciones, el método comprende identificar un paciente con cáncer de mama sobre la base de un estado de los receptores hormonales de pacientes que tienen tejido tumoral que no expresa ER ni PgR. Se administra a los pacientes adecuados una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y una proteína transportadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al paciente una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. El al menos otro agente quimioterapéutico puede administrarse concurrentemente o secuencialmente con las nanopartículas de taxano. En algunas realizaciones el al menos otro agente quimioterapéutico comprende 5-Fluoruracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida (FEC) administrados concurrentemente o secuencialmente. Estos métodos tienen una mayor eficacia en poblaciones ER(-)/PgR(-) en todas las poblaciones de pacientes, tanto positivas para HER-2 como negativas para HER-2.

Pueden usarse varios métodos para determinar el estado de los receptores hormonales y medir los niveles de receptores hormonales (p. ej., niveles del receptor de estrógeno y/o niveles del receptor de progesterona) en una muestra (p. ej., tejido de cáncer de mama). Los métodos para medir los niveles de ARN incluyen hibridación (p. ej., transferencia Northern de ARN separados, micromatrices, y transferencia en mancha o ranura o ARN total) y métodos basados en PCR (p. ej., RT-PCR y PCR cuantitativa en tiempo real). Por ejemplo, la hibridación puede hacerse por análisis Northern para identificar una secuencia de ARN que hibrida con una sonda. La sonda puede marcarse con un radioisótopo tal como ³²P, una enzima, digoxigenina, o por biotilación. El ARN que se va a analizar puede separarse por electroforesis en un gel de agarosa o poliacrilamida, transferirse a una membrana de nitrocelulosa, nilón u otra adecuada, e hibridarse con la sonda usando técnicas estándar muy conocidas en la técnica, tales como las descritas en las secciones 7.39-7.52 de Sambrook et al., (1989) *Molecular Cloning*, segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainview, N.Y.

Como los ensayos de transferencia Northern estándar pueden usarse para averiguar el nivel de un ARN particular en una muestra de un mamífero, igualmente pueden usarse los métodos basados en PCR, tales PCR cuantitativa en

tiempo real. En una realización, puede realizarse transcripción inversa usando cebadores de hexámeros de oligonucleótidos al azar en ARNm total aislado de una muestra de cáncer. El ADNc resultante puede usarse entonces como molde en experimentos de PCR cuantitativa en tiempo real usando cebadores oligonucleotídicos directos e inversos en presencia de una sonda específica (p. ej., una sonda que tiene un marcador informador fluorescente en 5' en un extremo y un marcador de apantallamiento en 3' en el otro extremo). Las reacciones pueden monitorizarse usando el punto durante el ciclado en el que se detecta en primer lugar la amplificación de un producto de PCR, en lugar de la cantidad del producto de PCR acumulada después de un número fijado de ciclos. Los niveles del producto de PCR cuantificados resultantes pueden correlacionarse con los niveles de ARNm en la muestra de cáncer original, y los niveles de ARNm pueden correlacionarse, a su vez, con la agresividad de ese cáncer.

Los métodos para medir los niveles de polipéptido de receptores hormonales (p. ej., niveles de proteína del receptor de estrógeno y/o niveles de proteína del receptor de progesterona) incluyen técnicas basadas en ELISA, inmunohistoquímica, e inmunofluorescencia. Dichos métodos emplean típicamente anticuerpos que tienen una afinidad de unión específica para un polipéptido particular. "Afinidad de unión específica" se refiere a la capacidad de un anticuerpo de interactuar específicamente con un polipéptido particular sin reaccionar de manera cruzada significativamente con otros polipéptidos diferentes en el mismo entorno. Un anticuerpo que tiene una afinidad de unión específica para el receptor de estrógeno o receptor de progesterona puede interactuar con polipéptidos del receptor de estrógeno o receptor de progesterona.

Los niveles de los polipéptidos del receptor de estrógeno o receptor de progesterona en una muestra de cáncer de mama pueden medirse, por ejemplo, usando una técnica de ELISA en sandwich cuantitativa. Las muestras de tejido de cáncer de mama pueden homogeneizarse y extraerse, y pueden añadirse partes alícuotas de los extractos a pocillos separados de una placa de microtitulación pre-recubierta con anticuerpos específicos para el receptor de estrógeno o receptor de progesterona. Después de la unión de la proteína y el lavado posterior, pueden añadirse anticuerpos ligados a enzima específicos para el receptor de estrógeno o receptor de progesterona a los pocillos. Después de la unión del anticuerpo y el lavado posterior, puede añadirse una disolución de sustrato que contiene una IgG conjugada con un marcador a los pocillos (p. ej., IgG conjugada con peroxidasa de rábano (HRP)). El marcador puede cuantificarse entonces por espectrofotometría y los niveles cuantificados pueden compararse con un nivel control o de línea base. Los niveles de polipéptido cuantificados resultantes pueden correlacionarse con la agresividad de ese cáncer.

Los niveles de polipéptidos también pueden medirse por inmunohistoquímica. Por ejemplo, una sección de una muestra de tejido de cáncer de mama puede tratarse con anticuerpos antireceptor de estrógeno o antireceptor de progesterona. Pueden incubarse secciones como control negativo con suero de conejo o ratón preinmune en lugar de anticuerpos primarios. Después de la unión del anticuerpo y el lavado posterior, los anticuerpos primarios pueden detectarse con anticuerpos secundarios conjugados con marcador apropiados (p. ej., anticuerpos conjugados con oro o conjugados con enzimas). El marcador se revela entonces y se cuantifica usando un sistema de análisis de imágenes. Los niveles de polipéptido cuantificados resultantes pueden correlacionarse con la agresividad de ese cáncer. Aunque las muestras pueden procesarse individualmente, las muestras de diferentes tejidos o de una población de diferentes pacientes pueden procesarse simultáneamente. Dichos métodos de procesamiento incluyen, sin limitación, micromatrices de tejidos, como se describe por Kononen et al., (1998) *Nature Med.* 4:844-847.

Los anticuerpos adecuados para métodos basados en ELISA, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia pueden obtenerse usando técnicas estándar. Además, pueden usarse anticuerpos disponibles comercialmente frente a polipéptidos asociados con la agresividad del cáncer.

Sobre la base de los varios métodos de medición descritos anteriormente y conocidos en la técnica, puede determinarse el estado de los receptores hormonales tales como el receptor de progesterona y receptor de estrógeno. Por ejemplo, usando inmunohistoquímica y midiendo la reactividad nuclear del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona, puede determinarse el porcentaje de células inmunoreactivas que expresan el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona registrado como el porcentaje de células inmunoreactivas sobre al menos 2.000 células neoplásicas. El tejido de cáncer de mama se caracteriza por tener un bajo estado de los receptores hormonales si más de o igual a aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % de las células del tejido del cáncer de mama expresan el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona. Los tejidos del cáncer de mama se caracterizan como que no expresan o son negativos para un receptor hormonal tal como el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona si menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido del cáncer de mama expresan el receptor hormonal. En algunas realizaciones, menos de aproximadamente cualquiera del 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, o 0,9 % de las células del tejido del cáncer de mama expresan un receptor hormonal tal como el receptor de estrógeno o el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, menos de aproximadamente cualquiera del 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, o 0,9 % de las células del tejido del cáncer de mama expresan el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el 0 % de las células del tejido del cáncer de mama expresan un receptor hormonal tal como el receptor de estrógeno o el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el 0 % de las células del tejido del cáncer de mama expresan el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona.

60 Terapia de combinación con agente quimioterapéutico

En la presente memoria se describen métodos para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. El taxano puede ser cualquiera de (y, en algunas realizaciones, que consiste esencialmente en) paclitaxel, docetaxel, y ortataxel. Según la invención, la composición de nanopartículas comprende paclitaxel, en particular, Abraxane®. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) agentes antimetabolito (incluyendo análogos de nucleósidos), agentes basados en platino, agentes alquilantes, inhibidores de tirosina quinasa, antibióticos de antraciclina, alcaloides de vinca, inhibidores del proteasoma, macrólidos, e inhibidores de topoisomerasa.

En la presente invención, el estado de los receptores hormonales del tejido del cáncer de mama no expresa (es decir, es negativo para) tanto el receptor de estrógeno (ER) como el receptor de progesterona (PgR). En algunas realizaciones, el individuo es probablemente más respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el individuo es probablemente menos respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona.

En algunas realizaciones, el tejido del cáncer de mama expresa además HER2 (HER2+). En algunas realizaciones, el tejido del cáncer de mama no expresa además HER2 (HER2-).

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina al paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos. En algunas realizaciones, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm y la composición de paclitaxel/albúmina carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas realizaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®.

En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de Abraxane®, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. Las combinaciones de fármacos preferidas para la administración secuencial o coadministración o administración simultánea con Abraxane® son aquellas que muestran una actividad antiproliferativa aumentada cuando se compara con los componentes únicos solos, especialmente combinaciones que dan lugar a la regresión de los tejidos proliferativos y/o a la cura de enfermedades proliferativas.

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

El agente quimioterapéutico puede estar presente en una composición de nanopartículas. Por ejemplo, un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína transportadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína transportadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) tiocolchicina o sus derivados (tal como tiocolchicina dimérica, incluyendo por ejemplo *nab-5404*, *nab-5800*, y *nab-5801*), rapamicina o sus derivados, y geldanamicina o sus derivados (tal como 17-*alil* amino geldanamicina (17-AAG)). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es rapamicina. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es 17-AAG.

Una lista ejemplar de agentes quimioterapéuticos contemplados se proporciona en la presente memoria. Los agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, alcaloides de vinca, agentes que disrumen la formación de

microtúbulos (tales como colchicinas y sus derivados), agentes antiangiogénicos, anticuerpos terapéuticos, agentes dirigidos a EGFR, agente dirigido a tirosina quinasa (tal como inhibidores de tirosina quinasa), 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, macrólidos, anticuerpos terapéuticos, retinoides (tales como ácidos retinoicos todo trans o un derivado de los mismos); geldanamicina o un derivado de la misma (tal como 17-AAG), y otros agentes quimioterapéuticos estándar muy reconocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) adriamicina, colchicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, mitoxantrona, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxanos y derivados de los mismos (p. ej., paclitaxel y derivados del mismo, taxotere y derivados del mismo, y semejantes), topotecán, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, pipsosulfán, 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 semejantes. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un derivado de tiocolchicina y una proteína transportadora (tal como albúmina).

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico incluyendo carboplatino, Navelbine® (vinorelbina), antraciclina (Doxil®), lapatinib (GW57016), Herceptin®, gemcitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), Alimta®, cisplatino, 5-fluorouracilo, epirubicina, 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 citoquinas al individuo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un agente inhibidor del crecimiento. Las dosificaciones adecuadas para el agente inhibidor del crecimiento son aquellas usadas actualmente y pueden disminuirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente inhibidor del crecimiento y el taxano.

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

La referencia a un agente quimioterapéutico en la presente memoria se aplica al agente quimioterapéutico o sus derivados y, de acuerdo con esto, la invención contempla e incluye cualquiera de estas realizaciones (agente; agente o derivado(s)). "Derivados" o "análogos" de un agente quimioterapéutico u otro resto químico incluyen compuestos que son estructuralmente similares al agente quimioterapéutico o resto o pertenecen a la misma clase química general que el agente quimioterapéutico o resto. En algunas realizaciones, el derivado o análogo del agente quimioterapéutico o resto retiene una propiedad química y/o física similar (incluyendo, por ejemplo, funcionalidad) del agente quimioterapéutico o resto.

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de tirosina quinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de tirosina quinasa. Los inhibidores de tirosina quinasa adecuados incluyen, por ejemplo, imatinib (Gleevec®), gefitinib (Iressa®), Tarceva, Sutent® (malato de sunitinib), y Lapatinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina quinasa es lapatinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina quinasa es Tarceva. Tarceva es un inhibidor que es una molécula pequeña del factor de crecimiento epidérmico tipo 1/receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER1/EGFR) que ha demostrado, en un ensayo clínico de Fase III, una supervivencia incrementada en individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento del cáncer de mama, incluyendo el tratamiento del cáncer de mama metastásico y el tratamiento del cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de tumor sólido avanzado. En algunas realizaciones, la proliferación de los tumores que expresan EGFR en un mamífero se inhibe mediante la administración a un mamífero infectado con dichos tumores de Abraxane® y gefitinib, en donde el gefitinib se administra por dosificación pulsada.

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como 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 para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un

individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un agente antimetabolito. Un "agente antimetabólico" es un agente que es estructuralmente similar a un metabolito, pero que no puede ser usado por el cuerpo de una manera productiva. Muchos agentes antimetabolito interfieren con la producción de ácidos nucleicos, ARN y ADN. Por ejemplo, el antimetabolito puede ser un análogo de nucleósidos, que incluye, azacitidina, azatioprina, capecitabina (Xeloda®), citarabina, cladribina, arabinósido de citosina (ara-C, citosar), doxifluridina, fluorouracilo (tal como 5-fluorouracilo), UFT, hidroxiaurea, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina (tal como 6-tioguanina). Otros antimetabolitos incluyen, por ejemplo, L-asparaginasa (Elspar), decarbazina (DTIC), 2-desoxi-D-glucosa, y procarbazona (matulano). En algunas realizaciones, el análogo de nucleósido es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) gemcitabina, fluorouracilo, y capecitabina. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o cáncer de mama avanzado localmente. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento del cáncer de mama en un entorno neoadyuvante.

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo, puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un agente alquilante. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un agente alquilante. Los agentes alquilantes adecuados incluyen ciclofosfamida (Citoxán), mecloretamina, clorambucilo, melfalán, carmustina (BCNU), tiotepa, busulfán, alquil sulfonatos, etilen iminas, análogos de 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 método es para el tratamiento de un cáncer de mama en estadio temprano. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de un cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante.

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino. Los agentes basados en platino adecuados incluyen carboplatino, cisplatino, y oxaliplatino. En algunas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el método 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).

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un antibiótico de antraciclina. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un antibiótico de antraciclina. Los antibióticos de antraciclina adecuados incluyen Doxil®, actinomicina, dactinomicina, daunorrubicina (daunomicina), doxorubicina (adriamicina), epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, valrubicina. En algunas realizaciones, la antraciclina es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) Doxil®, epirubicina, y doxorubicina. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de un cáncer de mama en estadio temprano. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de un cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante.

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un alcaloide de vinca. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína

transportadora (tal como 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 método es para el tratamiento cáncer de mama en estadio IV.

- 5 Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un macrólido. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un macrólido. Los macrólidos adecuados incluyen, por ejemplo, rapamicina, carbomicina, y eritromicina. En algunas realizaciones, el macrólido es rapamicina o un derivado de la misma. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de un tumor sólido.

- 20 Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de topoisomerasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de topoisomerasa. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un inhibidor de topoisomerasa, incluyendo, por ejemplo, inhibidor de topoisomerasa I y topoisomerasa II. Los inhibidores de topoisomerasa I ejemplares incluyen, camptotecina, tal como irinotecán y topotecán. Los inhibidores de topoisomerasa II ejemplares incluyen, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, y tenipósido.

- 30 Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de cáncer de mama metastásico y cáncer de mama en un entorno adyuvante o un entorno neoadyuvante.

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

- 50 Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor del proteasoma, tal como bortezomib (Velcade). En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor del proteasoma, tal como bortezomib (Velcade®).

- 60 Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína

transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína transportadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico. Los anticuerpos terapéuticos adecuados incluyen, anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin® (bevacizumab)), anticuerpo anti-HER2 (tal como Herceptin® (trastuzumab)), Erbitux® (cetuximab), Campath (alemtuzumab), Mylotarg (gemtuzumab), Zevalin (ibritumomab tiuxetan, 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 frente a VEGF o HER2. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de cáncer de mama positivo para HER2, incluyendo el tratamiento de cáncer de mama avanzado, el tratamiento de cáncer metastásico, el tratamiento de cáncer de mama en un entorno adyuvante, y el tratamiento de cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de cualquiera de cáncer de mama metastásico y cáncer de mama en un entorno adyuvante o en un entorno neoadyuvante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama metastásico positivo para HER2 en un individuo, que comprende administrar al individuo 125 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane®) semanalmente durante tres semanas con descanso en la cuarta semana, concurrente con la administración de Herceptin®.

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína transportadora, y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo anti- VEGF. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF inhiben de forma sinérgica la proliferación celular (tal como el crecimiento de las células tumorales). En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %) de la proliferación celular. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas realizaciones, el paclitaxel 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 el paclitaxel en la composición de nanopartículas como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa.

Un método para inhibir las metástasis tumorales del cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína transportadora, y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF. Las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el anticuerpo anti-VEGF pueden inhibir de forma sinérgica la metástasis tumoral. Puede inhibirse al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %) de las metástasis. En la presente memoria se describe un método para inhibir metástasis en el nodo linfático. En la presente memoria también se describe un método para inhibir metástasis en el pulmón. El taxano puede ser paclitaxel. El anticuerpo anti-VEGF puede ser bevacizumab (tal como Avastin®). El taxano puede ser paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF puede ser bevacizumab (tal como Avastin®). El taxano en la nanopartícula en la composición puede administrarse por administración intravenosa. El anticuerpo anti-VEGF puede administrarse por administración intravenosa. Tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el anticuerpo anti-VEGF pueden administrarse por administración intravenosa.

Las dosificaciones adecuadas para el anticuerpo anti-VEGF incluyen, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 4, 6, 8, 10, o 12 mg/kg). En algunas realizaciones, la dosificación del anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², incluyendo por ejemplo aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 100, 200, o 300 mg/m²). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®).

Las combinaciones adecuadas de las cantidades de taxano en una composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF incluyen, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 5, 10, o 15 mg/kg) de taxano en una composición de nanopartículas y aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, o 18 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF; aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200, o 300 mg/m²) de taxano en una composición de nanopartículas y 40 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 100, 200, o 300 mg/m²) de anticuerpo anti-VEGF; aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200, o 300 mg/m²) de taxano en una composición de nanopartículas y aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, o 18 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF. En algunas realizaciones, el método comprende administrar a un individuo al menos

aproximadamente 200 mg/m² de taxano en una composición de nanopartículas y al menos aproximadamente cualquiera de 2, 4, 8, o 10 mg/kg de anticuerpo anti-VEGF.

La composición de nanopartículas de taxano y el anticuerpo anti-VEGF pueden administrarse simultáneamente al individuo. La administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser concurrente.

5 Un régimen de dosificación ejemplar para la terapia de combinación de nanopartículas de taxano incluye la administración de 100 mg/m² -300 mg/m² (tal como 200 mg/m²) de taxano en la composición de nanopartículas al menos semanalmente (incluyendo, por ejemplo, cada 1, 2, 3, 4, 5, o 6 días) concurrente con la administración de 2 mg/kg -15 mg/kg (tal como cualquiera de 4, 6, 8, 10 mg/kg o 15 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF cada dos semanas o más frecuentemente (por ejemplo, cada semana, dos veces a la semana o tres veces a la semana).

10 La composición de nanopartículas de taxano y el anticuerpo anti-VEGF pueden administrarse secuencialmente al individuo. Por ejemplo, la composición de nanopartículas de taxano se administra durante al menos un (tal como al menos cualquiera de dos, tres, cuatro, cinco o seis) ciclo antes de la administración del anticuerpo anti-VEGF. Esto se sigue entonces por la administración de un anticuerpo anti-VEGF durante al menos una vez (tal como dos veces) a la semana durante al menos aproximadamente 3 (tal como 4, 5, o 6) semanas. Un régimen de dosificación ejemplar para la terapia de combinación de composición de nanopartículas de taxano (tal como composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo Abraxane[®]) y anticuerpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por ejemplo Avastin[®]) incluye la administración de 10 mg/kg de taxano en una composición de nanopartículas diariamente durante 5 días en dos ciclos separados por una semana seguido de la administración de un anticuerpo anti-VEGF a dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg, o 8 mg/kg dos veces a la semana durante 6 semanas.

Pueden administrarse dos o más agentes quimioterapéuticos además del taxano en la composición de nanopartículas. Estos dos o más agentes quimioterapéuticos pueden (pero no necesariamente) pertenecer a diferentes clases de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de estas combinaciones se proporcionan en la presente memoria. También se contemplan otras combinaciones.

25 Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína transportadora (tal como 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 para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresan el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane[®]), 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 método es para el tratamiento de cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer localmente avanzado/inflamatorio en un individuo que comprende administrar al individuo 220 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane[®]) cada dos semanas; 2.000 mg/m² de gemcitabina, cada dos semanas; y 50 mg/m² de epirrubicina, cada dos semanas. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo en un entorno adyuvante, que comprende administrar al individuo 175 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane[®]) cada dos semanas, 2.000 mg/m² de gemcitabina, cada dos semanas, y 50 mg/m² de epirrubicina, cada dos semanas.

45 Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína transportadora (tal como 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 para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane[®]), 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 método es para el tratamiento de cualquiera de cáncer de mama avanzado, cáncer de mama metastásico, y cáncer de mama en un entorno adyuvante. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer metastásico en un individuo, que comprende administrar al individuo 75 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane[®]) y carboplatino, AUC=2, en donde la administración se lleva a cabo semanalmente durante tres semanas con la cuarta semana de descanso. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar semanalmente aproximadamente 2-4 mg/kg de Herceptin[®].

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como 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 para uso en un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino (tal como carboplatino), y c) un alcaloide de vinca (tal como Navelbine®).

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) en un individuo puede comprender administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como 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 para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel 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 método es para el tratamiento de un cáncer de mama en estadio temprano. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de un cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar un cáncer de mama en estadio temprano en un individuo, en donde el método comprende administrar 260 mg/m² de la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane®), 60 mg/m² de adriamicina, y 600 mg/m² de ciclofosfamida, en donde la administración se lleva a cabo cada dos semanas.

En la Tabla 1 se proporcionan otras realizaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama avanzado en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de carboplatino. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una cantidad efectiva de Herceptin® al individuo. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama metastásico en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de gemcitabina. También se describe un método para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de carboplatino.

Una composición que comprende nanopartículas puede comprender un taxano (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y una proteína transportadora (tal como albúmina) y al menos otro agente quimioterapéutico. Las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender cantidades efectivas del taxano y del agente quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona). El agente quimioterapéutico y el taxano pueden estar presentes en la composición a una relación predeterminada, tal como las relaciones en peso descritas en la presente memoria. En la presente memoria se describe una composición sinérgica de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. El otro agente quimioterapéutico puede ser un anticuerpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por ejemplo, Avastin®).

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina) para uso en el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona), en donde dicho uso comprende la administración simultánea y/o secuencial de al menos otro agente quimioterapéutico. En la presente memoria se describe además una composición farmacéutica que comprende un agente quimioterapéutico para uso en el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona), en donde dicho uso comprende la administración simultánea y/o secuencial de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina). También se describen composiciones de nanopartículas que contienen taxano y composiciones que comprenden otro agente quimioterapéutico para uso simultáneo y/o secuencial para el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona).

Modos de administración

La composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (también referida como "composición de nanopartículas") y el agente quimioterapéutico pueden administrarse simultáneamente (es decir, administración

simultánea) y/o secuencialmente (es decir, administración secuencial) en los métodos descritos anteriormente para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona).

5 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico (incluyendo los agentes quimioterapéuticos específicos descritos en la presente memoria) se administran simultáneamente. El término "administración simultánea", tal y como se usa en la presente memoria, significa que la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran con una separación temporal de no más de aproximadamente 15 minuto(s), tal como no más de aproximadamente cualquiera de 10, 5, o 1 minutos. Cuando los fármacos se administran simultáneamente, el fármaco en las nanopartículas y el agente quimioterapéutico pueden estar contenidos en la misma composición (p. ej., una composición que comprende tanto las nanopartículas como el agente quimioterapéutico) o en composiciones separadas (p. ej., las nanopartículas están contenidas en una composición y el agente quimioterapéutico está contenido en otra composición). Por ejemplo, el paclitaxel y el agente quimioterapéutico pueden estar presentes en una única composición que contiene al menos dos nanopartículas diferentes, en donde algunas de las nanopartículas en la composición comprenden el taxano y una proteína transportadora, y algunas de las demás nanopartículas en la composición comprenden el agente quimioterapéutico y una proteína transportadora. La invención contempla y engloba dichas composiciones. En algunas realizaciones, sólo el paclitaxel está contenido en las nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración simultánea del fármaco en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede combinarse con dosis suplementarias del paclitaxel y/o del agente quimioterapéutico.

20 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran secuencialmente. El término "administración secuencial", tal y como se usa en la presente memoria, significa que el fármaco en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran con una separación temporal de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más de aproximadamente cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Bien la composición de nanopartículas o el agente quimioterapéutico pueden administrarse en primer lugar. La composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en el mismo envase o en envases diferentes.

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

35 La frecuencia de la dosificación de la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y del agente quimioterapéutico puede ajustarse durante el curso del tratamiento, sobre la base del criterio del médico responsable de la administración. Cuando se administran separadamente, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el agente quimioterapéutico pueden administrarse a una frecuencia o intervalos de dosificación diferentes. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco puede administrarse semanalmente, mientras un agente quimioterapéutico puede administrarse más o menos frecuentemente. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación sostenida continua de la nanopartícula que contiene el fármaco y/o el agente quimioterapéutico. En la técnica son conocidas varias formulaciones y dispositivos para conseguir una liberación sostenida.

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

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

- En algunas realizaciones, se administra suficiente agente quimioterapéutico como para permitir una reducción de la dosis normal del fármaco en la composición de nanopartículas 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, se administra suficiente fármaco en la composición de nanopartículas como para permitir una reducción de la dosis normal requerida del agente quimioterapéutico para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquiera del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o más.
- La dosis tanto del taxano en la composición de nanopartículas como del agente quimioterapéutico pueden reducirse comparado con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando se administran solos. Así, tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el agente quimioterapéutico pueden administrarse a un nivel subterapéutico, es decir, reducido. La dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico puede ser sustancialmente menores de la dosis tóxica máxima (MTD) establecida. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico es menor de aproximadamente el 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, o 10 % de la MTD.
- Puede usarse una combinación de las configuraciones de administración descritas en la presente memoria. Los métodos de terapia de combinación descritos en la presente memoria pueden realizarse solos o en conjunción con otra terapia, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica, y semejantes. Adicionalmente, una persona que presente 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 técnica, las dosis apropiadas de agentes quimioterapéuticos serán aproximadamente aquellas ya empleadas en terapias clínicas en donde el agente quimioterapéutico se administra solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La variación en la dosificación ocurrirá probablemente dependiendo de la afección que se está tratando. Como se ha descrito anteriormente, los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse a un nivel reducido.
- Las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) a través de varias rutas, tal como parenteralmente, incluyendo intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, o transdérmica. Por ejemplo, la composición de nanopartículas puede administrarse por inhalación para tratar afecciones del tracto respiratorio. La composición puede usarse para tratar afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar, bronqueolitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar, y semejantes. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra oralmente.
- La frecuencia de la dosificación de la administración de la composición de nanopartículas depende de la naturaleza de la terapia de combinación y de la enfermedad particular que se está tratando. Una frecuencia de dosificación ejemplar incluye, semanalmente sin descanso; semanalmente, tres de cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de tres semanas. Véase también la Tabla 1.
- La dosis del taxano en la composición de nanopartículas variará con la naturaleza de la terapia de combinación y la enfermedad particular que se está tratando. La dosis deberá ser suficiente para efectuar una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica frente a una enfermedad particular. Una dosis ejemplar del taxano (en algunas realizaciones paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, aproximadamente cualquiera de 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m², y 300 mg/m². Por ejemplo, la dosificación de paclitaxel en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 100-400 mg/m² cuando se proporciona en un esquema de 3 semanas, o 50-250 mg/m² cuando se proporciona en un esquema semanal. Véase también la Tabla 1.
- Otros esquemas de dosificación ejemplares para la administración de la composición de nanopartículas (tal como la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo Abraxane[®]) incluyen, 100 mg/m², semanalmente, sin descanso; 75 mg/m² semanalmente, 3 de cuatro semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 2 de 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sin descanso; 175 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m², cada tres semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sin descanso. Además, el taxano (solo o en terapia de combinación) puede administrarse siguiendo un régimen de dosificación metronómico descrito en la presente memoria.
- Los regímenes de dosificación ejemplares para la terapia de combinación de la composición de nanopartículas (tal como la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo, Abraxane[®]) y otros agentes incluyen, 125 mg/m² semanalmente, dos de tres semanas, más 825 mg/m² de Xeloda[®], diariamente. La dosis de la composición de nanopartículas (tal como la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo, Abraxane[®]) y Xeloda[®] puede variar dependiendo de la enfermedad particular o el paciente que se está tratando. La dosis debería ser suficiente para efectuar una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica frente a una enfermedad particular. Una dosis ejemplar de la composición de nanopartículas (en algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo, Abraxane[®]) en la terapia de combinación incluye,

aproximadamente cualquiera de 100 mg/m², 125 mg/m², 200 mg/m², y 260 mg/m². Por ejemplo, la dosificación de paclitaxel en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 50-300 mg/m² cuando se proporciona en un esquema semanal, con o sin descansos. Una dosis ejemplar de Xeloda[®] en la terapia de combinación incluye, aproximadamente cualquiera de 550 mg/m², 650 mg/m², 825 mg/m², 850 mg/m², 1.000 mg/m² y 1.250 mg/m². Por ejemplo, la dosificación de Xeloda[®] puede estar en el intervalo de 500-2.500 mg/m² cuando se proporciona en un esquema diario, con o sin descansos.

Los regímenes de dosificación ejemplares para la terapia de combinación de la composición de nanopartículas (tal como la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo, Abraxane[®]) y otros agentes incluyen, 260 mg/m² una vez cada dos semanas más 60 mg/m² de adriamicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida, una vez cada dos semanas; 220-340 mg/m² una vez cada tres semanas, más carboplatino, AUC=6, una vez cada tres semanas; 100-150 mg/m² semanalmente, más carboplatino, AUC=6, una vez cada tres semanas; 175 mg/m² una vez cada dos semanas, más 2.000 mg/m² de gemcitabina y 50 mg/m² de epirrubicina, una vez cada dos semanas; y 75 mg/m² semanalmente, tres de cuatro semanas, más carboplatino, AUC=2, semanalmente, tres de cuatro semanas.

La composición de nanopartículas del taxano y el agente quimioterapéutico puede administrarse según cualquiera de los regímenes de dosificación descritos en la Tabla 1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en las Filas 1 a 35 de la Tabla 1. La administración de la composición de nanopartículas y del agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se indica en las Filas 1 a 35 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama metastásico en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en las Filas 2, 4-8, y 10-15 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se indica en las Filas 2, 4-8, y 10-15 de la Tabla 1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama avanzado en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en las Filas 1 y 16 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se indica en las Filas 1 y 16 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama de estadio IV en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en la Fila 3 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del agente quimioterapéutico puede ser el régimen de dosificación como se indica en la Fila 3 de la Tabla 1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo en un entorno adyuvante, en donde el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en las Filas 18 a 24 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se indica en las Filas 18 a 24 de la Tabla 1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo en un entorno neoadyuvante, en donde el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en las Filas 25 a 35 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se indica en las Filas 25 a 35 de la Tabla 1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar tumor sólido (incluyendo tumor sólido avanzado) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en las Filas 36 a 39 de la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se indica en las Filas 36 a 39 de la Tabla 1.

Tabla 1

No. de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título del protocolo
1.	ABX + Carboplatino + Herceptin®	ABX: 100 mg/m ² D1, 8, 15 q4sem x 6 Carbo: AUC= 2 D1, 8, 15 q4sem x 6 Herceptin®: 4 mg/kg en la sem 1, 2 mg/kg en todas las semanas posteriores	Cáncer de mama avanzado HER2+	Un estudio de fase II de paclitaxel en nanopartículas (ABI-007) carboplatino™ en dosis densa, con Herceptin® como terapia de primera o segunda línea de cáncer de mama avanzado HER2+
2.	ABX solo (+ Herceptin®)	ABX: 125 mg/m ² qsem x 3/4	Cáncer de mama metastásico	Ensayo de fase II de monoterapia de Abraxane® semanal para primera línea de MBC (más Herceptin® en pcs HER2+)
3.	ABX + Navelbine® (± G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m ² Nav: 15 mg/m ² L2: ABX: 90 mg/m ² Nav: 20 mg/m ² L3: ABX: 100 mg/m ² Nav: 22,5 mg/m ² L4: ABX: 110 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² qsem todos los niveles	Cáncer de mama en estadio IV	Estudio de fase I-II ABX semanal + Navelbine®, con o sin G-CSF, en cáncer de mama en estadio IV
4.	ABX + Xeloda®	ABX: 125 mg/m ² qsem x 2/3 Xeloda®: 825 mg/m ² D1-14 q3sem	Cáncer de mama metastásico	Ensayo para MBC de fase II primera línea ABX + Xeloda®
5.	ABX + Antraciclina		Cáncer de mama metastásico	Ensayo de fase I/II de ABX más Doxil® para MBC más PK limitada
6.	ABX + Gemcitabina	ABX: 125 mg/m ² Gem: 1.000 mg/m ² qsem x 2/3	Cáncer de mama metastásico	Ensayo de Fase II aleatorizado de nab (unido a albúmina en nanopartículas)- Paclitaxel (nab-paclitaxel) semanal en combinación con gemcitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico negativo para HER2
7.	ABX + Lapatinib		Cáncer de mama metastásico	Fase I/II de Abraxane® + GW572016
8.	ABX + Lapatinib	ABX: 100 mg/m ² qsem x 3/4 Lapatinib: empezando a 1.000 mg/d x 2 días	Cáncer de mama metastásico	Estudio de fase I de escalada de dosis de un pulso de quimiosensibilización oral de 2 días de lapatinib proporcionado antes de Abraxane® intravenoso semanal en pacientes con tumores sólidos avanzados

No. de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título del protocolo
9.	ABX + FEC (+ Herceptin®)	ABX: 220 mg/m ² q2sem x 6 seguido de FEC: 4 ciclos (+Herceptin® para pacs HER2+)	Cáncer de mama	Ensayo de fase II preoperatorio de Abraxane® seguido de FEC (+Herceptin® según sea apropiado) en cáncer de mama
10.	ABX + Carboplatino + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² qsem D1, 8, 15 Carbo: AUC= 2qsem D1, 8, 15 Avastin®: 10 mg/m ² q2sem	Cáncer de mama metastásico (HER2-ER-, PR-)	Estudio de fase II de seguridad y tolerabilidad de Abraxane®, Avastin® y carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo
11.	ABX + Avastin®	ABX: 130 mg/m ² qsem + Avastin® frente a ABX: 260 mg/m ² q2sem + Avastin®	Cáncer de mama metastásico	Ensayo de fase II de tres brazos en 1ª línea en pacientes con MBC negativo para HER2
12.	ABX + Avastin®	ABX: 125 mg/m ² qsem x 3/4 + Avastin®	Cáncer de mama metastásico	Estudio de un brazo de Abraxane® y Avastin® en 1ª línea MBS
13.	ABX + Avastin®	ABX + Avastin® qsem frente a Taxol® + Avastin qsem®	Cáncer de mama metastásico	Ensayo de fase III aleatorizado en 1ª y 2ª línea MBC con análisis de correlatos biológicos
14.	ABX + Xeloda® + Lapatinib		Cáncer de mama metastásico	Fase II de Abraxane® en combinación con Xeloda® y Lapatinib para cáncer de mama metastásico
15.	ABX + Gemcitabina	ABX: 3.000 mg/m ² D1 q3sem Gem: 1.250 mg/m ² D1, 8 q3sem	Cáncer de mama metastásico	Estudio de fase II de un brazo de Abraxane® y gemcitabina para 1ª línea MBC
16.	ABX + RAD001		Cáncer de mama avanzado	Estudio de fase I/II de Abraxane® en combinación con RAD001 en pacientes con cáncer de mama avanzado
17.	ABX + Sutent®		Cáncer de mama	Estudio de fase I de Abraxane® en combinación con Sutent®
18.	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin®)	AC + G-CSF q2sem x 4 seguido por ABX: 260 mg/m ² q2sem x 4 (+Herceptin® para pcs HER2+)	Cáncer de mama-Adyuvante	Abraxane® en quimioterapia adyuvante en dosis densa para cáncer de mama en estadio temprano
19.	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin®)	AC + G-CSF en dosis densa seguido por ABX (+Herceptin® para pcs HER2+) qsem	Cáncer de mama-Adyuvante	Ensayo adyuvante piloto de fase II de Abraxane® en cáncer de mama
20.	ABX + AC	AC seguido por ABX: 260 mg/m ² frente a AC seguido de Taxol®	Cáncer de mama-Adyuvante	Ensayo de registro adyuvante en dosis densa

ES 2 700 074 T3

No. de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título del protocolo
		la duración de Rx fue 16 sem		
21.	ABX + AC (+ G-CSF)	AC q2sem seguido por ABX: 260 mg/m ² + G-CSF q2sem la duración de Rx fue 16 sem	Cáncer de mama-Adyuvante	Estudio de fase II adyuvante piloto en dosis densa de Abraxane® en cáncer de mama
22.	ABX + AC (+ Avastin®)	AC en dosis densa seguido por ABX (+ Avastin® en pacs HER2+)	Cáncer de mama-Adyuvante	Estudio adyuvante piloto en cáncer de mama
23.	ABX + AC	AC seguido por ABX q2sem o q3sem	Cáncer de mama-Adyuvante	Estudio BIG: quimioterapia adyuvante de dosis densa frente a estándar
24.	ABX (ABI-007) + AC + Neulasta®	AC seguido por ABX q2sem x 4	Cáncer de mama-Adyuvante	Fase II-Estudio piloto que evalúa la seguridad de un régimen de dosis densa- AC x 4 →ABI-007 x 4Q2 SEMANAS + Neulasta®- proporcionado como quimioterapia adyuvante de mujeres con alto riesgo con cáncer de mama temprano
25.	ABX + FEC (+ Herceptin®)	ABX: 100 mg/m ² qsem x 12 seguido por 5-FU: 500 mg/m ² q3sem Epirrubicina: 100 mg/m ² (sin Herceptin®) o Epirrubicina: 75 mg/m ² (con Herceptin® para pacs HER2+) Ciclofosfamida: 500 mg/m ² q3sem	Cáncer de mama-avanzado localmente-Neoadyuvante	Un estudio de fase II de quimioterapia adyuvante con paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (Abraxane®) semanal secuencial seguido de 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida (FEC) en cáncer de mama avanzado localmente
26.	ABX + Gemcitabina + Epirrubicina	Brazo 1: Neoadyuvante: Gem: 2.000 mg/m ² , ABX: 175 mg/m ² , Epi: 50 mg/m ² q2sem x 6 Brazo 2: Adyuvante: Gem: 2.000 mg/m ² , ABX: 220 mg/m ² q2sem x 4	Cáncer de mama-Neoadyuvante	Ensayo de fase II de neoadyuvante en dosis densa gemcitabina, epirrubicina, ABI-007 (GEA) en cáncer de mama avanzado localmente o inflamatorio
27.	ABX + Herceptin®	ABX: 260 mg/m ² q2sem + Herceptin® seguido por Navelbine® + Herceptin®	Cáncer de mama-Neoadyuvante	Estudio de fase II multicentro de neoadyuvante.
28.	ABX + Carboplatino (+ Herceptin®)	TAC frente a AC seguido por ABX + carbo frente a AC seguido por ABX + carbo + Herceptin®	Cáncer de mama-Neoadyuvante	Ensayo de fase II aleatorizado de 3 brazos de dosis densa de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama

No. de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título del protocolo
29.	ABX + Capecitabina	ABX: 260 mg/m ² q3sem x 4 Xeloda® 850 mg/m ² D1-14 q3sem x 4	Cáncer de mama- Neoadyuvante	Ensayo de fase II neoadyuvante de Abraxane® y capecitabina en cáncer de mama avanzado localmente
30.	ABX + Carboplatino (+ Avastin®)	ABX qsem carbo qsem + Avastin® en pacs HER2+	Cáncer de mama- Neoadyuvante	Ensayo de fase I/II de quimioterapia neoadyuvante (NCT) con paclitaxel en nanopartículas (ABI-007, Abraxane®) semanal en combinación con carboplatino y Avastin® en estadio clínico I-III.
31.	ABX + Carboplatino + Herceptin® + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² qsem x 3/4 Carbo: AUC= 5 + Herceptin® + Avastin® ciclo de 4 semanas x 6	Cáncer de mama- Neoadyuvante	Estudio de fase II de bevacizumab semanal administrado con trastuzumab, ABI-007 y carboplatino como terapia preoperatoria en tumores de cáncer de mama con amplificación del gen HER2-neu
32.	ABX + Lapatinib	ABX: 260 mg/m ² q3sem Lapatinib: 1.000 mg/día	Cáncer de mama- Neoadyuvante	Ensayo neoadyuvante piloto con combinación de ABI-007 (Abraxane®) y GW572016 (Lapatinib)
33.	ABX + Capecitabina	ABX: 200 mg/m ² q3sem x 4 Xeloda®: 1.000 mg/m ² D1-14 q3sem x 4	Cáncer de mama- Neoadyuvante	Ensayo de fase II neoadyuvante de Abraxane® y capecitabina en cáncer de mama avanzado localmente
34.	ABX ± Avastin® + AC (+ G-CSF)	ABX qsem ± Avastin® seguido por A qsem + C diariamente frente a Taxol® qsem ± Avastin® seguido por A qsem + C diariamente	Cáncer de mama- Neoadyuvante	Ensayo de fase III de paclitaxel frente a Abraxane® con o sin Avastin® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida más G-CSF
35.	ABX + AC	ABX seguido por AC	Cáncer de mama- Neoadyuvante	Ensayo de fase II neoadyuvante con análisis de la expresión génica
36.	ABX + Rapamicina	ABX: 100 mg/m ² qsem Rapamicina: escalada de dosis 5-40 mg	Tumores sólidos	Estudio de fase I de rapamicina en combinación con Abraxane® en tumores sólidos avanzados
37.	ABX + Satraplatino		Tumores sólidos	Ensayo de fase I de Abraxane® y Satraplatino

No. de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título del protocolo
38.	ABX + Gemcitabina	ABX: 180, 220, 260, 300, 340 mg/m ² q3sem Gemcitabina: 1.000 mg/m ² D1 y D8	Tumores sólidos avanzados	Ensayo de fase I de Abraxane [®] en combinación con gemcitabina
39.	ABX + Gefitinib	ABX: 100 mg/m ² qsem x 3/4 Gefitinib empezando a 1.000 mg/d x 2	Tumores sólidos avanzados	Estudio de fase I de escalada de dosis de pulso de quimiosensibilización de gefitinib proporcionado antes de Abraxane [®] semana

Tal y como se usa en la presente memoria (por ejemplo, en la Tabla 1), ABX se refiere a Abraxane[®]; GW572016 se refiere a lapatinib; Xel se refiere a capecitabina o Xeloda[®]; bevacizumab también es conocido como Avastin[®]; trastuzumab también es conocido como Herceptin[®]; pemtrexed también es conocido como Alimta[®]; cetuximab también es conocido como Erbitux[®]; gefitinib también es conocido como Iressa[®]; FEC se refiere a una combinación de 5-fluorouracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida; AC se refiere a una combinación de Adriamicina más Ciclofosfamida; TAC se refiere a un régimen para cáncer de mama adyuvante aprobado por la FDA; RAD001 se refiere a un derivado de rapamicina.

Tal y como se usa en la presente memoria (por ejemplo, en la Tabla 1), AUC se refiere al área bajo la curva; q4sem se refiere a una dosis cada 4 semanas; q3sem se refiere a una dosis cada 3 semanas; q2sem se refiere a una dosis cada 2 semanas; qsem se refiere a una dosis semanal; qsem x 3/4 se refiere a una dosis semanal durante 3 semanas con descanso en la 4^a semana; qsem x 2/3 se refiere a una dosis semanal durante 2 semanas con descanso en la 3^a semana.

Terapia de combinación con terapia de radiación y cirugía

Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) puede comprender una primera terapia que comprende administrar un taxano (particularmente, nanopartículas que comprenden un taxano) y una proteína transportadora y una segunda terapia que comprende radiación y/o cirugía.

En la presente invención, el estado de los receptores hormonales del tejido del cáncer de mama no expresa (es decir, es negativo para) tanto el receptor de estrógeno (ER) como el receptor de progesterona (PgR). En algunas realizaciones, el individuo probablemente es más respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el individuo probablemente es menos respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona.

En algunas realizaciones, el tejido del cáncer de mama expresa además HER2 (HER2+). En algunas realizaciones, el tejido del cáncer de mama no expresa además HER2 (HER2-).

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

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

200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®.

5 La administración de la composición de nanopartículas puede ser anterior a la radiación y/o cirugía, posterior a la radiación y/o cirugía, o concurrente con la radiación y/o cirugía. Por ejemplo, la administración de la composición de nanopartículas puede preceder o seguir la terapia de radiación y/o cirugía por intervalos que varían de minutos a semanas. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo entre la primera y la segunda terapia es tal que el taxano y la radiación/cirugía todavía serían capaces de ejercer un efecto combinado ventajosamente en la célula. Por ejemplo, el paclitaxel en la composición de nanopartículas puede administrarse 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/o 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, el taxano (tal como paclitaxel) 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 el periodo de tiempo del tratamiento significativamente, con un lapso de varios días a varias semanas entre las dos terapias.

20 La radiación contemplada en la presente memoria incluye, por ejemplo, rayos γ , rayos X (haz externo), y la administración dirigida de radioisótopos a las células tumorales. También se contemplan otras formas de factores que dañan al ADN tales como microondas e irradiación UV. La radiación puede proporcionarse en una única dosis o en una serie de dosis pequeñas en un esquema de dosis fraccionada. La cantidad de radiación contemplada en la presente memoria varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 Gy, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 80, 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. La dosificación varía para los radioisótopos ampliamente, y depende de la vida media del isótopo y la fuerza y tipo de radiación emitida.

25 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 astatina²¹¹, carbono¹⁴, cromo⁵¹, cloro³⁶, hierro⁵⁷, cobalto⁵⁸, cobre⁶⁷, Eu¹⁵², galio⁶⁷, hidrógeno³, yodo¹²³, yodo¹³¹, indio¹¹¹, hierro⁵⁹, fósforo³², renio¹⁸⁶, selenio⁷⁵, azufre³⁵, tecnecio^{99m}, y/o itrio⁹⁰,

30 Puede aplicarse suficiente radiación al individuo como para permitir la reducción de la dosis normal del taxano (tal como paclitaxel) en la composición de nanopartículas 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. Puede administrarse suficiente taxano 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. La dosis tanto del taxano (tal como paclitaxel) en la composición de nanopartículas como de la radiación pueden reducirse comparado con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando se usan solos.

40 En algunas realizaciones, la combinación de la administración de la composición de nanopartículas y la terapia de radiación produce un efecto supra-aditivo. El taxano (tal como paclitaxel) en la composición de nanopartículas se administra una vez a la dosis de 90 mg/kg, y la radiación se aplica cinco veces a 80 Gy diariamente.

45 La cirugía descrita en la presente memoria incluye resección, en la que todo o parte del tejido canceroso se retira, extirpa, y/o destruye físicamente. La resección del tumor se refiere a la retirada física de al menos parte de un tumor. Además de la resección del tumor, el tratamiento con cirugía incluye cirugía láser, criocirugía, electrocirugía, y cirugía controlada microscópicamente (cirugía de Mohs). También están contempladas la retirada de cirugía superficial, precánceres, o tejidos normales.

50 La terapia de radiación y/o cirugía pueden llevarse a cabo además de la administración de agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, se puede administrar el individuo en primer lugar una composición de nanopartículas que contiene taxano y al menos otro agente quimioterapéutico, y posteriormente, se puede someter a terapia de radiación y/o cirugía. Alternativamente, el individuo puede tratarse en primer lugar con terapia de radiación y/o cirugía, que entonces va seguido de la administración de una composición de nanopartículas y al menos otro agente quimioterapéutico. También se contemplan otras combinaciones.

La administración de composiciones de nanopartículas descritas anteriormente en conjunción con la administración de agente quimioterapéutico es igualmente aplicable a aquellas en conjunción con terapia de radiación y/o cirugía.

55 En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina para uso en el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (es decir, que no expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona), en donde dicho uso comprende una segunda terapia que comprende terapia de radiación, cirugía, o combinaciones de las mismas.

Terapia metronómica

- 5 En la presente memoria también se describe un régimen de terapia metronómica para el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona). Un método para administrar a un individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y una proteína transportadora (tal como albúmina) puede basarse en un régimen de dosificación metronómica. Los métodos son aplicables a métodos de tratamiento, que retrasan el desarrollo y otros entornos clínicos y configuraciones descritos en la presente memoria.
- 10 En la presente invención, el estado de los receptores hormonales del tejido del cáncer de mama no expresa (es decir, es negativo para) tanto el receptor de estrógeno (ER) como el receptor de progesterona (PgR). En algunas realizaciones, el individuo probablemente es más respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el individuo probablemente es menos respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona.
- 15 En algunas realizaciones, el tejido del cáncer de mama expresa además HER2 (HER2+). En algunas realizaciones, el tejido del cáncer de mama no expresa además HER2 (HER2-).
- 20 "Régimen de dosificación metronómica" usado en la presente memoria se refiere a la administración frecuente de un taxano sin descansos prolongados a una dosis por debajo de la dosis máxima tolerada establecida mediante un esquema tradicional con descansos (de aquí en adelante en la presente memoria también referido como "esquema de MTD estándar" o un "régimen de MTD estándar"). En la dosificación metronómica, puede administrarse la misma dosis acumulativa, menor o mayor durante un determinado periodo de tiempo que la que se administraría mediante un esquema de MTD estándar. En algunos casos, esto se consigue prolongando el marco de tiempo y/o la frecuencia durante la que se realiza el régimen de dosificación mientras se disminuye la cantidad administrada en cada dosis. Generalmente, el administrado mediante el régimen de dosificación metronómica se tolera mejor por el individuo. La dosificación metronómica también puede referirse como dosificación de mantenimiento o dosificación crónica.
- 25 En la presente memoria se describe un método para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), en donde la composición de nanopartículas se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 25 % de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, en donde la composición de nanopartículas se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 25 % de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional.
- 30 La dosificación del taxano (tal como paclitaxel) en la composición de nanopartículas por administración puede ser menor de aproximadamente cualquiera del 1 %, 2 %, 3%, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 18 %, 20 %, 22 %, 24 %, o 25 % de la MTD para el mismo taxano (tal como paclitaxel) en la misma formulación siguiendo un esquema de dosificación tradicional dado. El esquema de dosificación tradicional se refiere al esquema de dosificación que se establece generalmente en un entorno clínico. Por ejemplo, el esquema de dosificación tradicional para Abraxane® es un esquema trisemanal, es decir, se administra la composición cada tres semanas.
- 35 En algunas realizaciones, la dosificación de paclitaxel por administración es entre aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 25 % del valor de la MTD correspondiente, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 20 %, y aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 25 %, del valor de la MTD correspondiente. El valor de la MTD para un taxano siguiendo un esquema de dosificación tradicional se conoce o puede determinarlo fácilmente un experto en la técnica. Por ejemplo, el valor de MTD cuando Abraxane® se administra siguiendo un esquema de dosificación tradicional trisemanal es aproximadamente 300 mg/m².
- 40 En la presente memoria se describe un método para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), en donde la composición de nanopartículas se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, en donde la composición de nanopartículas se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m².
- 45
- 50
- 55

En algunas realizaciones, la dosis de paclitaxel en cada administración es menor de aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 25, y 30 mg/m². Por ejemplo, la dosis de paclitaxel puede variar de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 30 mg/m², aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 15 mg/m², aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 10 mg/m², y aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 5 mg/m².

La frecuencia de la dosificación para el taxano (tal como paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, al menos aproximadamente cualquiera de una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, o diariamente. Típicamente, el intervalo entre cada administración es menor de aproximadamente una semana, tal como menor de aproximadamente cualquiera de 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es constante. Por ejemplo, la administración puede llevarse a cabo diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o semanalmente. En algunas realizaciones, la administración puede llevarse a cabo dos veces diariamente, tres veces diariamente, o de forma más frecuente.

Los regímenes de dosificación metronómica descritos en la presente memoria pueden prolongarse durante un periodo de tiempo prolongado, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente tres años. Por ejemplo, el régimen de dosificación puede prolongarse durante un periodo de cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, y 36 meses. Generalmente, no hay descansos en el esquema de dosificación.

La dosis acumulativa del taxano (tal como paclitaxel) administrada por el régimen metronómico puede ser mayor que la del taxano administrada según el esquema de dosificación de MTD estándar durante el mismo periodo de tiempo. En algunas realizaciones, la dosis acumulativa del taxano administrada por el régimen metronómico es igual a o es menor que la del taxano administrada según el esquema de dosificación de MTD estándar durante el mismo periodo de tiempo.

Se entiende que la enseñanza proporcionada en la presente memoria es solo como ejemplo, y que el régimen de dosificación metronómica puede diseñarse rutinariamente según las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria y basadas en el esquema de MTD estándar individual, y que el régimen de dosificación metronómica usado en estos experimentos sirve meramente como un ejemplo de posibles cambios en el intervalo y duración de la dosificación que se hacen a un esquema de MTD estándar para conseguir un régimen de dosificación metronómica óptimo.

El régimen de dosificación metronómica descrito en la presente memoria puede usarse solo como un tratamiento de una enfermedad proliferativa, o puede llevarse a cabo en un contexto de una terapia de combinación, tales como las terapias de combinación descritas en la presente memoria. El régimen de dosificación de la terapia metronómica puede usarse en combinación o conjunción con otras terapias establecidas administradas mediante regímenes de MTD estándar. Por "combinación o en conjunción con" se quiere decir que el régimen de dosificación metronómica de la presente invención se lleva a cabo bien al mismo tiempo que el régimen de MTD estándar de las terapias establecidas, o entre cursos de terapia de inducción para sostener el beneficio proporcionado al individuo por la terapia de inducción, el intento es continuar inhibiendo el crecimiento tumoral mientras no se compromete excesivamente la salud del individuo o la capacidad del individuo de soportar el siguiente curso de terapia de inducción. Por ejemplo, un régimen de dosificación metronómica puede adoptarse después de un curso corto inicial de quimioterapia de MTD.

Las composiciones de nanopartículas administradas sobre la base del régimen de dosificación metronómico descrito en la presente memoria pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) a través de varias rutas, tales como parenteralmente, incluyendo intravenosa, intraarterial, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, o transdérmica. Por ejemplo, la composición de nanopartículas puede administrarse por inhalación para tratar afecciones del tracto respiratorio. La composición puede usarse para tratar afecciones respiratorias tal como fibrosis pulmonar, bronqueolitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar, y semejantes. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra oralmente.

A continuación, se proporcionan algunos ejemplos.

En la presente memoria se describe un método para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), en donde la composición de nanopartículas se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 25 % de sus dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. El taxano puede estar recubierto con la proteína transportadora (tal como albúmina). La dosis del taxano por administración puede ser menor de aproximadamente cualquiera del 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 18 %, 20 %, 22 %, 24 %, o 25 % de la dosis máxima tolerada. En algunas realizaciones, el taxano se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (es decir, diariamente) a la semana. Los intervalos entre cada administración pueden ser menores de aproximadamente cualquiera de 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, y 1 día. En algunas realizaciones, el taxano se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

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

15 En la presente memoria también se describe un método para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), en donde la composición de nanopartículas se administra durante un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². El taxano puede estar recubierto con la proteína transportadora (tal como albúmina). La dosis del taxano por administración puede ser menor aproximadamente de cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, y 25 mg/m². El taxano puede administrarse al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (es decir, diariamente) a la semana. Los intervalos entre cada administración pueden ser menores de aproximadamente cualquiera de 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, y 1 día. El taxano puede administrarse durante un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

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

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

50 La invención también proporciona composiciones para uso en el o los regímenes metronómicos descritos en la presente memoria. En la presente memoria se describe una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), en donde dicha composición se administra a un individuo mediante un régimen de dosificación metronómica, tal como el régimen de dosificación descrito en la presente memoria.

Otros aspectos de la invención

5 En la presente memoria se describen métodos para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) que comprenden administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (incluyendo paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y una proteína transportadora (tal como albúmina). Un método para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona) puede comprender administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden ortataxel y una proteína transportadora (tal como albúmina).

10 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método para tratar cáncer de mama que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel, en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas según cualquiera de los regímenes de dosificación descritos en la Tabla 2. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de mama metastásico refractario a taxano.

Tabla 2

No. de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título del protocolo
1.	ABX solo	ABX: 125 mg/m ² qsem x 3/4	Cáncer de mama metastásico	Estudio de Fase II con tratamiento semanal de Abraxane® en pacientes con MBC refractario para taxano
2.	ABX solo	Brazo 1: ABX 130 mg/m ² qsem Brazo 2: ABX 260 mg/m ² q2sem Brazo 3: ABX 260 mg/m ² q3sem	Cáncer de mama metastásico	Estudio de Fase II de 3 brazos en pacientes con MBC Her-2 de primera línea
3.	ABX solo (Capxol)	ABX: 260 mg/m ² q3sem frente a Taxol: 175 mg/m ² q3sem	Cáncer de mama metastásico	Estudio de Fase II controlado, aleatorizado, abierto para evaluar la eficacia y seguridad de Capxol (un paclitaxel en nanopartículas sin Cremophor) e inyección de paclitaxel formulado con cremophor en pacientes con cáncer de mama metastásico
4.	ABX solo	Brazo 1: ABX semanalmente Brazo 2: ABX q3sem Brazo 3: Taxol semanalmente	Cáncer de mama metastásico	Estudio de Fase II de 3 brazos en 1ª línea y 2ª línea MBC, con análisis de correlatos biológicos
5.	ABX solo	ABX: 300 mg/m ² q3sem	Cáncer de mama de estadio IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV	Estudio de Fase II de quimioterapia neoadyuvante (NCT) con paclitaxel en nanopartículas (ABI-007, Abraxane®) en mujeres con cánceres de mama (intactos primarios) en estadio clínico IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV)

15 **Composiciones de nanopartículas**

Las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria comprenden nanopartículas que comprenden (en varias realizaciones que consisten esencialmente en) un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína transportadora (tal como albúmina). Las nanopartículas de fármacos poco solubles en agua (tal como taxano) se han descrito, por ejemplo, en las Pat. U.S. Nos. 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579 y también en la Pub. de Pat. U.S. No.

2005/0004002A1. Aunque la descripción proporcionada a continuación es específica para taxano, se entiende que la misma se aplica a otros fármacos, tales como rapamicina, 17-AAG, y tiocolchicina dimérica.

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

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

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

Los ejemplos de proteínas transportadoras adecuadas incluyen proteínas encontradas normalmente en la sangre o plasma, que incluyen, albúmina, inmunoglobulina incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-glicoproteína ácida, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y semejantes. En algunas realizaciones, la proteína transportadora no es una proteína de la sangre, tal como caseína, α -lactalbúmina, y β -lactoglobulina. Las proteínas transportadoras pueden tener un origen natural o pueden prepararse sintéticamente. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como albúmina de suero humano. La albúmina de suero humano (HSA) es una proteína globular altamente soluble con 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 coloide del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34), y un único triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de disolución de HSA se ha indicado para la prevención y tratamiento del choque hipovolémico (véase, p. ej., Tullis, *JAMA* 237:355-360, 460-463 (1977)) y Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150:81 1-816 (1980)) y en conjunción con transfusión de intercambio en el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal (véase, p. ej., Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6:85-120 (1980)). Se contemplan otras albúminas, tales como albúmina de suero bovino. El uso de dichas albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tal como el veterinario (incluyendo en el contexto de mascotas domésticas y agrícola).

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

La proteína transportadora (tal como albúmina) en la composición sirve generalmente como un transportador para el taxano, es decir, la proteína transportadora en la composición hace que el taxano sea más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión comparado con composiciones que no comprenden una proteína transportadora. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos (o tensioactivos) para solubilizar el taxano, y de esta manera puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano en un individuo (tal como un ser

humano). Así, en algunas realizaciones, la composición descrita en la presente memoria carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos, tal como Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos. Una composición "carece sustancialmente de Cremophor" o "carece sustancialmente de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o de tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo.

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

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

La proteína transportadora puede estar presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa a una determinada concentración. Por ejemplo, la concentración del taxano en la composición es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del taxano es al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, y 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la proteína transportadora está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tal como Cremophor), de manera que la composición carece o carece sustancialmente de tensioactivo (tal como Cremophor).

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

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

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

efectos secundarios, sin embargo, son meramente ejemplares y pueden reducirse otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios, asociados con los taxanos.

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

Los métodos para preparar composiciones de nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen taxanos (tal como paclitaxel) y proteína transportadora (tal como albúmina) pueden prepararse en condiciones de altas fuerzas de cizalla (p. ej., sonicación, homogeneización a alta presión, o semejantes). Estos métodos se describen, por ejemplo, en las Pat. U.S. Nos. 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579 y también en la Pub. de Pat. U.S. No. 2005/0004002A1.

Brevemente, el taxano (tal como docetaxel) se disuelve en un disolvente orgánico, y la disolución puede añadirse a una disolución de albúmina de suero humano. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico puede eliminarse entonces por evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados, y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno y cloroformo/etanol (por ejemplo, con una relación de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:a).

Otros componentes en las composiciones de nanopartículas

Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes, o estabilizantes. Por ejemplo, para incrementar la estabilidad mediante el incremento del potencial zeta negativo de las nanopartículas, pueden añadirse determinados componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, sales biliares de ácidos biliares que consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicokenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido dehidrocólico y otros; fosfolípidos incluyendo fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoileoilfosfatidilcolina, palmitoillinoileoilfosfatidilcolina, estearoillinoileoilfosfatidilcolina, estearoileoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidolifosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, p. ej., colesteril sulfato de sodio y semejantes.

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

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

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles, isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y

no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados de dosis unitaria o múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que sólo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso.

5 Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita previamente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

En algunas realizaciones, la composición se formula para tener un rango de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo, por ejemplo, rangos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, y aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también puede prepararse para ser isotónica con la sangre por la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits

15 En la presente memoria se describen kits para uso en los presentes métodos. Los kits pueden incluir un medio de detección para identificar el estado de los receptores hormonales de un paciente con cáncer de mama (p. ej., que tiene tejido tumoral que no expresa ni el receptor de estrógeno (ER) ni el receptor de progesterona (PgR)). En algunos ejemplos, el kit comprende: (a) un agente para detectar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona de un paciente con cáncer de mama; y (b) una composición que comprende

20 nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, el kit comprende: (a) un agente para detectar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona de un paciente con cáncer de mama; e (b) instrucciones para evaluar la respuesta probable a la terapia para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona, en donde la terapia comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora. En algunas realizaciones, las instrucciones proporcionan además instrucciones para administrar al paciente una cantidad efectiva de la composición.

En algunos ejemplos, los kits de la invención incluyen además uno o más contenedores que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen taxano (o formas de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación).

30 En algunos ejemplos, los kits de la invención incluyen uno o más contenedores que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen taxano (o formas de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación) y/o un agente quimioterapéutico, y en algunas realizaciones, comprenden además instrucciones para el uso según cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. El kit puede comprender además una descripción de la selección de un individuo adecuado o tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits pueden ser típicamente instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (p. ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables instrucciones legibles por ordenador (p. ej., instrucciones portadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico). En algunos ejemplos, las instrucciones incluyen instrucciones para tratar cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa ni el receptor de estrógeno (ER) ni el receptor de progesterona (PgR)) que comprenden administrar a un individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora.

40 En algunos ejemplos, el estado de los receptores hormonales es bajo para uno o más receptores hormonales tales como el receptor de estrógeno o el receptor de progesterona. En algunos ejemplos, el individuo probablemente es más respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es bajo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunos ejemplos, el estado de los receptores hormonales no expresa (es decir, es negativo para) uno o más receptores hormonales tales como el receptor de estrógeno (ER) o el receptor de progesterona (PgR). En algunos ejemplos, el estado de los receptores hormonales del tejido del cáncer de mama no expresa (es decir, es negativo para) tanto el receptor de estrógeno (ER) como el receptor de progesterona (PgR). En algunos ejemplos, el individuo probablemente es más respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunos ejemplos, el individuo expresa (es decir, es positivo para) bien el receptor de estrógeno o el receptor de progesterona. En algunos ejemplos, el individuo expresa (es decir, es positivo para) tanto el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona. En algunos ejemplos, el individuo probablemente es menos respondedor a la terapia si el estado de los receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona.

El tejido del cáncer de mama puede expresar además HER2 (HER2+), o el tejido del cáncer de mama no expresa además HER2 (HER2-).

55 En algunos ejemplos, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico, y c) instrucciones para administrar las nanopartículas y los agentes quimioterapéuticos simultáneamente y/o secuencialmente, para el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona). En algunos ejemplos, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel, y ortataxel. En algunos ejemplos, el kit comprende nanopartículas que comprenden

a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico, y c) instrucciones para administrar las nanopartículas y los agentes quimioterapéuticos simultáneamente y/o secuencialmente, para el tratamiento efectivo de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona).

En algunos ejemplos, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína transportadora (tal como albúmina), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína transportadora (tal como albúmina), y c) instrucciones para administrar las composiciones de nanopartículas simultáneamente y/o secuencialmente, para el tratamiento de cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona). En algunos ejemplos, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína transportadora (tal como albúmina), y c) instrucciones para administrar las composiciones de nanopartículas simultáneamente y/o secuencialmente, para el tratamiento efectivo del cáncer de mama sobre la base del estado de los receptores hormonales (p. ej., que no expresa el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona).

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

Los kits pueden estar en un envase adecuado. El envase adecuado incluye, viales, botellas, jarras, envase flexible (p. ej., bolsas selladas Mylar o de plástico), y semejantes. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa.

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

La invención se describirá ahora con mayor detalle por referencia a los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, siempre que se encuentren en el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1. Estudio de Fase II de quimioterapia neoadyuvante con Abraxane® seguido de 5-fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida (FEC) en cáncer de mama avanzado localmente

El Abraxane® tiene una mayor eficacia y toxicidad favorable comparado con paclitaxel basado en Cremophor en un esquema de cada 3 semanas (Gradishar WJ, et al. (2005) *J Clin Oncol* 23:7794-7803). Se ha mostrado que la administración semanal de Abraxane® tiene menos toxicidad que el esquema de cada 3 semanas y actividad en cáncer de mama metastásico refractario a taxano (Blum JL, et al. (2004) *J Clin Oncol* 22:14S, resumen 543). Este ensayo se estableció para determinar la actividad y perfil de seguridad de Abraxane® seguido de 5-fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida (FEC) en mujeres con cáncer de mama avanzado localmente (LABC).

Se administró a 66 mujeres con LABC Abraxane® preoperatorio a 100 mg/m² semanalmente durante 12 semanas consecutivas, seguido de FEC cada 3 semanas durante 4 ciclos. Si su cáncer de mama era negativo para HER2 (HER2-), el FEC se administró a una dosificación de 5-fluorouracilo: 500 mg/m², Epirrubicina: 100 mg/m², Ciclofosfamida: 500 mg/m² y se refirió como FEC-100. Si su cáncer era positivo para HER2 (HER2+), el FEC se administró a una dosificación de 5- fluorouracilo: 500 mg/m², Epirrubicina: 75 mg/m², Ciclofosfamida: 500 mg/m² (referido como FEC-75) y recibieron trastuzumab (Herceptin®). El trastuzumab se coadministró con Abraxane® y FEC-75 en un esquema semanal estándar a la discreción del investigador en pacientes con enfermedad HER2+.

El punto final primario del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa después de la compleción del tratamiento con FEC. Los puntos finales secundarios incluyeron tasas de respuesta clínicas completas evaluadas en la compleción de Abraxane®, toxicidad/seguridad, supervivencia sin progresión, y supervivencia global.

La edad mediana de los pacientes era 47 años (rango de 28-70). La enfermedad en estadio IIB estaba presente en el 33 % de los pacientes, estadio IIIA en el 42 %, y estadio IIIB en el 24 %. Los tumores se evaluaron para el estado de los receptores hormonales, incluyendo el receptor de estrógeno (ER) y el receptor de progesterona (PgR). El 58 % de

los pacientes eran bien positivos para ER o PgR, y el 42 % eran negativos para ambos receptores. El estado de HER2 se evaluó en los pacientes, el 29 % era HER2+ y el 71 % era negativo para HER2. El protocolo se completó en 58 (89,2 %) de los pacientes, con la terapia no completada para el resto. Todas las 12 dosis de Abraxane se administraron a 61 de los pacientes; 48 recibieron las 12 dosis en 12 semanas, y 13 recibieron las 12 dosis en 13-14 semanas. Los datos de toxicidad con Abraxane mostraron que las toxicidades más frecuentes fueron diarrea, erupción, fatiga, náusea y neuropatía sensorial. No se reportaron toxicidades de Grado 4 o 5 y sólo se reportó una neutropenia de Grado 3.

El Abraxane a 100 mg/m² administrado semanalmente durante 12 semanas tuvo toxicidad mínima y actividad sustancial, consiguiendo una tasa de respuesta clínica completa del 32 % en los pacientes (21/65) con cáncer de mama avanzado localmente (LABC). El régimen secuencial de Abraxane seguido de FEC se toleró bien, permitiendo la resección en todos los pacientes y cirugía conservadora de mama en el 33 %.

Como se muestra en la Tabla 3, la tasa en mama de respuesta patológica completa (pCR) en LABC positivo para HER2 fue el 56 % con tratamiento concurrente con trastuzumab. Como se muestra en la Tabla 4, la tasa en mama de respuesta patológica completa (pCR) en LABC negativo para HER2, negativo para receptores hormonales fue el 29 % (5/17); la tasa en mama de pCR en LABC negativo para HER2, positivo para HR fue el 10 % (3/29).

Tabla 3

ESTADO HER2 N= 64	pCR N (%)
Positivo (18)	10 (56 %)
Trastuzumab (17)	10
Sin trastuzumab (1)	0
Negativo (46)	8 (17 %)

Tabla 4

ESTADO DE LOS RECEPTORES HORMONALES N= 64	pCR N (%)
Positivo para ER y/o PgR (38)	7 (18 %)
Positivo para HER2 (9)	4 (44 %)
Negativo para HER2 (29)	3 (10 %)
Negativo para ER y PgR (26)	11 (42 %)
Positivo para HER2 (9)	6 (67 %)
Negativo para HER2 (17)	5 (29 %)

El tratamiento con Abraxane seguido de FEC demostró una alta eficacia tanto en pacientes negativos para HER2 como en pacientes positivos para HER2 tratados concurrentemente con trastuzumab. Este régimen de tratamiento fue significativamente más efectivo en pacientes que eran negativos para ER y PgR que en pacientes que eran positivos para ER y/o PgR, en poblaciones tanto de pacientes negativos para HER2 como de pacientes positivos para HER2.

Ejemplo 2. Respuesta mejorada y toxicidades reducidas para Abraxane® comparado con Taxol® en un estudio de Fase III de Abraxane® proporcionado cada tres semanas.

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

El ABI-007 (Abraxane®), el primer paclitaxel unido a albúmina biológicamente interactivo en una forma de nanopartículas, que carece de cualquier disolvente, se comparó con paclitaxel basado en Cremophor® (Taxol®) en individuos con cáncer de mama metastásico (MBC). Este estudio de fase III se realizó para confirmar los estudios preclínicos que demostraban una eficacia superior y toxicidad reducida de ABI-007 cuando se compara con Taxol®. Los individuos se asignaron aleatoriamente a ciclos de 3 semanas bien de ABI-007 260 mg/m² (iv) durante 30 minutos sin premedicación (n = 229) o Taxol® 175 mg/m² IV durante 3 horas sin premedicación (n = 225). El ABI-007 demostró

tasas de respuesta significativamente mayores comparado con Taxol® (33 % frente al. 19 %; $p = 0,001$) y un tiempo significativamente mayor hasta la progresión tumoral (23,0 frente a 16,9 semanas; $HR = 0,75$; $p = 0,006$). Había una tendencia a una supervivencia global más larga en los individuos que recibieron ABI-007 (65,0 frente a 55,7 semanas; $p = 0,374$). En un análisis no planeado, el ABI-007 mejoró la supervivencia en los individuos que recibieron tratamiento como terapia de segunda línea o mayor (56,4 frente a 46,7 semanas; $HR = 0,73$; $p = 0,024$). La incidencia de neutropenia de grado 4 fue significativamente menor en el grupo de ABI-007 (9 % frente al 22 %; $p < 0,001$) a pesar de una dosis de paclitaxel un 49 % mayor. La neuropatía sensorial de grado 3 fue más común en el grupo de ABI-007 que en el grupo de Taxol® (10 % frente al 2 %; $p < 0,001$) pero se gestionó fácilmente y mejoró más rápidamente (mediana, 22 días) que para Taxol® (mediana 73 días). No ocurrieron reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 o 4) relacionadas con el tratamiento en ninguno de los individuos en el grupo de ABI-007 a pesar de la ausencia de premedicación y un tiempo de administración más corto. Por el contrario, ocurrieron reacciones de hipersensibilidad de grado 3 en el grupo de Taxol® a pesar de la premedicación estándar (dolor de pecho: 2 individuos; reacción alérgica: 3 individuos). Según el protocolo, no se administraron corticosteroides y antihistamínicos rutinariamente a los individuos en el grupo de ABI-007; sin embargo, se administró premedicación para émesis, mialgia/artralgia, o anorexia en 18 individuos (8 %) en el grupo de ABI-007 en el 2 % de los ciclos de tratamiento, mientras 224 individuos (>99 %) en el grupo de Taxol® recibieron premedicación en el 95 % de los ciclos. El único valor de química clínica que fue notablemente diferente entre los 2 brazos de tratamiento fueron unos niveles de glucosa en suero mayores en los individuos tratados con Taxol®, que también tuvieron una mayor incidencia de hiperglicemia reportada como un AE (efectos adversos) (15 [7 %] frente a 3 [1 %]; $p = 0,003$). Globalmente, el ABI-007 demostró una mayor eficacia y un perfil de seguridad favorable comparado con Taxol® en esta población de individuos. El índice terapéutico mejorado y la eliminación de la premedicación con esteroides requerida para los taxanos basados en disolvente hacen que este paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas sea un avance importante en el tratamiento de MBC.

Ejemplo 3. Abraxane® semanalmente en individuos con cáncer de mama metastásico refractario para taxano

Un estudio clínico de Fase II reciente mostró que la administración semanal de Abraxane® (paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas) a una dosis de 125 mg/m² dio como resultado un control de la enfermedad a largo plazo en individuos con cáncer de mama metastásico cuya enfermedad había progresado mientras estaban siendo tratados con Taxol® o Taxotere® (esto es, individuos que eran refractarios para taxano).

Se cree que Abraxane® representa la primera composición biológicamente interactiva que explota la ruta mediada por receptor (gp60) que se ha encontrado que es integral para conseguir altas concentraciones intracelulares en el tumor del ingrediente activo - paclitaxel. El estudio de Fase II incluyó a 75 individuos con cáncer de mama metastásico refractario para taxano. El Abraxane® se administró semanalmente a través de una infusión de 30 minutos a 125 mg/m² sin premedicación con esteroides/antihistamínicos o profilaxis con G-CSF. Los individuos recibieron tres dosis semanalmente seguido de una semana de descanso, repetido cada 28 días. A diferencia de Taxol® o Taxotere®, que contienen detergentes que pueden inhibir la captación tumoral, el mecanismo de acción el paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas puede producir resultados mejorados, especialmente en esta población de individuos difícil de tratar.

Específicamente, los datos mostraron que a pesar de esta alta dosis semanal de 125 mg/m² en esta población de individuos altamente pretratada y con exposición previa a taxano, solo 3 de 75 individuos (4 %) tuvo que interrumpir el Abraxane® debido a neuropatía periférica. Además, de aquellos que experimentaron neuropatía periférica de Grado 3, el 80 % fue típicamente capaz de reiniciar el tratamiento después de un retraso de solo 1 o 2 semanas y continuaron recibiendo Abraxane® a una dosis reducida durante un promedio de 4 meses adicionales. Esta rápida mejoría fue consistente con nuestra observación del estudio de Fase III - que la neuropatía periférica inducida por paclitaxel solo (es decir, sin Cremophor®) mejora rápidamente comparado con la inducida por Taxol®. Estas experiencias del ensayo clínico con Abraxane® proporcionan la primera oportunidad clínica para evaluar los efectos del agente quimioterapéutico en sí mismo, paclitaxel, de los efectos de los disolventes. Sobre la base de la experiencia tanto de Fase II como III, los datos sugieren ahora que la neuropatía periférica de Abraxane® no es comparable con la neuropatía periférica de Taxol® o Taxotere® respecto a la duración e impacto en el individuo.

Respecto a la experiencia clínica de neuropatía periférica después de Taxol® o Taxotere®, Abraxis Oncology completó recientemente una encuesta de 200 oncólogos a los que se preguntó cuánto tiempo pensaban que la neuropatía periférica inducida por Taxol® tardaba en mejorar y/o resolverse: el 25 % reportó "7-12 meses" y otro 23 % reportó "nunca resuelta"; para Taxotere®, los porcentajes respectivos fueron 29 % y 7 %. Estos datos son consistentes con las afirmaciones en los prospectos de Taxotere® y Taxol®.

El análisis de los datos de Fase II demuestran que Abraxane® es activo en esta población de individuos con mal pronóstico (87 % enfermedad visceral (pulmón e hígado), 69 % >3 sitios metastásicos, 88 % crecimiento tumoral mientras estaba siendo tratado con taxanos), de individuos refractarios para taxano con cáncer de mama metastásico. Las observaciones incluyeron un 44 % de control de la enfermedad en individuos refractarios para Taxotere® y 39 % de control de la enfermedad en individuos refractarios para Taxol®. De los individuos cuya enfermedad progresó mientras estaban siendo tratados con Taxotere® solo en el entorno metastásico (n=27) se indicó una tasa de respuesta del 19 % después de recibir Abraxane® semanalmente. De los individuos cuya enfermedad progresó mientras estaban siendo tratados con Taxol® solo en el entorno metastásico (n=23) se indicó una tasa de respuesta del 13 % después de recibir Abraxane® semanalmente.

Se encontró que Abraxane® se toleraba bien cuando se administraba semanalmente durante 30 minutos sin esteroides o profilaxis con G-CSF: neutropenia de Grado 4 = 3 % (sin G-CSF); anemia de Grado 4 = 1 %; sin reacciones de hipersensibilidad graves (a pesar de la ausencia de premedicación). En esta población de individuos altamente pretratada, el 75 % de los individuos se trataron a la dosis más alta de 125 mg/m² de Abraxane® semanalmente, sin reducciones de dosis debido a toxicidades/eventos adversos. De los individuos que desarrollaron neuropatía sensorial de grado 3, el 77 % fueron capaces de reiniciar Abraxane® a una dosis reducida (75-100 mg/m²) y recibieron una media de 12,2 (rango, 1-28) dosis adicionales de Abraxane®. Fue notable indicar que de estos individuos que reiniciaron Abraxane®, el 80 % (8 de 10) fue capaz de reiniciar el fármaco en los 14 días después de la mejoría de la neuropatía a Grado 1 o 2. Estos resultados apoyan las observaciones en el estudio de Fase III crucial de 260 mg/m² de Abraxane® administrado cada 3 semanas, en el que también se observó una rápida mejoría de la neuropatía (mediana de 22 días). Tomados conjuntamente, estos dos ensayos clínicos sugieren que cuando el paclitaxel se proporciona solo, la neuropatía que ocurre parece tener una vida corta y se gestiona fácilmente.

El Abraxane® utiliza la ruta basada en el receptor de gp60 en las células endoteliales de los microvasos para transportar el complejo de albúmina-paclitaxel fuera del vaso sanguíneo y en el intersticio tumoral, y se ha mostrado que Taxol® no se transportaba por este mecanismo. Además, una proteína de unión a albúmina, SPARC, estaba sobreexpresada en tumores de mama y puede jugar un papel en la acumulación intratumoral incrementada de Abraxane®. El mecanismo propuesto sugirió que una vez en el intersticio tumoral, el complejo de albúmina-paclitaxel se uniría a SPARC que estaba presente en la superficie de las células tumorales y se internalizaría rápidamente en la célula tumoral por un mecanismo no lisosómico.

Además, los tensioactivos/disolventes usados comúnmente en las formulaciones de taxano actuales tales como Cremophor®, Tween® 80 y TPGS, inhiben fuertemente la unión de paclitaxel a albúmina, limitando de esta manera el transporte transendotelial. Los datos adicionales presentados mostraron una eficacia mejorada estadísticamente de Abraxane® sobre Taxotere® en el xenoinjerto de carcinoma de mama mamario MX-1 a una dosis igual.

En conclusión, el 75 % de los individuos se trató a una dosis alta completa sin reducciones de la dosis. Los datos indican una mejoría rápida de la neuropatía periférica cuando el paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas se administra solo, sin el disolvente Cremophor®. Los datos adicionales proporcionan una evidencia incrementada de que el mecanismo de acción puede jugar un papel importante en el aumento de los resultados de los individuos.

Ejemplo 4. Abraxane® (ABI-007) actúa sinérgicamente con péptidos proapoptóticos antiangiogénicos dirigidos (HKP) en xenoinjertos de tumor humano MDA-MB-435.

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

Métodos: se establecieron xenoinjertos de tumor humano MDA-MB-435 a un promedio de volumen tumoral de 100 mm³, los ratones se aleatorizaron en grupos de 12-13 animales y se trataron con HKP, Abraxane®, o HKP y Abraxane®. HKP se administró i.v. (250 ug), una vez a la semana, durante 16 semanas. Abraxane® se administró i.v., diariamente durante 5 días a 10 mg/kg/día solo durante la primera semana de tratamiento. La dosis de Abraxane® usada estuvo sustancialmente por debajo de su MTD (30 mg/kg/día, qd x 5) para prevenir la regresión completa del tumor de manera que pudiera observarse el efecto de HKP.

Resultados: a las diecinueve semanas de tratamiento, el volumen tumoral disminuyó significativamente entre el grupo control (10,298 mm³ ± 2,570) y HKP (4,372 mm³ ± 2,470; p < 0,05 frente al control) o ABI-007 (3,909 mm³ ± 506; p < 0,01 frente al control). La combinación de ABI-007 y HKP redujo significativamente el volumen tumoral sobre cualquiera de las monoterapias (411 mm³ ± 386; p < 0,01 frente a la monoterapia con Abraxane® o frente a la monoterapia con HKP). Los tratamientos se toleraron bien.

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

Ejemplo 5. Terapia metronómica con ABI-007: actividad antiangiogénica y antitumoral de un paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas

Ejemplo 5a

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

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

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

Ejemplo 5b

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

Como se muestra en Figura 1A, ABI-007 inhibió significativamente el crecimiento de los microvasos aórticos de la rata de una manera dependiente de la concentración respecto al control de vehículo, alcanzando la significancia estadística ($p < 0,05$) a 5 nM (inhibición del 53 %) y 10 nM (inhibición del 68 %). La cantidad de albúmina presente a cada concentración de ABI-007 sola no inhibió la angiogénesis.

Ensayo de proliferación de células endoteliales. Se mantuvieron células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC; Cambrex) en EGM-II a 37 °C y 5 % de CO₂. Se sembraron HUVEC en placas de 12 pocillos a una densidad de 30.000 células/pocillo y se dejó que se adhirieran toda la noche.

El medio de cultivo se aspiró entonces, y se añadió a cada pocillo medio de cultivo fresco que contenía bien el vehículo (disolución salina al 0,9 %/albúmina), o ABI-007 (paclitaxel 0,05-10 nM). Después de 48 h, las células se tripsinizaron y se contaron con un contador Coulter Z1 (Coulter Corp., Hialeah, FL). Todos los experimentos se repitieron tres veces.

Como se muestra en Figura 1B, la proliferación de las células endoteliales humanas se inhibió significativamente por ABI-007 a 5 nM y 10 nM un 36 % y 41 %, respectivamente.

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

Como se muestra en la Figura 1C, ABI-007 bloqueó la formación de tubos un 75 % tanto a 5 nM como 10 nM.

Determinación de la dosis biológica óptima in vivo de ABI-007 midiendo las células endoteliales circulantes (CEC) y los progenitores endoteliales circulantes (CEP). Se aleatorizaron ratones Balb/cJ hembras de seis a ocho semanas de edad en los siguientes ocho grupos (n=5 cada uno): no tratado, tratado con inyecciones en bolo i.p. bien del vehículo

del fármaco (disolución salina al 0,9 %/ albúmina), o ABI-007 a 1, 3, 6, 10, 15 o 30 mg/kg de paclitaxel diariamente durante 7 días. Al final del periodo de tratamiento, se tomaron muestras de sangre por punción cardiaca y se recogieron en tubos vacutainer que contenían EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Las CEC y CEP se enumeraron usando citometría de flujo de cuatro colores. Se usaron anticuerpos monoclonales específicos para CD45 para excluir a las células hematopoyéticas CD45+. Las CEC y su subconjunto CEP se representaron usando los marcadores endoteliales murinos, quinasa hepática fetal 1/receptor de VEGF 2 (flk-1/VEGFR2), CD13, y CD117 (BD Pharmingen, San Diego, CA). La tinción nuclear (Procount; BD Biosciences, San Jose, CA) se realizó para excluir la posibilidad de que las plaquetas o los restos celulares interfirieran con la exactitud de la enumeración de CEC y CEP. Después de la lisis de las células rojas, las suspensiones celulares se evaluaron por un FACSCalibur (BD Biosciences) usando ventanas de análisis diseñadas para excluir células muertas, plaquetas, y restos. Se obtuvieron al menos 100.000 eventos/muestra con el fin de analizar el porcentaje de CEC y CEP. El número absoluto de CEC y CEP se calculó entonces como el porcentaje de los eventos recogidos en las ventanas de enumeración de CEC y CEP multiplicado por el recuento de células blancas total. Los porcentajes de las células teñidas se determinaron y compararon con los controles negativos apropiados. La tinción positiva se definió como la que es mayor de la tinción de fondo no específica. Se usó 7-aminoactinomicina D (7AAD) para enumerar las células viables frente a las células apoptóticas y muertas.

La Figura 2 muestra que ABI-007 administrado i.p. diariamente durante 7 días a 3, 10-30 mg/kg disminuyó significativamente los niveles de CEP en ratones Balb/cJ que no portaban tumor. Sin embargo, ABI-007 a 10-30 mg/kg estuvo asociado con una reducción significativa del recuento de células sanguíneas blancas lo que es indicativo de toxicidad. Aunque la reducción de los niveles de CEP por ABI-007 a 6 mg/kg no alcanzó significancia estadística, la disminución en el recuento de células sanguíneas blancas no fue evidente. Por lo tanto, se concluyó que la dosis biológica óptima in vivo para ABI-007 metronómico estaba entre 3-10 mg/kg. En un estudio, Taxol® metronómico a 1,3, 3, 6, o 13 mg/kg proporcionado i.p. diariamente durante 7 días no redujo significativamente los niveles de CEP viables, mientras que Taxol® metronómico a 30 mg/kg o mayor produjo una toxicidad grave y eventualmente la mortalidad en los ratones. Se reportó previamente que la administración i.p. de Taxol® a dosis usadas comúnmente en la clínica produjo el atrapamiento de paclitaxel en micelas de Cremophor® EL en la cavidad peritoneal y consecuentemente, una concentración de paclitaxel en plasma insignificante (Gelderblom et al., *Clin. Cancer Res.* 8:1237-41 (2002)). Esto explicaría por qué dosis de Taxol® metronómico (1,3, 3, 6, y 13 mg/kg) que no causaron la muerte no cambiaron los niveles de CEP viables. En este caso, la administración i.p. de Taxol® metronómico a 1,3 mg/kg no sería en nada diferente de a 13 mg/kg. Por lo tanto, la dosis menor, 1,3 mg/kg, se seleccionó para minimizar la cantidad de Cremophor® EL por administración de paclitaxel para experimentos posteriores.

Efectos antitumorales de ABI-007 metronómico y MTD comparado con Taxol® metronómico y MTD. La línea celular de cáncer de próstata humano PC3 y la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MD-231 se obtuvieron de la American Type Culture Collection (Manassas, VA). Las células PC3 (5×10^6) se inyectaron s.c. en ratones SCID machos de 6 a 8 semanas de edad, mientras las células MDA-MB-231 (2×10^6) se implantaron ortotópicamente en el pániculo adiposo mamario de ratones SCID hembras. Cuando el volumen del tumor primario alcanzó aproximadamente 150-200 mm³, los animales se aleatorizaron en ocho grupos (n=5-10/grupo). Cada grupo se trató bien con control de vehículo disolución salina al 0,9 %/albúmina, control de vehículo Cremophor® EL, Taxol® metronómico (1,3 mg/kg, i.p., qd), ABI-007 metronómico (3, 6, o 10 mg/kg de paclitaxel, i.p., qd), Taxol® MTD (13 mg/kg, i.p., qd x 5, 1 ciclo), o ABI-007 MTD (30 mg/kg de paclitaxel, i.v., qd x 5, 1 ciclo). Se midieron los diámetros tumorales perpendiculares con un calibrador una vez a la semana y se calcularon sus volúmenes. Al final del periodo de tratamiento, se tomaron muestras de sangre por punción cardiaca de ratones de todos los grupos. Las CEC y CEP se enumeraron como se describe en la presente memoria.

ABI-007 metronómico (3, 6 y 10 mg/kg) pero no Taxol® (1,3 mg/kg) administrado i.p. diariamente durante 4 semanas inhibió significativamente ($p < 0,05$) el crecimiento de los tumores tanto MDA-MB-231 como PC3 (Fig. 3A y Fig. 3B). Ni ABI-007 ni Taxol® administrados metronómicamente indujeron una pérdida de peso (Fig. 3C y Fig. 3D). Aunque ABI-007 MTD (30 mg/kg) inhibió el crecimiento tumoral más eficazmente que Taxol® MTD (13 mg/kg), se observó una pérdida de peso significativa con el primero, lo que indica toxicidad. Además, dos de los cinco ratones tratados con ABI-007 MTD presentaron signos de parálisis en una extremidad 6 días después de la última dosis del fármaco. La parálisis fue transitoria y se resolvió en 24-48 horas. De forma interesante, el efecto antitumoral de ABI-007 metronómico a 6 mg/kg se aproximó al de Taxol® MTD en el modelo de xenoinjerto de MDA-MB-231 (Fig. 3A). El incremento de la dosis de ABI-007 metronómico a 10 mg/kg no pareció conferir una inhibición más pronunciada del crecimiento tumoral. Por el contrario, el ABI-007 metronómico incitó una mayor respuesta antitumoral a 10 mg/kg que a 3 y 6 mg/kg en los xenoinjertos de PC3 (Fig. 3B).

El ABI-007 metronómico disminuyó significativamente los niveles de CEP viables de una manera dependiente de la dosis en ratones que portaban tumores MDA-MB-231 (Fig. 4A). Los niveles de CEP viables también presentaron una reducción dependiente de la dosis en respuesta a ABI-007 metronómico en ratones que portaban tumores PC3, pero alcanzaron significancia estadística solo a 10 mg/kg (Fig. 4B). Los niveles de CEP no se alteraron por Taxol® metronómico en ninguno de los modelos de xenoinjerto (Fig. 4A y 4B).

Se estudiaron los efectos de ABI-007 metronómico y MTD y Taxol® metronómico y MTD en la densidad de los microvasos intratumorales. Se obtuvieron secciones de cinco um de espesor de tumores MDA-MB-231 y PC3 congelados y se tiñeron con H&E para el examen histológico por métodos estándar conocidos para un experto en la técnica. Para la detección de microvasos, las secciones se tiñeron con un anticuerpo de rata anti-CD31/PECAM-1 de

ratón (1:1.000, BD Pharmingen) seguido de un anticuerpo secundario de cabra anti-rata conjugado con Rojo Texas (1:200, Jackson InmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA). Un único microvaso se definió como una agrupación discreta o única célula teñida positiva para CD31/PECAM-1d, y la presencia de un lumen no se requirió para la clasificación como un microvaso. La MVD para cada tumor se expresó como el recuento promedio de los tres campos teñidos más densamente identificados con un objetivo 20x en un sistema de imágenes microscópico de fluorescencia Zeiss AxioVision 3.0. se analizaron cuatro a cinco tumores diferentes por cada control de vehículo o grupo de tratamiento.

En los tumores MDA-MB-231, el ABI-007 metronómico a 6 y 10 mg/kg, así como el ABI-007 MTD parecieron reducir la densidad de los microvasos (MVD) ligeramente, aunque no se alcanzó la significancia estadística (Fig. 5A). En los tumores PC3, el ABI-007 metronómico a 3 y 10 mg/kg pareció disminuir MVD, pero sin alcanzar significancia estadística (Fig. 5A). De forma interesante, existió una correlación significativa entre MVD y el nivel de CEP viables en el modelo MDA-MB-231 (Fig. 5B; $r=0,76$, $P=0,04$) pero no en el modelo PC3 (Fig. 5C; $r=-0,071$, $P=0,88$).

Se llevó a cabo la evaluación de la angiogénesis in vivo. Se realizó un ensayo de perfusión de tapón de Matrigel con modificaciones menores respecto a los métodos conocidos por un experto en la técnica. Brevemente, se inyectaron 0,5 ml de Matrigel suplementado con 500 ng/ml de factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) s.c. en el día 0 en los flancos de ratones Balb/cJ hembras de 10 semanas de edad. En el día 3, los animales se asignaron aleatoriamente a ocho grupos ($n = 5$ cada uno). Cada grupo se trató bien con control de vehículo disolución salina al 0,9 %/albúmina, control de vehículo Cremophor® EL, Taxol® metronómico (1,3 mg/kg, i.p., qd), ABI-007 metronómico (3, 6, o 10 mg/kg de paclitaxel, i.p., qd), Taxol® MTD (13 mg/kg, i.v., qd x 5), o ABI-007 MTD (30 mg/kg de paclitaxel, i.v., qd x 5). Como control negativo, se inyectó a cinco ratones Balb/cJ hembras adicionales de edad similar Matrigel solo. En el día 10, se inyectaron a todos los animales i.v. 0,2 ml de 25 mg/ml de FITC-dextrano (Sigma, St. Louis, MO). Se recogieron posteriormente muestras de plasma. Los tapones de Matrigel se retiraron, se incubó con Dispasa (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) toda la noche a 37 °C, y entonces se homogeneizó. Se obtuvieron lecturas de fluorescencia usando un lector de placas de fluorescencia FL600 (Biotech Instruments, Winooski, VT). La respuesta angiogénica se expresó como la relación de la fluorescencia del tapón de Matrigel respecto a la fluorescencia del plasma.

El ABI-007 metronómico a 6 y 10 mg/kg pareció disminuir la angiogénesis, aunque la inhibición no alcanzó significancia estadística (Fig. 6). La angiogénesis pareció estar inalterada por ABI-007 metronómico a 3 mg/kg, ABI-007 MTD, Taxol® MTD y metronómico respecto a los controles de vehículo respectivos (Fig. 6). Estas observaciones fueron similares a los resultados de MVD intratumoral descritos en la presente memoria.

Ejemplo 6. Abraxane® frente a Taxotere®: una comparación preclínico de toxicidad y eficacia

Métodos: se comparó la toxicidad de Abraxane® y Taxotere® en un estudio de variación de dosis en ratones desnudos a los que se proporcionaron los fármacos en un esquema q4d x 3. Los niveles de dosis fueron Taxotere® 7, 15, 22, 33, y 50 mg/kg y ABX 15, 30, 60, 120, y 240 mg/kg. La actividad antitumoral de Abraxane® y Taxotere® se comparó en ratones desnudos con xenoinjertos mamarios humanos MX-1 a una dosis de 15 mg/kg semanalmente durante 3 semanas.

Resultados: en el estudio de escalada de dosis en ratones, la dosis máxima tolerada (MTD) de Taxotere® fue 15 mg/kg y la dosis letal (DL_{100}) fue 50 mg/kg. Por el contrario, la MTD de Abraxane® estuvo entre 120 y 240 mg/kg y la DL_{100} fue 240 mg/kg. En el estudio del tumor, Abraxane® fue más efectivo que dosis iguales de Taxotere® en la inhibición del crecimiento tumoral (79,8 % frente a 29,1 %, $p < 0,0001$, ANOVA).

Conclusión: el paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (Abraxane®) fue superior a Taxotere® en el modelo tumoral MX-1 cuando se ensayó a dosis iguales. Además, la toxicidad de Abraxane® fue significativamente menor que la de Taxotere®, lo que permitiría dosificar el Abraxane® a niveles sustancialmente mayores. Estos resultados son similares al índice terapéutico aumentado observado con Abraxane® comparado con Taxol® y sugieren que la presencia de tensioactivos puede alterar el transporte, actividad antitumoral e incrementar la toxicidad de los taxanos. Están en marcha estudios en modelos tumorales adicionales que comparan Abraxane® y Taxotere®.

Ejemplo 7. Estudios de combinación de Abraxane® y otros agentes

Debido a las propiedades ventajosas de Abraxane® (ABX, el paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas) indicadas anteriormente, se usó y está siendo usado en varios estudios con diferentes modos y esquemas de administración y en combinación con otros fármacos oncológicos, así como tratamiento con radiación. Éstos se listan a continuación:

En cáncer de mama metastásico, estos estudios incluyen:

ES 2 700 074 T3

Ensayo de Fase II aleatorizado de Abraxane® semanal en combinación con gemcitabina en individuos con cáncer de mama metastásico negativo para HER2	ABX 125, Gem 1.000 mg/m ² , D1, 8; q3sem	Para evaluar la combinación de ABX y gemcitabina en 1ª línea para MBC
Un estudio de fase II de dosis densa de paclitaxel en nanopartículas (ABI-007) carboplatino, con Herceptin® como terapia de primera o segunda línea de cáncer de mama avanzado positivo para HER2	ABX 100 mg/m ² , Carbo AUC 2, ambos D1, 8, 15; Her 2 mg/kg (4 mg/kg en sem a) q4sem x 6	Los datos serán importantes para usar ABX en combinación con carbo y/o Herceptin®. También serán útiles para otras combinaciones
Vinorelbina y Abraxane® semanal con o sin G-CSF, en cáncer de mama en estadio IV: un estudio de fase I-II	L1: ABX 80, Nav 15; L2: ABX 90, Nav 20; L3: ABX 100, Nav 22,5; L4: ABX 110, Nav 25; L5: ABX 125, Nav 25 qsem	Estudio multicentro de ABX en combinación con Navelbine® en 1ª línea para MBC
Ensayo de fase II de monoterapia de Abraxane® semanal para 1ª línea para MBC (más Herceptin® en pacs Her2+)	ABX 125 mg/m ² Q3/4sem	Un estudio de fase II relativamente grande de monoterapia de ABX semanal a 125 mg/m ² en 1ª línea para MBC
Ensayo de fase I/II de Abraxane® más Doxil® para MBC más PK limitada	ABX + Antraciclina	
Ensayo de fase II de 3 brazos en 1ª línea para MBC	ABX semanal (130 mg/m ²) frente a q2sem (260 mg/m ²) frente a q3sem (260 mg/m ²)	Para optimizar el régimen de monoterapia de ABX para MBC
Ensayo de fase II de 3 brazos en 1ª línea y 2ª línea para MBC, con análisis de correlatos biológicos	ABX semanal frente a ABX q3sem frente a Taxol® semanal	ensayo aleatorizado de ABX en MBC para obtener datos importantes: ABX semanal frente a Taxol® semanal; ABX semanal frente a ABX 3 veces a la semana; más estudio de biomarcadores (caveolina-1 y SPARC).
Fase I/II de Abraxane® + GW572016	TBD	combinación de ABX y GW572016 (un inhibidor dual de EGFR y uno de los nevos agentes biológicos más prometedores para BC).
Un estudio de fase I de escalada de dosis de un pulso de quimiosensibilización oral de 2 días de gefitinib proporcionado antes de Abraxane® semanal en individuos con tumores sólidos avanzados	Abraxane® 100 mg/m ² semanal, 3 de 4 semanas; Gefitinib empezando a 1.000 mg/d x 2 días	Este ensayo de fase I es para determinar la seguridad y tolerabilidad de un pulso de 2 días de gefitinib proporcionado antes de la administración de Abraxane®.
Ensayo de fase II de 1ª línea para MBC	ABX semanal (125 mg/m ² , 2 sem con tratamiento y 1 sem de descanso) + Xeloda® 825 mg/m ² d 1-14 q3sem	Para evaluar la combinación de ABX y Xeloda® en 1ª línea para MBC, usando un régimen de ABX semanal de 2 semanas con tratamiento y 1 semana de descanso
Ensayo de fase II adyuvante piloto de Abraxane® en cáncer de mama	Dosis densa de AC + G-CSF→ABX semanal→Avastin®	Un estudio adyuvante piloto de una "dosis super densa"
Abraxane® en quimioterapia adyuvante de dosis densa para cáncer de mama en estadio temprano	AC q2sem x 4 + G-CSF→ABX q2sem x 4	Un estudio adyuvante piloto de régimen de dosis densa de ABX -- una alternativa a un régimen adyuvante estándar

ES 2 700 074 T3

Ensayo de fase II adyuvante piloto de Abraxane® en cáncer de mama	AC q2sem→ABX q2sem + G-CSF	Un estudio adyuvante piloto en preparación para el ensayo adyuvante de fase III
---	----------------------------	---

Los estudios en entorno neoadyuvante de cáncer de mama incluyen:

Ensayo de fase II de dosis densa neoadyuvante de gemcitabina, epirubicina, ABI-007 (GEA) en cáncer de mama avanzado localmente o inflamatorio	Neoadyuvante: Gem 2.000, Epi 60, ABX 175 mg/m ² , Neul 6 mg SC, todos D1 q2sem x 6 Adyuvante: Gem 2.000, ABX 220, Neul 6 mg D1 q2sem x 4	Este estudio neoadyuvante se basa en los datos de GET en Europa que mostraron una alta actividad. En el presente régimen, ABX reemplazará a T, o Taxol®.
Ensayo preoperatorio de fase II de Abraxane® seguido por FEC (+ Herceptin® según sea apropiado) en cáncer de mama	ABX 220 mg/m ² q2sem x 6 seguido por FEC x 4 (+ Herceptin® para pacs Her2+)	
Estudio preclínico de interacción fármaco-fármaco	ABX + otros agentes	
Neoadyuvante fase II	(ABX + Herceptin®) seguido por (Navelbine® + Herceptin®)	
Ensayo de fase II aleatorizado de quimioterapia neoadyuvante en individuos con cáncer de mama	TAC frente a AC seguido por ABX + carbo frente a AC seguido por ABX + carbo + Herceptin®	Para evaluar AC seguido por combinaciones ABX/carbo o ABX/carbo/Herceptin® frente a TAC (un régimen adyuvante para BC aprobado por la FDA) en el entorno neoadyuvante
Ensayo neoadyuvante de fase II de Abraxane® y capecitabina en cáncer de mama avanzado localmente	ABX: 200 mg/m ² D1; Xel: 1.000 mg/m ² D1-14; q3sem x 4	
Ensayo de fase II de quimioterapia neoadyuvante (NCT) con paclitaxel en nanopartículas (ABI-007, Abraxane®) en mujeres con cánceres de mama en estadio clínico IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV (con primario intacto)	ABX: 300 mg/m ² q3sem	

Los estudios de quimiorradiación incluyen:

Abraxane® combinado con radiación	modelo animal	
-----------------------------------	---------------	--

Otros estudios incluyen:

Tratamiento único de Fase II con uso de ABI-007 para el tratamiento de malignidades no hematológicas		
Abraxane® combinado con agentes antiangiogénicos, p. ej., Avastin®.		
Abraxane® combinado con inhibidores del proteasoma, p. ej., Velcade®.		
Abraxane® combinado con inhibidores de EGFR, p. ej., Tarceva®.		

Ejemplo 8. Combinación de Abraxane® con carboplatino y Herceptin®

La combinación de Taxol® y carboplatino ha mostrado una eficacia significativa frente a cáncer de mama metastásico. En un esquema semanal, en esta combinación, Taxol® solo puede dosificarse hasta a 80mg/m². No pueden tolerarse dosis mayores debido a la toxicidad. Además, los individuos positivos para HER-2 obtienen un mayor beneficio cuando se incluye Herceptin® en su régimen terapéutico. Este estudio abierto de Fase II se llevó a cabo para determinar el efecto terapéutico sinérgico de ABI-007 (Abraxane®) con estos agentes. El presente estudio se inició para evaluar la seguridad y actividad antitumoral de ABI-007/carboplatino con Herceptin® para individuos con enfermedad positiva para HER-2. ABI-007 se proporcionó en combinación con carboplatino y Herceptin® administrados intravenosamente semanalmente a individuos con cáncer de mama avanzado positivo para HER-2. Una cohorte de 3 individuos recibió ABI-007 a una dosis de 75 mg/m² IV seguido de carboplatino a AUC = 2 diana semanalmente e infusión de Herceptin® (4 mg/kg en la semana 1 y 2 mg/kg en todas las semanas posteriores) durante 1 ciclo. Estos individuos toleraron el fármaco muy bien, de manera que, para todos los ciclos posteriores e individuos, la dosis de ABI-007 se escaló hasta 100 mg/m². Hasta la fecha se han tratado seis individuos. De los 4 individuos que se evaluaron para determinar la respuesta, los 4 (100 %) mostraron una respuesta a la terapia. Debe indicarse que debido a una menor toxicidad de Abraxane®, podría proporcionarse una dosis de paclitaxel total mayor comparado con Taxol®, lo que da lugar a beneficios para los individuos.

Ejemplo 9. Combinación de Abraxane® e inhibidores de tirosina quinasas

Una dosificación pulsada de gefitinib en combinación con el uso de Abraxane® es útil para inhibir la proliferación de tumores que expresan EGFR. Se inocularon a 120 ratones desnudos células tumorales BT474 para obtener al menos 90 ratones que portan tumores de xenoinjerto BT474 y se dividieron en 18 brazos experimentales (5 ratones en cada uno). Los ratones del brazo 1 recibieron inyecciones i.v. control. Todos los demás ratones recibieron semanalmente inyecciones i.v. de Abraxane® a 50 mg/kg durante 3 semanas. El brazo 2 recibe Abraxane® solo. Los brazos 3, 4, 5, 6, 7, 8 reciben semanalmente Abraxane® precedido por 2 días de un pulso de gefitinib a dosis crecientes. Los brazos 9, 10, 11, 12, 13 reciben semanalmente Abraxane® precedido por un día de un pulso de gefitinib a dosis crecientes. Los brazos 14, 15, 16, 17, 18 reciben semanalmente Abraxane® junto con la administración diaria de gefitinib a dosis crecientes. Se establece la dosis máxima tolerada de gefitinib que puede proporcionarse en un pulso de 1 o 2 días precediendo el Abraxane® semanal o en administración continua con Abraxane®. Además, la medición de las respuestas antitumorales determinará si existe una relación de respuesta a la dosis y si es superior el pulso de 2 días o el pulso de 1 día. Estos datos se usan para seleccionar la dosis óptima del pulso de gefitinib y la de gefitinib diario continuo proporcionado con Abraxane®.

Se inocularon a 120 ratones desnudos células tumorales BT474 para obtener 90 ratones que portan tumores. Estos ratones se dividen en 6 grupos (15 cada uno). El brazo 1 recibe inyecciones i.v. control. El brazo 2 recibe Abraxane® a 50 mg/kg i.v. semanalmente durante 3 semanas. El brazo 3 recibe gefitinib oral a 150 mg/kg/día. El brazo 4 recibe Abraxane® a 50 mg/kg junto con gefitinib diariamente a la dosis previamente establecida. El brazo 5 recibe Abraxane® a 50 mg/kg precedido por un pulso de gefitinib a la dosis y duración previamente establecidas. El brazo 6 recibe solo un pulso semanal de gefitinib a la dosis previamente establecida. Después de tres semanas de terapia, se hace un seguimiento de los ratones hasta que los controles alcanzan los tamaños tumorales máximos permitidos.

Ejemplo 10. Estudio de Fase II de nab™-paclitaxel (Abraxane®) semanal, de dosis densa, carboplatino con trastuzumab® como terapia de primera línea de cáncer de mama avanzado positivo para HER-2

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

Brevemente, se incluyeron pacientes sin terapia citotóxica o radioterapia reciente. Se escalaron las dosis de Abraxane® de 75 mg/m² como infusiones i.v. de 30 min en los días 1, 8, 15 hasta 100 mg/m² para los ciclos posteriores según la regla 3 + 3 estándar. Se proporcionó carboplatino AUC = 2 como infusiones i.v. de 30-60 min en los días 1, 8, 15 y para un ciclo inicial de 29 días.

Trastuzumab se proporcionó como una infusión i.v. de 30-90 min en los días 1, 8, 15, 22 a una dosis de 4 mg/kg a la semana 1 y 2 mg/kg en todas las semanas posteriores.

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

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

Ejemplo 11. Estudio de Fase II de capecitabina más *nab*TM-paclitaxel (Abraxane[®]) en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico

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

En este estudio abierto con un único brazo, se proporcionó Abraxane[®] a 125 mg/m² por infusión i.v. en el día 1 y día 8 cada 3 semanas más capecitabina a 825 mg/m² proporcionada oralmente dos veces diariamente en los días 1 a 14 cada 3 semanas. Los pacientes eran negativos para HER-2/neu con una expectativa de vida de más de 3 meses. Los pacientes no tuvieron quimioterapia anterior para la enfermedad metastásica, ni terapia con capecitabina anterior, ni terapia con fluoropirimidina anterior ni quimioterapia con paclitaxel proporcionada en un entorno adyuvante. Durante el curso del ensayo, 3 pacientes requirieron una reducción de la dosis de capecitabina a 650 mg/m², 2 pacientes requirieron una reducción de la dosis de capecitabina a 550 mg/m² y 3 pacientes requirieron una reducción de la dosis de Abraxane[®] a 100 mg/m².

El punto final primario fue la tasa de respuesta objetiva y seguridad/toxicidad, con la evaluación realizada después de cada 2 ciclos. Un punto final secundario fue el tiempo hasta la progresión. Se han incluido 12 pacientes con análisis de seguridad completados en los primeros 6 pacientes y la tasa de respuesta evaluable después de 2 ciclos en los primeros 8 pacientes. No hubo toxicidades únicas o inesperadas sin toxicidades de grado 4 o neuropatía mayor de grado 1. Los datos de la respuesta se confirmaron solo en los 2 primeros ciclos de terapia (primer punto de evaluación) en 6 pacientes. Dos pacientes han completado 6 ciclos con 1 respuesta parcial y 1 enfermedad estable. De los primeros 8 pacientes después de 2 ciclos, hubo 2 respuestas parciales y 4 con enfermedad estable.

Posteriormente, se incluyó un total de 50 pacientes y 38 estaban disponibles para análisis. La edad promedio de los pacientes era 58,3 años (rango de 24-84) y el 50 % de los pacientes había tenido tratamiento previo de quimioterapia (antes de la enfermedad metastásica). El 34 % de los tenía 1 sitio metastásico, el 37 % tenía 2 sitios, el 21 % tenía 3 sitios y el 8 % tenía más de 3 sitios. Los sitios para metástasis más comunes eran el hígado, hueso, tejido pulmonar y otros nodos linfáticos.

Estos resultados muestran que la combinación de capecitabina y Abraxane[®] semanal a dosis efectivas es factible sin nuevas toxicidades hasta la fecha. La toxicidad relacionada con Abraxane[®] fue principalmente neutropenia sin consecuencias clínicas, y el síndrome de mano-pie fue la toxicidad principal de la capecitabina.

La respuesta clínica se evaluó en 34 pacientes con 3 (9 %) demostrando una respuesta completa, 15 (44 %) demostrando una respuesta parcial, 11 (32 %) demostrando enfermedad estable y 5 (15 %) demostrando enfermedad progresiva. La combinación de capecitabina y Abraxane[®] fue un régimen de combinación muy activo en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico. Los resultados demostraron un tiempo hasta la progresión prolongado con este régimen de combinación.

Ejemplo 12. Estudio piloto de doxorubicina más ciclofosfamida seguido de *nab*-paclitaxel (Abraxane[®]) en dosis densa en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano

El objetivo de este estudio fue evaluar la toxicidad de doxorubicina (adriamicina) más ciclofosfamida seguido de Abraxane[®] en cáncer de mama en estadio temprano.

Los pacientes tenían adenocarcinoma de mama operable, histológicamente confirmado en un estadio temprano. Los pacientes recibieron doxorubicina (adriamicina) a 60 mg/m² más ciclofosfamida a 600 mg/m² (AC) cada 2 semanas durante 4 ciclos seguido de Abraxane[®] a 260 mg/m² cada dos semanas durante 4 ciclos.

30 pacientes recibieron 4 ciclos de AC, y 27 de 29 pacientes recibieron 4 ciclos de Abraxane[®]; el 33 % de los pacientes recibió pegfilgrastim (Neulasta[®]) para falta de recuperación de ANC (recuento de neutrófilos absoluto) durante Abraxane[®]. Nueve pacientes (31 %) tuvo reducciones de dosis de Abraxane[®] debido a toxicidad no hematológica. Un total de 9 pacientes tuvieron neuropatía periférica (PN) de grado 2 y 4 pacientes de grado 3; la PN mejoró en ≥ 1 grado con una mediana de 28 días.

Estos resultados indican que la terapia de dosis densa con doxorubicina (60 mg/m²) más ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 2 semanas durante 4 ciclos seguido de dosis densa de Abraxane[®] (260 mg/m²) cada 2 semanas durante 4 ciclos se toleró bien en los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.

Ejemplo 13. *nab*-paclitaxel semanal (Abraxane[®]) como tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico con trastuzumab añadido para pacientes positivos para HER-2/neu

El propósito del presente estudio fue mover Abraxane[®] semanal a un entorno de primera línea y añadir trastuzumab para pacientes positivos para HER2/neu.

Este estudio de fase II, abierto, incluyó 20 pacientes positivos para HER2 y 50 negativos para HER2 con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Se proporcionó Abraxane® a 125 mg/m² por una infusión i.v. de 30 minutos en los días 1, 8, y 15 seguido de una semana de descanso.

5 Se proporcionó trastuzumab concurrentemente con el tratamiento del estudio para pacientes que eran positivos para HER2. El punto final primario fue la tasa de respuesta y los puntos finales secundarios fueron el tiempo hasta la progresión (TTP), supervivencia global (OS), y toxicidad.

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

10 **Ejemplo 14. Ensayo de Fase I de nab-paclitaxel (Abraxane®) y Carboplatino**

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

15 Se incluyeron pacientes con malignidad histológicamente o citológicamente documentada que progresaron después de la "terapia estándar". El brazo 1 recibió Abraxane® cada 3 semanas en un formato de escalada de la dosis basado en las toxicidades en el ciclo 1 (220, 260, 300, 340 mg/m²) cada 3 semanas seguido de carboplatino AUC = 6. El brazo 2 recibió semanalmente (días 1, 8, 15 seguido de 1 semana de descanso) Abraxane® (100, 125, 150 mg/m²) seguido de carboplatino AUC = 6. Para la parte de PK del estudio, Abraxane® estuvo seguido de carboplatino en el ciclo 1 y el orden de la administración se invirtió en el ciclo 2 determinándose los niveles de PK a las 6, 24, 48 y 72 horas iniciales.

20 En el esquema de cada 3 semanas, la neutropenia, trombocitopenia y neuropatía fueron las toxicidades de grado 3/4 más comunes (3/17 cada una). En el esquema semanal, la neutropenia 5/13 fue la toxicidad de grado 3/4 más común. Las mejores respuestas a la administración semanal a la dosis más alta de 125 mg/m² (n = 6) fueron 2 respuestas parciales (cáncer pancreático, melanoma) y 2 enfermedad estable (NSCLC). Las mejores respuestas para la administración de cada tres semanas a la dosis más alta de 340 mg/m² (n = 5) fueron 1 enfermedad estable (NSCLC) y 2 respuestas parciales (SCLC, esofágico).

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

Ejemplo 15. Ensayo de Fase II de gemcitabina, epirrubicina, y nab-paclitaxel (Abraxane®) (GEA) en dosis densa en cáncer de mama localmente avanzado/inflamatorio

30 La gemcitabina, las antraciclinas y los taxanos están entre los agentes más activos en el tratamiento del cáncer de mama con ensayos de cáncer de mama metastásico (MBC) confirmando la alta actividad de este triplete. Como terapia neoadyuvante, las tasas de respuesta patológica completa (pCR) del 25 % son evidentes con una variedad de esquemas. El ensayo neoadyuvante previo de gemcitabina, epirrubicina y docetaxel semanal demostró un 24 % de pCR después de 12 semanas de terapia, aunque con toxicidad hematológica prohibitiva. El Abraxane® es un nuevo taxano con respuestas superiores, tiempo hasta la progresión (TTP), y menos mielosupresión que el paclitaxel estándar. Las concentraciones intratumorales aumentadas únicas para Abraxane® se han atribuido a las glicoproteínas gp60 y SPARC. Este ensayo examinó la viabilidad, toxicidad, y eficacia de la terapia de combinación neoadyuvante en dosis densa de gemcitabina, epirrubicina y Abraxane® (GEA) en cáncer de mama avanzado localmente y/o cáncer de mama inflamatorio. Los objetivos primarios fueron evaluar la viabilidad y toxicidad de GEA neoadyuvante y evaluar las respuestas clínicas y patológicas. Los objetivos secundarios fueron evaluar el tiempo hasta la progresión, supervivencia global y tasa de cirugía conservadora de mama.

45 En un estudio abierto de fase II, se instituyó un régimen de terapia de inducción/neoadyuvante antes de la intervención local. El régimen de terapia fue gemcitabina a 2.000 mg/m² i.v. cada 2 semanas durante 6 ciclos, epirrubicina a 50 mg/m² cada 2 semanas durante 6 ciclos, Abraxane® 175 mg/m² cada 2 semanas durante 6 ciclos, con pegfilgrastim a 6 mg s.c. en el día 2 cada 2 semanas. El régimen de terapia postoperatoria/adyuvante después de la intervención local fue gemcitabina a 2.000 mg/m² cada 2 semanas durante 4 ciclos, Abraxane® a 220 mg/m² cada 2 semanas durante 4 ciclos y pegfilgrastim a 6 mg s.c. día cada 2 semanas. Los pacientes incluyeron mujeres con adenocarcinoma de la mama localmente avanzado/inflamatorio confirmado histológicamente.

50 Se incluyeron 48 pacientes con una edad mediana de 48 años (rango 29-73). Las características tumorales incluyeron el 79 % con histología ductal, el 8 % con histología lobular y el 13 % con histología inflamatoria. El estado de los receptores hormonales incluyó i) tumores negativos para el receptor de estrógeno (ER) y negativos para el receptor de progesterona (PgR)-54 % de los pacientes; ii) tumores ER+PgR+ -33 % de los pacientes; iii) tumores ER+PR- - 10 % de los pacientes; y iv) tumores ER-PR+ -2 % de los pacientes. Se mostró que el estado de HER2 era tumores HER2+ -81 % de los pacientes y tumores HER2- - 19 % de los pacientes. Se han administrado 113 ciclos. 18 pacientes han completado la terapia post-op. La toxicidad hematológica consistió principalmente en neutropenia G3/4, 4 pacientes (8 %); trombocitopenia G3, 3 pacientes (6 %); y anemia G3, 1 paciente (2 %). No hubo episodios de neutropenia febril. La toxicidad no hematológica fue mínima con solo 1 evento G4 (fatiga). Los eventos de G3

consistieron principalmente en artralgia/dolor, 5 pacientes (10 %); neuropatía e infección cada una indicada en 2 pacientes.

35 pacientes estuvieron disponibles para evaluación de los descubrimientos patológicos y eficacia de la terapia de combinación de fármacos. La respuesta patológica completa (pCR; definida como respuestas patológicas completas tanto en tejido de mama primario como de nodo linfático) fue 20 % (7/35); la respuesta patológica parcial fue 74 % (26/35); y enfermedad estable fue 6 % (2/35).

Los resultados demostraron que la terapia de combinación densa a dosis neoadyuvantes con gemcitabina, epirrubicina y Abraxane® (GEA) fue viable y bien tolerada. La toxicidad con el esquema bisemanal fue mínima y fácilmente gestionable. La terapia de combinación GEA demostró altos niveles de tasas de respuesta completa o parcial.

10 Ejemplo 16. Abraxane® (ABI-007) reduce el crecimiento tumoral en xenoinjertos de tumor humano MDA-MB-231 e induce necrosis, hipoxia y expresión de VEGF-A.

Los xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231 se implantaron ortotópicamente en los panículos adiposos mamarios de ratones hembras desnudos (*nu/nu*). Cuando el volumen tumoral promedio fue 230mm³, los ratones se aleatorizaron en grupos de cinco animales y se trataron con disolución salina, Taxol®, Abraxane® o doxorubicina. El Taxol® se administró a 10 mg/kg/día, el Abraxane® se administró a 15 mg/kg/día, y la doxorubicina se administró a 10 mg/kg/día. Todos los fármacos y disolución salina de control se administraron i.v. en un volumen de 100 µl diariamente durante 5 días. Los ratones se sacrificaron, se recogieron los tumores y se prepararon extractos de células tumorales. Los niveles de la proteína VEGF-A en los extractos tumorales se determinaron por ELISA. En algunos casos, los tumores de ratones tratados con Abraxane® se analizaron por histología.

20 Tabla 5

Tratamiento	Esquema de dosis	Volumen tumoral medio (mm ³)	% de TGI	VEGF-A (pg/mg de proteína)
Control de disolución salina	100 µl qdx5	523 ± 79		337 ± 51
Taxol®	10 mg/kg/día qdx5	231 ± 32	56	664 ± 66
Abraxane®	15 mg/kg/día qdx5	187 ± 29	64	890 ± 82
Doxorubicina	10 mg/kg/día qdx5	287 ± 56	45	754 ± 49

Como se muestra en la Tabla 5, Taxol®, Abraxane® y doxorubicina inhibieron todos el crecimiento tumoral como se representa por una reducción en el volumen tumoral cuando se compara con los animales control tratados con disolución salina. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó comparando el volumen tumoral medio de los grupos de ensayo con el del grupo control en la última medición del grupo control. La inhibición del crecimiento tumoral fue mayor en los ratones tratados con Abraxane® (64 % de inhibición). El Taxol® y la doxorubicina mostraron una inhibición del crecimiento tumoral del 56 % y 45 %, respectivamente.

Los niveles de la proteína VEGF-A en los extractos de células tumorales se midieron por ELISA y se mostró que estaban incrementados en los tumores de ratones tratados con Taxol®, Abraxane® y doxorubicina. Los niveles de la proteína VEGF-A fueron mayores en los tumores de los ratones tratados con Abraxane® (164 % de incremento), seguido de doxorubicina (124 %) y Taxol® (97 %).

Los tumores se recogieron de los ratones control tratados con disolución salina y los ratones tratados con Abraxane® una semana después de la última inyección de Abraxane®. Los tumores se evaluaron para determinar sitios de necrosis y la presencia de células hipóxicas. Las células hipóxicas se identificaron por detección inmunohistoquímica de conjugados de pimonidazol-proteína. Como se muestra en la Figura 7, la inhibición del crecimiento tumoral en los ratones tratados con Abraxane® estuvo acompañada por necrosis (Fig. 7B) e hipoxia (Fig. 7D) en el tejido tumoral. No se observaron necrosis e hipoxia en el tejido tumoral de los ratones control tratados con disolución salina (Fig. 7A y Fig. 7C).

Ejemplo 17. Efectos de VEGF-A y Avastin® en la citotoxicidad inducida por Abraxane® *in vitro*

El efecto de VEGF-A o un anticuerpo anti-VEGF (Avastin®) en la citotoxicidad inducida por Abraxane® se evaluó en un ensayo de citotoxicidad celular *in vitro*. Las células se trataron con Abraxane® en un intervalo de concentraciones (1 a 24 nM). Las células también se trataron con VEGF-A o Avastin® y la citotoxicidad se comparó con las células

tratadas con Abraxane® solo. Como se muestra en la Fig. 8A, la adición de VEGF-A redujo la citotoxicidad *in vitro* de Abraxane®. Por el contrario, la adición de Avastin® incrementó la citotoxicidad *in vitro* de Abraxane® (Fig. 8A).

Se observaron resultados similares en un ensayo clonogénico *in vitro*. Las células se trataron con disolución salina control, Abraxane® solo, VEGF-A solo, Avastin® solo, Abraxane® + VEGF-A o Abraxane® + Avastin®. Como se muestra en la Fig. 8B, el Abraxane® redujo el número medio de colonias formadas comparado con el control de disolución salina. El tratamiento con VEGF-2 solo incrementó el número de colonias formadas, mientras el tratamiento con Avastin® solo produjo una ligera reducción en el número de colonias formadas. La adición de VEGF-A a células tratadas con Abraxane® redujo el efecto citotóxico, lo que dio como resultado un mayor número de colonias formadas comparado con Abraxane® solo. La adición de Avastin® a células tratadas con Abraxane® pareció tener un efecto sinérgico demostrando un incremento en la citotoxicidad (como se demuestra por una disminución brusca del número de colonias formadas) sobre el nivel observado con Abraxane® o Avastin® solo.

Ejemplo 18. Abraxane® (ABI-007) en combinación con Avastin® reduce el crecimiento tumoral en xenoinjertos de tumor MDA-MB-231

Se implantaron ortotópicamente xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231 que expresan luciferasa en los panículos adiposos mamarios de ratones hembras desnudos (*nu/nu*). Cuando el volumen tumoral promedio alcanzó 230 mm³, los ratones se aleatorizaron en grupos de cinco animales y se trataron con disolución salina, Abraxane®, Avastin®, o una combinación de Abraxane® más Avastin®. Abraxane®, bien solo o en combinación, se administró a 10 mg/kg/día diariamente durante 5 días en dos ciclos separados por 1 semana. Se administró a algunos grupos Abraxane® a 10 mg/kg diariamente durante 5 días solo durante un ciclo. Avastin® se administró después de dos ciclos de Abraxane® a dosis de 2 mg/kg, 4 mg/kg u 8 mg/kg dos veces a la semana durante 6 semanas. Avastin® solo se administró a una dosis de 4 mg/kg al mismo tiempo que a los ratones en la terapia de combinación. Los ratones se monitorizaron para determinar el crecimiento tumoral y toxicidad de los fármacos. Los ratones se sacrificaron cuando el volumen tumoral medio en el grupo control tratado con disolución salina alcanzó 2.000 mm³.

Tabla 6

Tratamiento	Dosis de Avastin®	Volumen tumoral medio (mm ³)	% de TGI	% de Regresión completa ³
Control de disolución salina		2.391 ± 432		0
Abraxane® (ABX)		117 ± 38	95,11	0
Avastin®	4 mg/kg	2.089 ± 251	12,56	0
ABX + Avastin®	2 mg/kg	138 ± 42	94,23	20 (1/5)
ABX + Avastin®	4 mg/kg	60 ± 17	97,49	40 (2/5)
ABX + Avastin®	8 mg/kg	36 ± 16	98,49	40 (2/5)

No se observó toxicidad en ningún grupo de tratamiento. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó comparando el volumen tumoral medio de los grupos de ensayo con el del grupo control a la última medición del grupo control. Como se muestra en la Tabla 6 y en la Fig. 9, Avastin® a una dosis de 4 mg/kg no inhibió significativamente el crecimiento de los tumores primarios (12,56 % de inhibición). La terapia de combinación de Abraxane® y Avastin®, particularmente con 2 ciclos de Abraxane®, rindió un resultado significativamente mejor que Avastin® solo, con la inhibición tumoral variando del 94,23 % al 98,49 %. Abraxane® en combinación con Avastin® a las dos dosis más altas, rindió un resultado mejor que Abraxane® solo (inhibición del 97,49 o 98,49 % comparado con el 95,11 %). Abraxane® y Avastin® en combinación dieron como resultado la regresión de los tumores en ratones tratados en donde la regresión completa se refirió a ratones sin tumores mensurables en el día 65. Cinco de quince (30 %) ratones tratados con una combinación de Abraxane® y Avastin® mostraron una regresión tumoral completa; los tumores en los ratones restantes se redujeron un 90 % comparado con los controles.

A estas dosis, Avastin® solo no inhibió significativamente los tumores primarios. La eficacia de Abraxane® fue mucho mayor que la de Avastin® y se mejoró sustancialmente añadiendo un segundo ciclo de Abraxane®. Solo la combinación de Abraxane® y Avastin® erradicó los tumores primarios en el 30 % de los ratones.

Ejemplo 19. Abraxane® (ABI-007) en combinación con Avastin® reduce la metástasis tumoral en xenoinjertos de tumor MDA-MB-231

Como se describe en el Ejemplo 25, se implantaron ortotópicamente xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231 que expresan luciferasa en los panículos adiposos mamarios de ratones hembras desnudos (*nu/nu*). Cuando

5 el volumen tumoral promedio alcanzó 230 mm³, los ratones se aleatorizaron en grupos y se trataron con disolución salina (n=10), Abraxane[®] (n=5), Avastin[®] (n=5), o una combinación de Abraxane[®] más Avastin[®] (n=5). Abraxane[®], bien solo o en combinación, se administró a 10 mg/kg/día diariamente durante 5 días en dos ciclos separados por 1 semana. Se administró a algunos grupos Abraxane[®] a 10 mg/kg diariamente durante 5 días durante solo un ciclo. Avastin[®] se administró después de dos ciclos de Abraxane[®] a dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg u 8 mg/kg dos veces a la semana durante 6 semanas. Avastin[®] solo se administró a una dosificación de 4 mg/kg al mismo tiempo que a los ratones en la terapia de combinación. Los ratones se sacrificaron cuando el volumen tumoral medio en el grupo control tratado con disolución salina alcanzó 2.000 mm³. Se extirparon los nodos linfáticos axilares y ambos lóbulos de los pulmones de cada ratón y se prepararon extractos celulares. La presencia de células MDA-MB-231 en estos tejidos se evaluó por análisis de la actividad luciferasa y fue un indicador de metástasis desde el tumor primario. La actividad luciferasa se midió en extractos de 10 nodos linfáticos y ambos lóbulos de los pulmones en el día del sacrificio (día 65 después del implante del tumor). Un valor mayor de 500 unidades de luz por 20 µl de lisado fue clasificada como positiva para la presencia de células MDA-MB-231 y para la incidencia de metástasis.

Tabla 7

		Metástasis en nodos linfáticos		Metástasis pulmonar	
Tratamiento	Dosis de Avastin [®]	Incidencia	Valor P	Incidencia	Valor P
Control de disolución salina		10/10 (100 %)		7/10 (70 %)	
Abraxane [®] (ABX)		5/5 (100 %)	-	4/5 (80 %)	-
Avastin [®]	4 mg/kg	5/5 (100 %)	-	3/5 (60 %)	NS
ABX + Avastin [®]	2 mg/kg	5/5 (100 %)	-	1/5 (20 %)	0,045
ABX + Avastin [®]	4 mg/kg	2/5 (40 %)	0,022	2/5 (40 %)	NS
ABX + Avastin [®]	8 mg/kg	2/5 (40 %)	0,022	0/5 (0 %)	0,025

15 Como se muestra en la Tabla 7, el tratamiento con Abraxane[®] o Avastin[®] solo pareció no tener efecto en la incidencia de metástasis tumorales en los nodos linfáticos como se analiza por la actividad luciferasa en los extractos celulares. Tal y como se usa en la presente memoria, incidencia se refiere a la presencia de actividad luciferasa en el tejido de cada ratón. El Abraxane[®] en combinación con Avastin[®] demostró un efecto significativo en la metástasis tumoral, particularmente con 2 ciclos de Abraxane[®]. La incidencia de metástasis cayó hasta el 40 % en los grupos tratados con Abraxane[®] y Avastin[®] a las dos dosificaciones más altas de 4mg/kg y 8 mg/kg. (valor P = 0,022; en donde el valor P se generó por el análisis de la diferencia entre los grupos de ensayo y control con el ensayo exacto de Fisher; NS se refiere a no significativo). Abraxane[®] o Avastin[®] solo parecieron tener un pequeño efecto en la incidencia de metástasis tumorales en los pulmones como se muestra en la Tabla 6. Abraxane[®] en combinación con Avastin[®] demostró un efecto en la incidencia de metástasis pulmonares. La incidencia de metástasis cayó hasta el 20 %, 40 % y 0 % con combinaciones de Abraxane[®] y Avastin[®] a dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg y 8 mg/kg, respectivamente.

20 Las metástasis tumorales en los nodos linfáticos y pulmones como se evalúa por la actividad luciferasa en extractos de tejido se muestra en la Fig. 10. La combinación de Abraxane[®] y Avastin[®] tuvo un efecto sinérgico en la reducción de las metástasis en los nodos linfáticos (Fig. 10A) y metástasis pulmonares (Fig. 10B) de las células tumorales MDA-MB-231. A estas dosis, Avastin[®] solo no inhibió significativamente la metástasis. La eficacia de Abraxane[®] fue mucho mayor que la de Avastin[®] y se mejoró sustancialmente añadiendo un segundo ciclo de Abraxane[®]. Solo la combinación de Abraxane[®] y Avastin[®] eliminó las metástasis regionales y distantes en una proporción de los ratones tratados.

Ejemplo 20. Abraxane[®] (ABI-007) en combinación con Avastin[®] para el tratamiento de cáncer de mama metastásico

35 La combinación de bevacizumab (Avastin[®]) y paclitaxel tiene una actividad significativa en el cáncer de mama metastásico. Abraxane[®] es menos tóxico y ha demostrado una mejor administración al tumor que paclitaxel, por lo tanto, la combinación de Abraxane[®] y Avastin[®] se usó para tratar a mujeres con cáncer de mama metastásico.

40 Se trataron 27 mujeres con cáncer de mama metastásico con una combinación de Abraxane[®] y Avastin[®]. Abraxane[®] se administró a 80-125 mg/m² en el día 1, 8 y 15 (una vez a la semana durante 3 semanas) o 170-200mg/m² cada 14 días (una vez cada 2 semanas) en un ciclo de 28 días. Avastin[®] se administró a 10mg/m² cada 14 días (una vez cada 2 semanas). Se proporcionó un mínimo de dos ciclos (2 meses) a cada paciente. Todas las mujeres habían recibido

previamente un mínimo de tres regímenes de quimioterapia incluyendo antraciclinas (26/27) y taxanos (24/27). Los pacientes se monitorizaron para determinar la respuesta al tratamiento usando exámenes físicos, marcadores tumorales, y escaneo de fusión PET/CT. Todos los pacientes se monitorizaron consistentemente para determinar cualesquiera signos clínicos de toxicidad o efectos adversos.

5 Tres pacientes tuvieron respuestas completas (11 %), 13 pacientes tuvieron respuestas parciales (48 %), dando como resultado una tasa de respuesta global del 59 %. Siete pacientes tuvieron enfermedad estable y cuatro pacientes progresaron. La toxicidad global fue aceptable, sin embargo, 6 pacientes tuvieron efectos secundarios retirándose un paciente del tratamiento.

10 La combinación de Abraxane® y Avastin® fue muy activa en una población de mujeres pretratadas intensamente con cáncer de mama metastásico. Los resultados demostraron una tasa de respuesta clínica objetiva del 59 % (3 respuestas completas y 13 respuestas parciales).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo, comprendiendo el método:
- (a) determinar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y el receptor de progesterona; y
- 5 (b) administrar al individuo una cantidad efectiva de dicha composición, en donde el estado de los receptores hormonales del individuo es negativo para el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona, en donde dicho estado de los receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido del cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona.
2. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, para uso en un método para tratar cáncer de mama en un individuo, en donde el estado de los receptores hormonales negativo del receptor de estrógeno y el receptor de progesterona se usa como una base para seleccionar al individuo para recibir tratamiento, en donde dicho estado de los receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido del cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona.
- 10 3. Un método para identificar a un individuo adecuado para tratamiento de cáncer de mama, comprendiendo el método determinar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y el receptor de progesterona, en donde el individuo se identifica como adecuado para tratamiento de cáncer de mama con una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona, en donde dicho estado de los receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido del cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona.
- 15 20 3. Un método para identificar a un individuo adecuado para tratamiento de cáncer de mama, comprendiendo el método determinar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y el receptor de progesterona, en donde el individuo se identifica como adecuado para tratamiento de cáncer de mama con una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona, en donde dicho estado de los receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido del cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona.
4. Un método para evaluar la respuesta de un individuo a una terapia de cáncer de mama, comprendiendo el método determinar el estado de los receptores hormonales del receptor de estrógeno y el receptor de progesterona, en donde la terapia del cáncer de mama comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina y en donde:
- 25 (a) el individuo es probablemente más respondedor a la terapia, si el estado de los receptores hormonales es negativo tanto para el receptor de estrógeno como el receptor de progesterona, en donde dicho estado de los receptores hormonales negativo se define en que menos de aproximadamente el 1 % de las células del tejido del cáncer de mama expresa el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona; y
- 30 (b) el individuo es probablemente menos respondedor a la terapia, si el estado de los receptores hormonales es positivo para el receptor de estrógeno y/o el receptor de progesterona.
5. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm.
6. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la albúmina es albúmina de suero humano.
- 35 7. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la relación en peso de albúmina y el paclitaxel en la composición de nanopartículas es aproximadamente 9:1 o menos.
8. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición de nanopartículas carece de Cremophor.
- 40 9. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico.
10. La composición para uso o método de la reivindicación 9, en donde el al menos otro agente quimioterapéutico comprende 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida.
11. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado.
- 45 12. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el cáncer de mama expresa HER2 (HER2+).
13. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el cáncer de mama no expresa HER2 (HER2-).
- 50 14. La composición para uso o método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el individuo es un ser humano.

FIG. 1

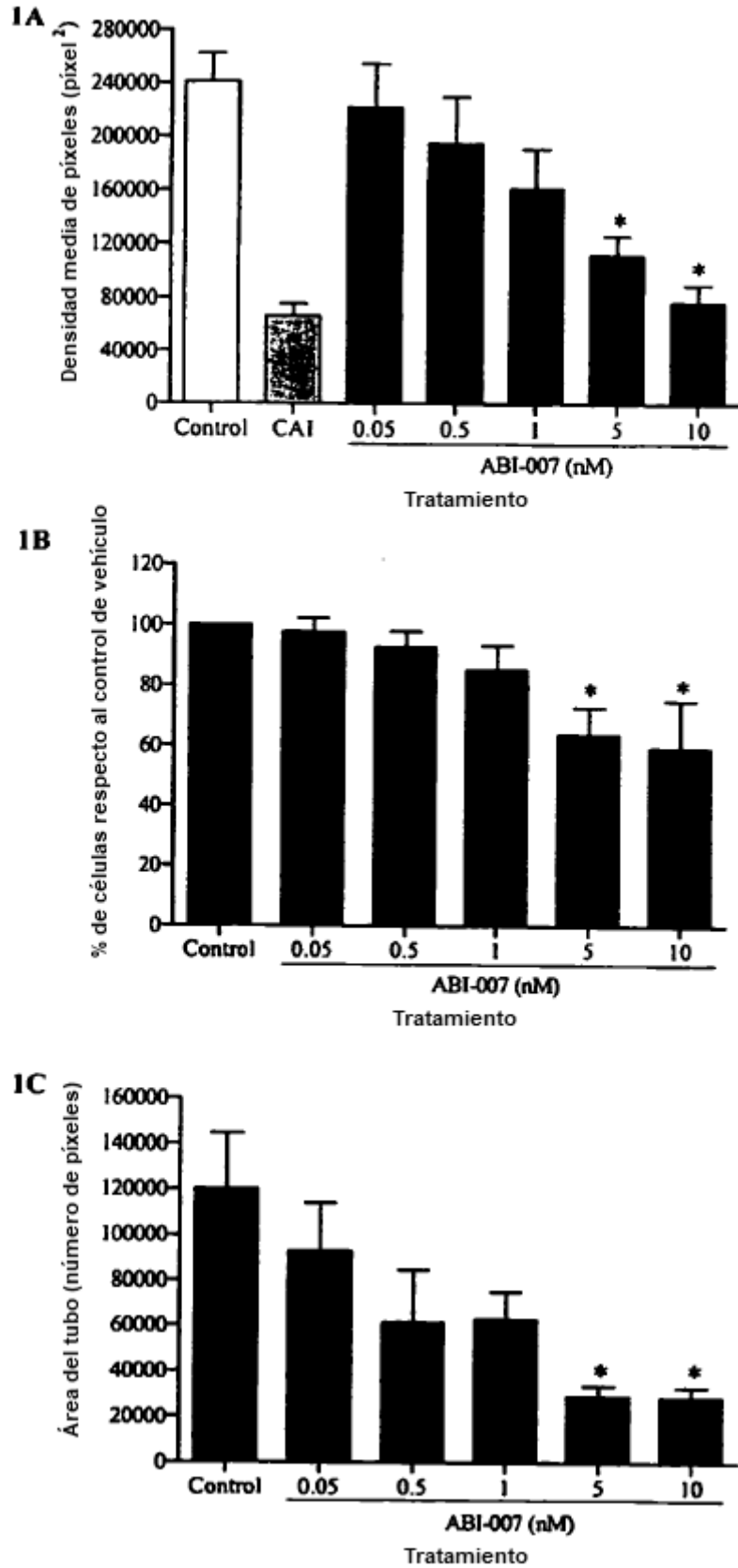


FIG. 2

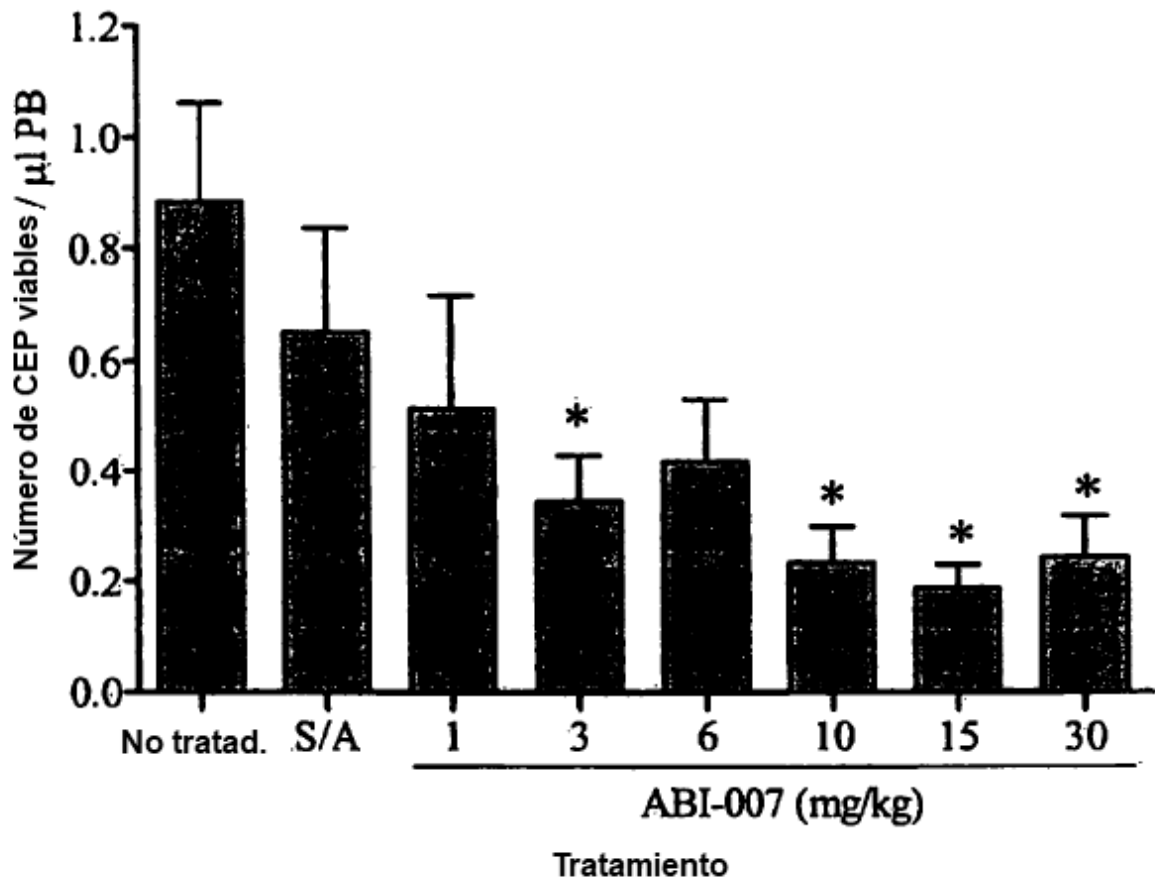
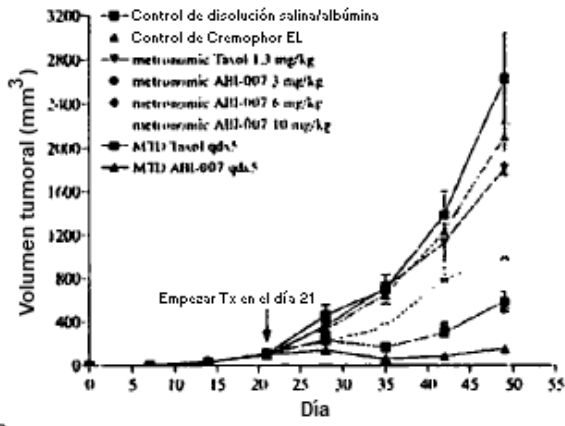
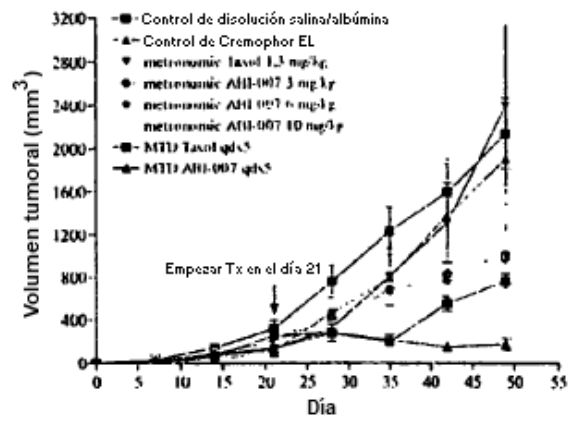


FIG. 3

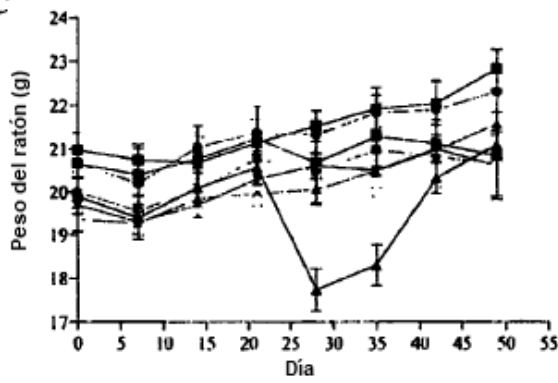
3A



3B



3C



3D

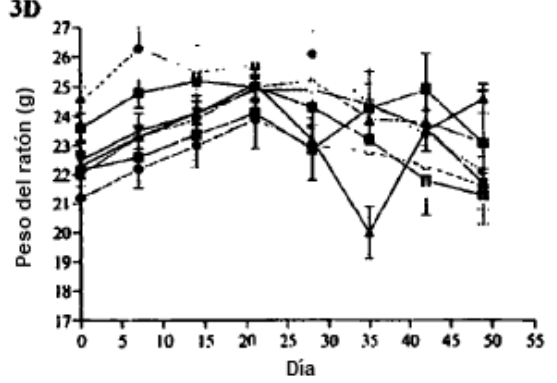


FIG. 4

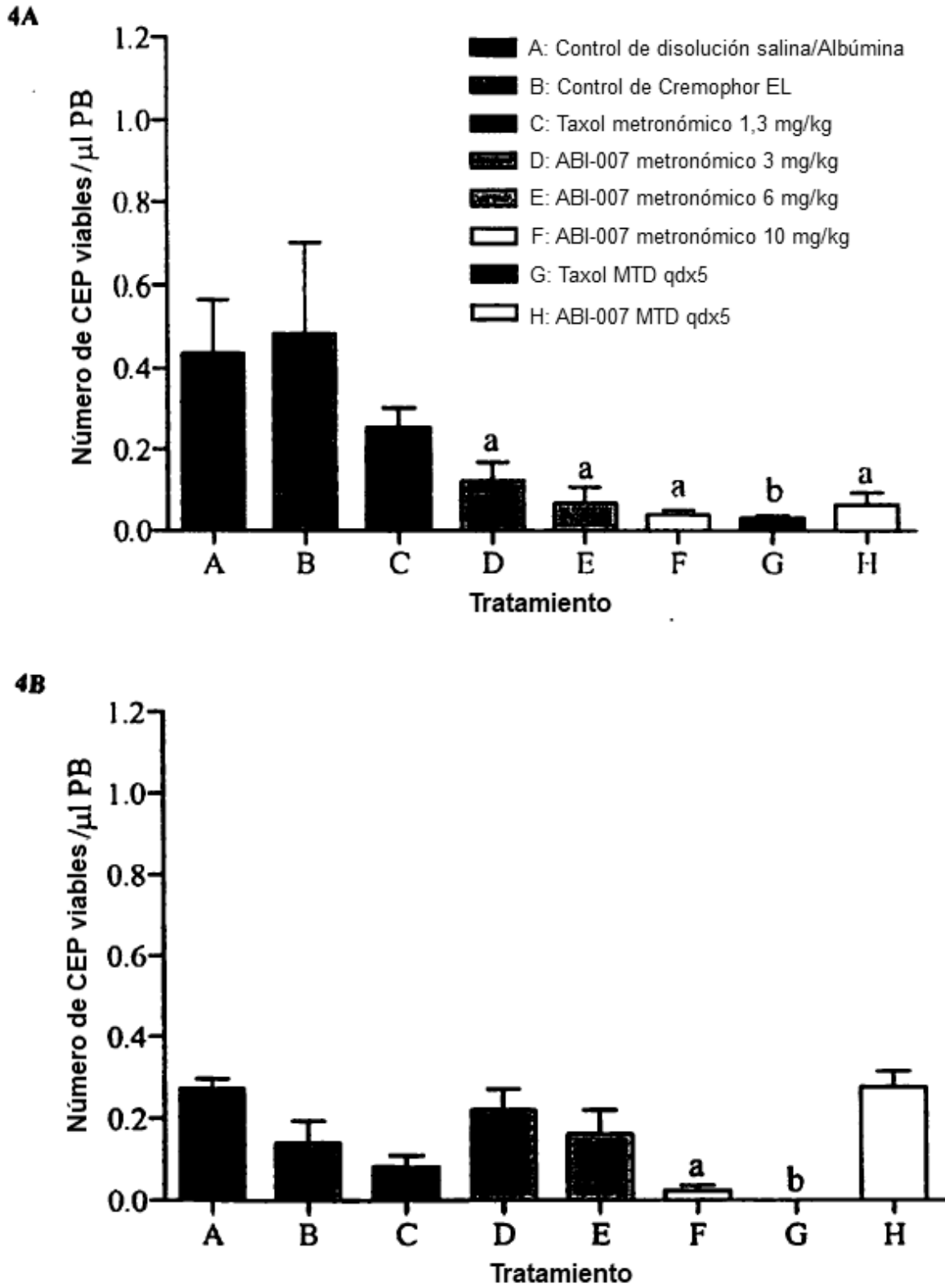


FIG. 5

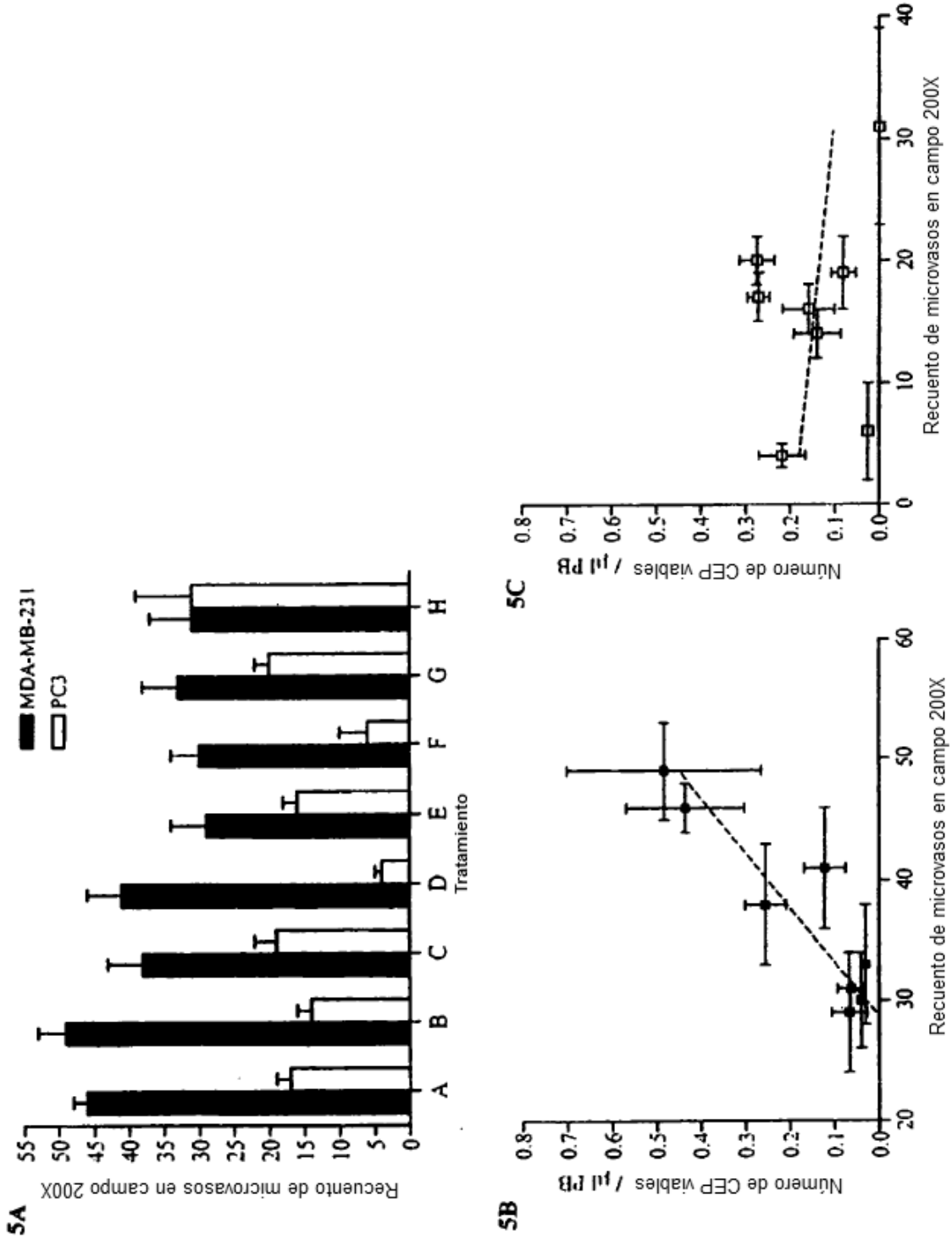


FIG. 6

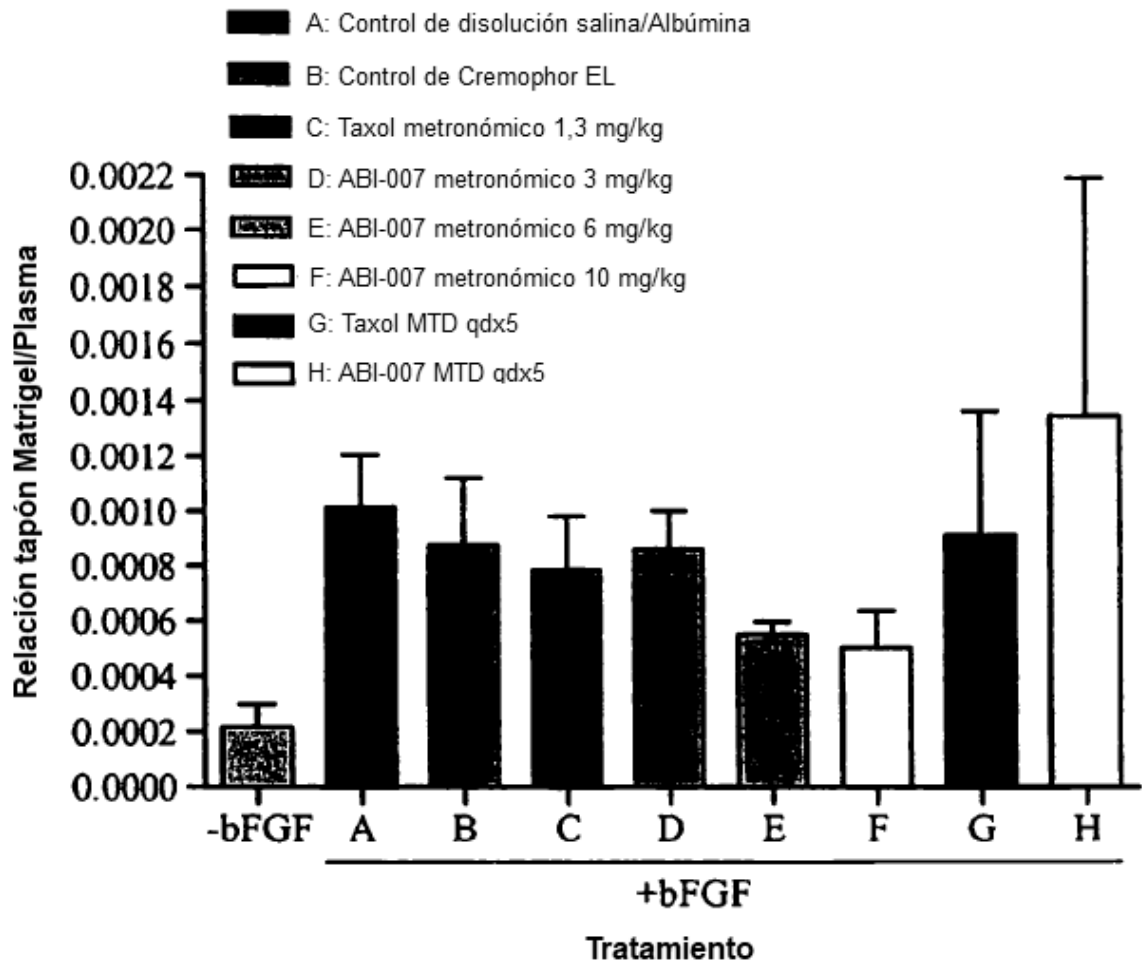


FIG. 7



FIG. 8

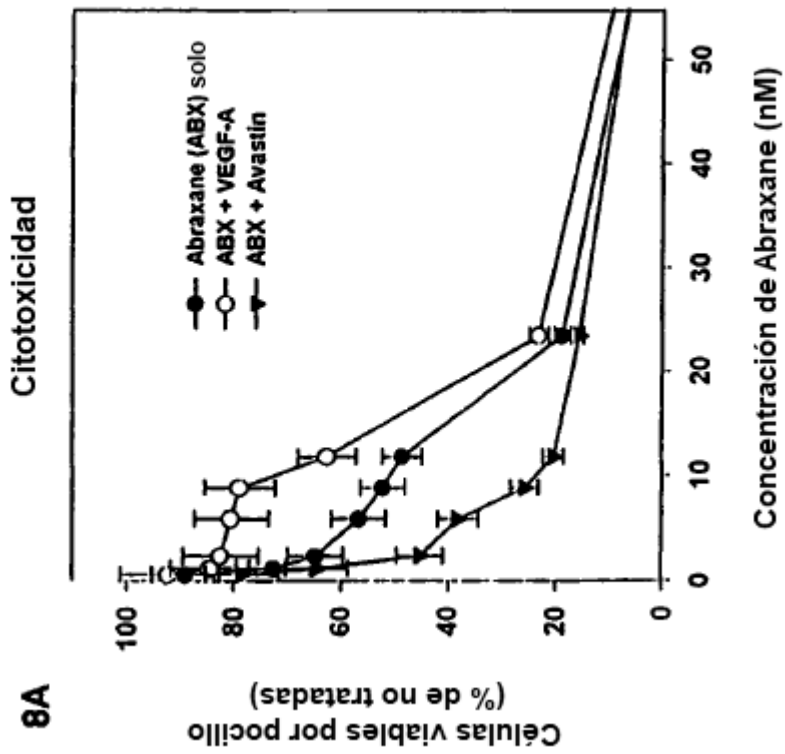
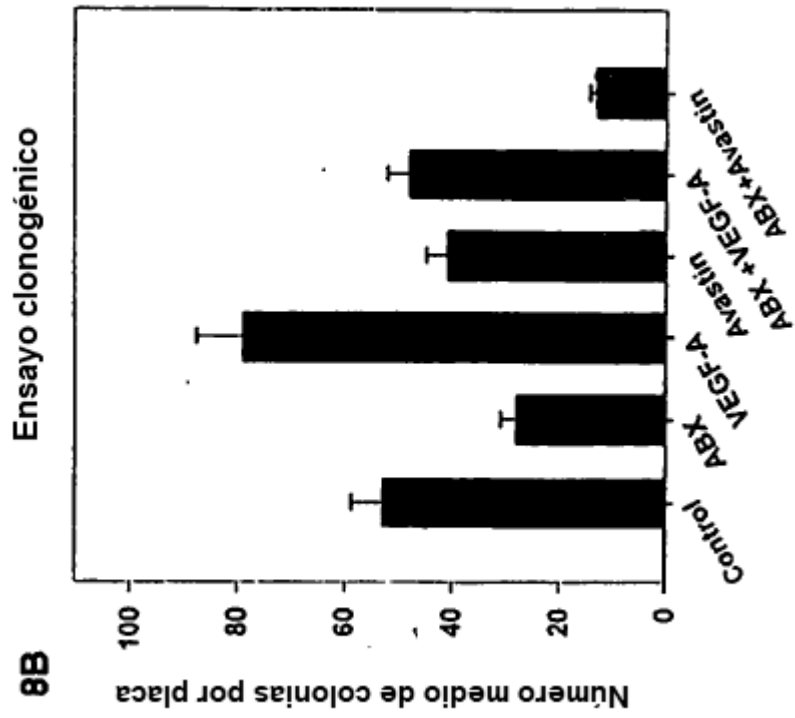


FIG. 9

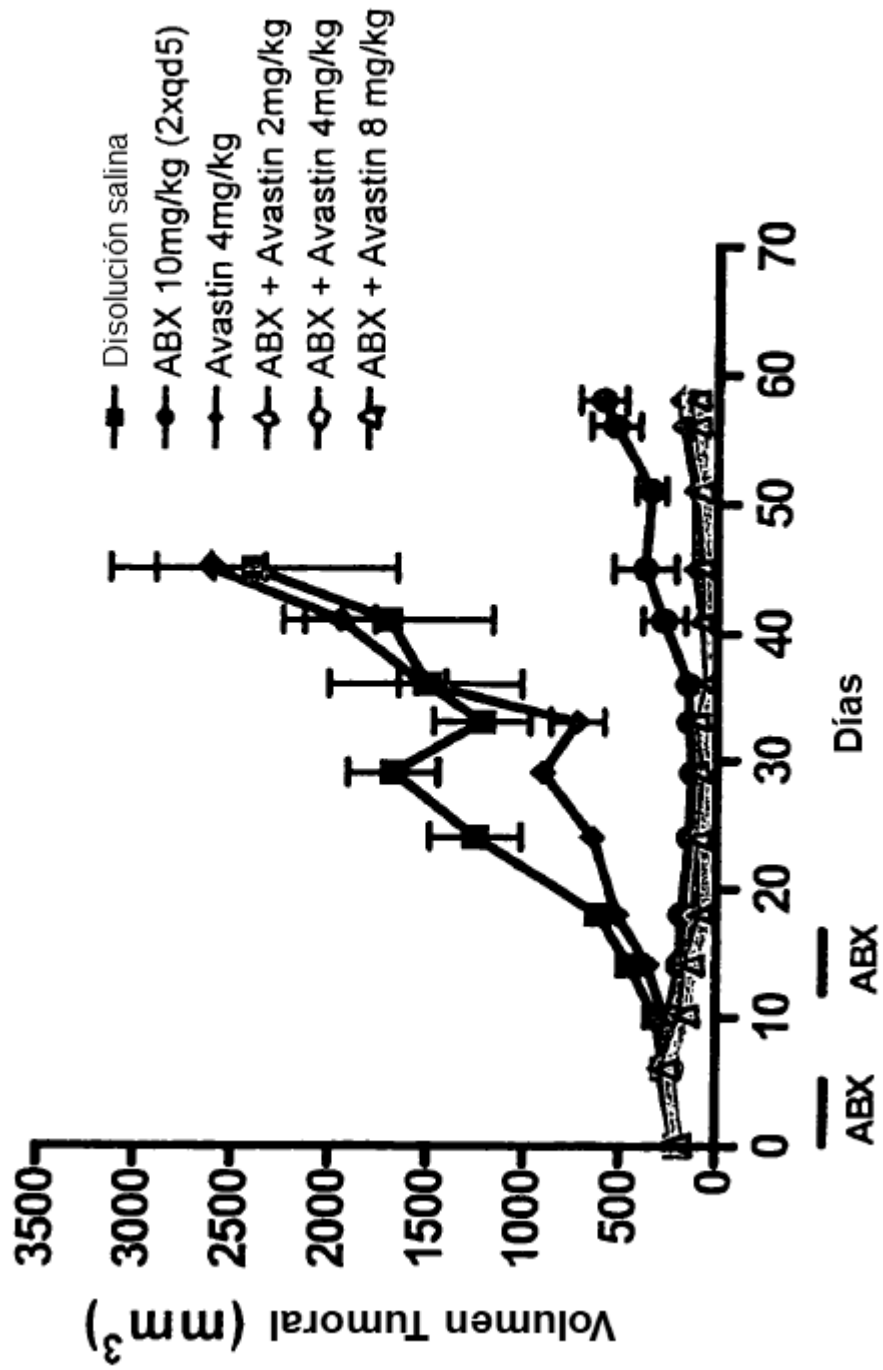


FIG. 10

