

AS. 122.922

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF: Expediente No. 13 001.839
A favor de **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**
MEMORIAL ALCANCE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



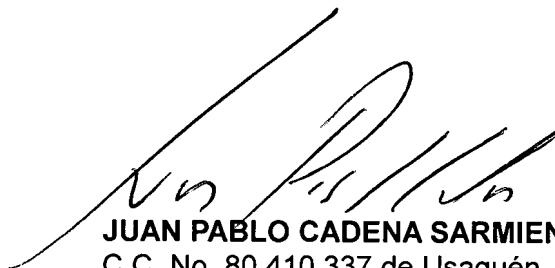
No. 13-001839- -00003-0000

Fecha: 2013-04-09 16:17:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 118

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492, obrando como apoderado de **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**, dando alcance al Formulario Solicitud Fase Nacional PCT radicado el 04 de enero de 2013 me permito allegar traducción al español de la solicitud internacional tal como fue presentada inicialmente donde se le da un mayor sentido técnico, el cual no modifica el objetivo de la solicitud ni afecta en ningún sentido el alcance de la invención.

De esta manera solicito respetuosamente proseguir con el trámite de la presente solicitud.

Del señor Director atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 05 de abril de 2013
JPC/jpg

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER PANCREÁTICO

REMISIÓN A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica beneficio de prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de E.U. Números 61/351,846 presentada el 4 de junio de 2010; 61/377,035, presentada el 25 de agosto de 2010, y 61/446,932, presentada el 25 de febrero de 2011, los contenidos de cada una se incorporan aquí por este medio como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con métodos y composiciones para el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente al administrar composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden taxano y albúmina como una terapia de segunda línea.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El cáncer pancreático tiene una de las tasas de mortalidad más elevadas entre todos los cánceres y es la cuarta causa más común de muerte por cáncer en adultos dentro de los Estados Unidos con aproximadamente 42,470 casos por año. Ver Nieto et al., *The Oncologist*, 13:562-576 (2008); y Cancer Facts and Figures, *Sociedad Americana Contra el Cáncer* (2009). Representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres recién diagnosticados en los Estados Unidos cada año. Sin embargo, casi el doble que los enfermos de cáncer, aproximadamente el 6%, mueren por cáncer pancreático. Ver Cancer Facts and Figures, *Sociedad Americana Contra el Cáncer* (2009). La elevada tasa de mortalidad del cáncer pancreático es un resultado de la elevada incidencia de la enfermedad metastásica en el período de tiempo del diagnóstico. Como resultado, sólo el 5%-15% de pacientes que presentan tumores son candidatos y susceptibles a la resección. Ver Nieto et al, *The Oncologist*, 13:562-576 (2008).

El tratamiento de primera línea como norma de tratamiento estándar contra el cáncer pancreático es la gemcitabina (p.ej, GEMZAR®), que fue aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos ("FDA") en 1996. En un estudio clínico con 126 pacientes con el cáncer pancreático localmente avanzado (63 sometidos a tratamiento con gemcitabina), la gemcitabina mostró ser superior al 5-fluorouracilo (5-FU) en términos de supervivencia total mediana (5.7 meses para gemcitabina contra 4.2 meses para el 5-FU), período de tiempo mediano a la

progresión de la enfermedad (2.1 meses para gemcitabina contra 0.9 meses para el 5-FU), y respuestas con ventajas clínicas. Sin embargo, aunque la gemcitabina se haya hecho una terapia paliativa convencional para el tratamiento contra el cáncer pancreático desde su aprobación en 1996, han habido pocas mejoras en el tratamiento del cáncer pancreático. Para todas las etapas del cáncer pancreático combinado, la tasa de supervivencia relativa de 5 años para el cáncer pancreático entre 1996 y 2004 es del 5%, notablemente menor que las tasas de supervivencia para otros cánceres. Ver Sociedad del cáncer americana, Vigilancia e Investigación de la Política de salud (2009).

Se han llevado a cabo múltiples estudios pero han fallado en identificar un régimen terapéutico mejorado para el tratamiento del cáncer pancreático mediante la combinación de gemcitabina con un segundo agente. La única excepción a los intentos fallidos para identificar un régimen de terapia de combinación efectiva fue la combinación de gemcitabina y erlotinib (por ejemplo, TARCEVA). Ver a Moore et al., *J. Clin. Oncol.* 25:1960-1966 (2007). La combinación gemcitabine/erlotinib mejoró la supervivencia total mediana (6.4 meses contra 6.0 meses) y la progresión mediana de supervivencia libre (3.8 meses contra 3.5 meses) sobre la monoterapia de gemcitabina. Ver *id.* Basado en esta mejora muy modesta de supervivencia total y progresión de supervivencia libre (0.4 y 0.3 meses, respectivamente), la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos aprobó la combinación de gemcitabina/erlotinib en 2005. A pesar de su aprobación, la combinación gemcitabina/erlotinib no ha sido ampliamente usada como normas asistenciales para tratar el cáncer pancreático debido a los efectos secundarios asociados con la combinación gemcitabina/erlotinib y a la mejora mínima en la supervivencia sobre la monoterapia de gemcitabina. Ver Nieto et al., *The Oncologist*, 13:562-576 (2008).

Hasta ahora, no se han establecido lineamientos convencionales para el tratamiento de la segunda línea contra el cáncer pancreático. Los datos que soportan el uso de la terapia de segunda línea comparados con los mejores cuidados paliativos están ausentes. Los beneficios de la terapia de segunda línea parecen ser modestos, en el coste de la toxicidad del fármaco. Almhanna et al., 2008, *Oncología*, volumen 22, núm. 10.

Los taxanos han sido investigados como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer pancreático resistente a la gemcitabina. En un pequeño estudio, el tratamiento paclitaxel semanal en 18 pacientes con enfermedad recurrente produjo una tasa de respuesta del 6% y una supervivencia total

mediana de 17.5 semanas. Almhanna et al., *Oncology*, 22:10 (2008). En dos pequeños estudios que usan una combinación del docetaxelo y gefitinib, la supervivencia total mediana es de aproximadamente 12 semanas. La capecitabina también es combinada con el docetaxelo, con tasas de respuesta que abarcan desde el 1% al 12% y una supervivencia total mediana de 13 semanas. En un estudio en 15 pacientes, la combinación del docetaxelo con mitomicina e irinotecano no produjo ninguna respuesta y la supervivencia total mediana fue de 24 semanas. Los beneficios clínicos no fueron reportados en ninguno de estos estudios. Almhanna et al., *Oncología*, 22:10 (2008).

La albúmina unida a paclitaxel (por ejemplo, ABRAXANE) combinada con gemcitabina resultó ser bien tolerada en el cáncer pancreático avanzado en un estudio de Fase I/II y mostró pruebas de la actividad antitumoral. Ver, por ejemplo, la Patente de E.U. App.; núm. 2006/0263434; Maitra et al., *Mol. Cáncer Ther.* 8 (12 Suppl): C246 (2009); Loehr et al., *J. de Oncología Clínica* 27 (15) (el 20 de mayo Suplemento):200, núm. 4526 (2009) Resumen; Von Hoff et al., *J. de Oncología Clínica* 27 (15) (el 20 de mayo Suplemento), núm. 4525 (2009) Resumen; y Kim et al., *Proc. Amer. Cáncer de la asociación Res.*, 46, núm. 1440 (2005) Resumen.

Las descripciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas referidas en la presente con incorporadas por referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención en algunas modalidades proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente que lo necesita, que comprende (o que comprende o que comprende esencialmente en) administrar al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (a continuación también referido como "la composición de la nanopartícula" o "composición de nanopartículas de taxano"), donde el paciente ha sido tratado previamente de cáncer pancreático (a continuación también referido a "la terapia previa").

En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina ("una terapia basada en gemcitabina"). En algunas modalidades, la terapia previa es la monoterapia de gemcitabina. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina y erlotinib. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina y

capecitabina. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina y 5-FU. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina, erlotinib, capecitabina, y/o 5-FU. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia de gemcitabina del adyuvante. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia de gemcitabina del neoadyuvante.

En algunas modalidades, el paciente ha progresado en la terapia previa en el período de tiempo de tratamiento. Por ejemplo, el paciente ha progresado dentro de cualquiera de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses mediante un tratamiento con la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente es resistente o refractario a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático recurrente, es decir, el paciente es inicialmente sensible al tratamiento con la terapia previa, pero desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de la terapia previa.

Aunque la descripción a continuación describe a pacientes que han progresado en una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina) como modalidades ejemplificantes, se entiende que la presente descripción también aplica a pacientes que son resistentes o refractarios a la terapia previa, pacientes que no son aptos a continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a una falla de respuesta y/o debido a la toxicidad), pacientes que tienen la enfermedad pancreática recurrente después de la terapia previa, pacientes que no responden a la terapia previa, pacientes que muestran un nivel deseable menor de respuesta y/o pacientes que muestran una respuesta mejorada. Los métodos descritos en la presente incluyen todas las terapias de segunda línea para tratar cánceres pancreáticos que implican la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano. Los métodos descritos en la presente también incluyen todas las terapias de la tercera línea para tratar cánceres pancreáticos que implican la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano.

Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente que lo necesita, que comprende (o que comprende o que comprende esencialmente en) administrar al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia previa (por ejemplo progresó

después de cualquiera de aproximadamente 3, 6, 9, o 12 meses mediante iniciación de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (que se usa de modo indistinto con el término “ABRAXANE®”). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®).

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el paciente ha progresado en una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre

con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende *Nab-paclitaxel*, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de *Nab-paclitaxel*, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en el platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog).

En algunas modalidades, la composición se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la composición se administra intra-arterialmente. En algunas modalidades, la composición se administra intraperitonealmente.

En algunas modalidades, los niveles de CA19-9 sérico (antígeno de carbohidrato 19-9) en el paciente administrados con la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% (tal como al menos aproximadamente cualquiera del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%) en comparación con los niveles de CA19-9 sérico antes del tratamiento.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento en un paciente que tiene carcinoma ductal pancreático localmente avanzado, inoperable, o metastásico, donde el paciente ha progresado dentro de 6 meses (tal como dentro de cualquiera de aproximadamente 5, 4, 3, 2, 1 mes) de la terapia basada en gemcitabina, que comprende la administración (como la administración intravenosamente) al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano (como nanopartículas que comprenden albúmina y paclitaxel, por ejemplo ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra cada

semana en la dosis de 100mg/m². En algunas modalidades, la administración se lleva a cabo de tres a cuatro semanas.

También se proporcionan métodos de la terapia combinada para tratar el cáncer pancreático. Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente. En algunas modalidades, el paciente ha progresado en una terapia previa (por ejemplo progresó después de cualquiera de aproximadamente 3, 6, 9, o 12 meses mediante la iniciación de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran simultáneamente o secuencialmente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano es el docetaxelo. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®)). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®).

En algunas modalidades de cualquiera de las modalidades anteriores relacionadas con la terapia de combinación, el otro agente no es gemcitabina. En algunas modalidades, el otro agente no es un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog).

En algunas modalidades de cualquiera de las modalidades anteriores relacionadas con la terapia de combinación, el otro agente es un agente antimetabolito, inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, un inhibidor EGFR), un inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz, un inhibidor de la topoisomerasa, un inhibidor proteasome, agentes basados en el platino, un anticuerpo terapéutico, un inhibidor de farnesiltransferasa, un agente antiangiogénico y un macrólido. En

algunas modalidades, el otro agente es vandetanib, 5-fluorouracilo, erlotinib, gefitinib, marimastat, irinotecano, tipifarnib, pemetrexed, exatecan, capecitabina, raltitrexed, cetuximab, bevacizumab, bortezomib, rapamicina o gemcitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de erlotinib, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de VEGFR2 y EGFR (denominado en lo sucesivo como el "inhibidor de VEGFR/EGFR").

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de vandetanib. En algunas modalidades, el paciente no se ha sometido a tratamiento previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades el paciente ha fallado en la terapia basada en gemcitabina.

Los cánceres pancreáticos que pueden someterse a tratamiento con los métodos descritos aquí incluyen, entre otros, cánceres pancreáticos exócrinos y cánceres pancreáticos endócrinos. Los cánceres pancreáticos exócrinos incluyen, entre otras cosas, adenocarcinomas, carcinomas celulares acinares, adenosquamous carcinomas, carcinomas coloides, carcinomas no diferenciados con células grandes tipo osteoclastos, carcinomas hepatoides, neoplasmas mucínicos papilares intraductales, neoplasmas quísticos mucínicos, pancreatoblastomas, cistadenomas serosos, carcinomas de la célula del anillo de sello, tumores sólidos y pseudo-papilares, carcinomas ductales pancreáticos, y carcinomas no diferenciados. En algunas modalidades, el cáncer pancreático exócrino es carcinoma ductal pancreático.

Los cánceres pancreáticos endócrinos incluyen, entre otros, insulinomas y glucagonomas.

En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cualquier cáncer pancreático de etapa temprana, cáncer pancreático no metastásico, cáncer pancreático primario, cáncer pancreático operable, cáncer pancreático avanzado, cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático metastásico, cáncer pancreático inoperable, cáncer pancreático en remisión, cáncer pancreático recurrente, cáncer pancreático en forma adyuvante, o cáncer pancreático en una forma neoadyuvante. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático inoperable o carcinoma ductal pancreático metastásico. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es resistente a la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es refractario a la terapia basada en gemcitabina.

Los métodos descritos en la presente pueden usarse para cualquiera o más de los objetivos siguientes: alivio de uno o más síntomas de cáncer pancreático, retraso de la progresión del cáncer pancreático, reducción de tamaño del tumor del cáncer pancreático, interrupción (como destrucción) del estroma del cáncer pancreático, inhibición de crecimiento de tumor del cáncer pancreático, prolongación de la supervivencia total, prolongación de la supervivencia libre de la enfermedad, prolongación del período de tiempo a la progresión de la enfermedad del cáncer pancreático, prevención o retraso de la metástasis de tumor del cáncer pancreático, reducción (como erradicación) de la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente, reducción de la incidencia o carga de metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente, prevención de la reaparición del cáncer pancreático y/o mejora de los beneficios clínicos contra el cáncer pancreático.

También se proporcionan composiciones (como composiciones farmacéuticas), medicamento, kits y dosis unitarias útiles para los métodos descritos en la presente.

Se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente han progresado en una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, la progresión está dentro de menos que aproximadamente 12 meses. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina comprende además erlotinib. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina es una monoterapia.

Se proporcionan en la presente métodos de tratamiento contra cáncer

pancreático refractario o resistente en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina. En algunas modalidades, una terapia previa se ha detenido durante al menos 6 meses al iniciar la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina. En algunas modalidades, la terapia previa es una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina comprende además erlotinib. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina es una monoterapia.

Se proporcionan en la presente métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático recurrente en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina. En algunas modalidades, una terapia previa se ha detenido durante al menos 6 meses al iniciar la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina. En algunas modalidades, la terapia previa es una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina comprende además erlotinib. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina es una monoterapia.

Se proporcionan en la presente métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran simultáneamente o secuencialmente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, el otro agente se selecciona a partir del grupo que comprende 5-fluorouracilo, erlotinib, gefitinib, marimastat, irinotecano, tipifarnib, pemetrexed, exatecan, capecitabina, raltitrexed, cetuximab, bevacizumab, bortezomib, rapamicina, vandetanib y gemcitabina.

Se proporcionan en la presente métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y (b) una cantidad efectiva de vandetanib. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y

vandetanib se administran simultáneamente o secuencialmente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y vandetanib se administra de forma concomitante.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el cáncer pancreático es cáncer pancreático exócrino o cáncer pancreático endócrino. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el cáncer pancreático exócrino es carcinoma ductal pancreático. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el cáncer pancreático es cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático inoperable o carcinoma ductal pancreático metastásico. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina se administra parenteralmente. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina se administra intravenosamente o intra-arterialmente. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el taxano es paclitaxel. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, las nanopartículas de la composición tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200 nm. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio menor que aproximadamente 200 nm. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, el paciente es humano. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, los niveles de CA19-9 sérico (antígeno de carbohidrato 19-9) en el paciente son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% en comparación con los niveles de CA19-9 sérico antes del tratamiento.

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención se harán evidentes de la descripción detallada subsecuente y las reivindicaciones anexadas. Hay que entender que un, unos o todas las propiedades de diversas modalidades descritas en la presente pueden combinarse para formar otras modalidades de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra una respuesta temprana en una lesión objetivo del nivel basal y después de 2 ciclos de terapia con la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina, de paclitaxel (es decir, *Nab-paclitaxel*).

La Figura 2 son Curvas de Supervivencia de Kaplan-Meier mostrando la

supervivencia libre de progresión (Figura 2A) y supervivencia total (Figura 2B) después de los tratamientos con *Nab-paclitaxel* en pacientes con cáncer pancreático en etapas III y IV.

La Figura 3 es una correlación entre SPARC (Proteína Secretada Rica en Cisteína) IHC (Inmunohistoquímica) y PFS (Supervivencia libre de progresión). Desviación estándar: Enfermedad Estable; PR: Respuesta Parcial.

La Figura 4 es una inmunohistoquímica SPARC de dos diferentes pacientes con cáncer pancreático.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos y composiciones de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente como una terapia de segunda línea (p.ej, un paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático) al administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina. El método puede ser una monoterapia o una terapia combinada.

En un ensayo de la fase II en una población de pacientes con carcinoma ductal pancreático localmente avanzado, inoperable o metastásico quien progresó en base a una terapia de gemcitabina, encontramos que la albúmina estabilizó la formulación de la nanopartículas de paclitaxel, a saber, *Nab-paclitaxel*, que proporcionó la ventaja clínica (respuesta parcial o estabilización de enfermedad) en aproximadamente el 37% de los pacientes tratados, y aproximadamente el 21% de pacientes permaneció en terapia durante al menos 6 meses. Los niveles de CA19-9 sérico también resultaron en una disminución en aproximadamente el 52% de los pacientes que tienen la enfermedad estable o en una respuesta parcial en comparación con la disminución aproximadamente del 18% en pacientes con enfermedad progresiva.

En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva

de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, donde el paciente se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de vandetanib. En algunas modalidades, el paciente se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente no se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático.

También se proporcionan composiciones (como composiciones farmacéuticas), medicamento, kits y dosis unitarias útiles para los métodos descritos en la presente.

Definiciones

Como se utiliza aquí, "tratamiento" o "tratamiento" son un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Para propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, uno o más de lo siguiente: alivio de uno o más síntomas que resultan a partir de la enfermedad, disminuir el grado de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (*p.ej.*, impedir o retardar el empeoramiento de la enfermedad), prevención o retraso de la diseminación (*p.ej.*, metástasis) de la enfermedad, prevención o retraso de la reaparición de la enfermedad, retraso o disminución de la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más de otros medicamentos requeridos para tratar la enfermedad, retardar la progresión de la enfermedad, aumentar o mejorar la calidad de vida, aumentar la ganancia de peso y/o prolongar la supervivencia. También abarcado por "el tratamiento" está una reducción de la consecuencia patológica del cáncer pancreático. Los métodos de la invención contemplan a cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

El término "paciente" se refiere a un mamífero e incluye, entre otros, humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate.

"La terapia previa" usada en la presente se refiere a un régimen terapéutico que es diferente de y se instituye antes de los métodos de administrar las composiciones de la nanopartícula. La terapia previa generalmente, pero no necesariamente, no implica la administración de la composición de nanopartículas

de taxano. Hay que entender que la terapia previa puede implicar un poco del mismo agente(s) terapéutico(s) con los métodos descritos aquí.

Como se utiliza aquí, "en riesgo" el paciente es un paciente que está en riesgo de desarrollar el cáncer pancreático. Un paciente "en riesgo" puede o puede no tener la enfermedad detectable, y puede o puede no haber mostrado la enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos aquí. "En riesgo" denota que un paciente tiene uno o más llamados factores de riesgo, que son parámetros cuantificables que guardan correlación con el desarrollo del cáncer pancreático, que se describen aquí. Un paciente que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una probabilidad más elevada de cáncer en vías de desarrollo que un paciente sin estos factores de riesgo.

La "forma adyuvante" se refiere a la forma clínica donde un paciente tiene un historial de cáncer pancreático, y generalmente (pero no necesariamente) ha sido responsivo a la terapia, que incluye, entre otras cosas, la cirugía (p.ej, resección de la cirugía), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historial del cáncer pancreático, estos pacientes se consideran en riesgo de desarrollar la enfermedad. El tratamiento o la administración en la "forma adyuvante" se refieren a un modo subsecuente del tratamiento. El nivel de riesgo (p.ej, cuando un paciente en la forma adyuvante se considera como "de alto riesgo" o "de bajo riesgo") depende de varios factores, más generalmente por el grado de la enfermedad cuando primero es sometido a tratamiento.

La "forma neoadyuvante" se refiere a la forma clínica donde el método se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.

Como se utiliza aquí, "retardar" el desarrollo de los medios del cáncer pancreático para deferir, dificultar, reducir, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de tiempos diversos, según el historial de la enfermedad y/o del paciente que se somete al tratamiento. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede abarcar, en efecto, la prevención, en que el paciente no desarrolla la enfermedad. Un método que "retarda" el desarrollo del cáncer pancreático es un método que reduce la probabilidad del desarrollo de la enfermedad en un horizonte de cuadro temporal determinado y/o reduce el grado de la enfermedad en un horizonte de cuadro temporal determinado, en comparación a no usar el método. Tales comparaciones están comúnmente basadas en estudios clínicos, al usar una cantidad estadísticamente significativa de pacientes. El desarrollo del cáncer pancreático puede ser detectable al usar métodos convencionales, incluyendo,

entre otros, tomografía computadorizada (Exploración CT, p.ej. exploración CT con espirales helicoidales), ultrasonido endoscópico (EUS), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), laparoscopia o biopsia (p.ej, biopsia percutánea con aguja o aspiración con aguja fina). El desarrollo también puede referirse a la progresión del cáncer pancreático que puede ser inicialmente no detectable e incluye recurrencia.

Como se utiliza en la presente, por "terapia de combinación" se refiere a que un primer agente se administre junto con otro agente. "Junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, como la administración de una composición de nanopartículas descrita aquí además de la administración de otro agente al mismo paciente. Como tal, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante, o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al paciente.

El término "cantidad efectiva" usado en la presente se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específicos tales que mejoran, mitigan, disminuyen, y/o retrasan uno o más de sus síntomas. En referencia al cáncer pancreático, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para reducir un tumor y/o disminuir la tasa de crecimiento del tumor (por ejemplo, suprimir el crecimiento tumoral) o prevenir o retardar otra proliferación celular no deseada en el cáncer pancreático. En algunas modalidades, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retardar el desarrollo del cáncer pancreático. En algunas modalidades, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para prevenir o retardar la recurrencia. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones. En el caso del cáncer pancreático, la cantidad efectiva del fármaco o composición puede: (i) reducir la cantidad de células de cáncer pancreático; (ii) reducir el tamaño tumoral; (iii) inhibir, retrasar, alentar hasta cierto punto y preferentemente detener la infiltración de la célula de cáncer pancreático en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, alentar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retardar la ocurrencia y/o recurrencia del tumor; (vii) aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer pancreático; y/o (viii) interrumpir (como destruir) el estroma de cáncer pancreático.

El término "administración simultánea," como se utiliza en la presente, significa que una primera terapia y segunda terapia en una terapia de combinación

se administran con una separación del período de tiempo de no más que aproximadamente 15 minutos, tal como no más que aproximadamente cualquiera de 10, 5, o 1 minutos. Cuando las primeras y segundas terapias se administran simultáneamente, las primeras y segundas terapias pueden contenerse en la misma composición (*p.ej.*, una composición que comprende ambos de una primera y segunda terapia) o en composiciones separadas (*p.ej.*, una primera terapia en una composición y una segunda terapia contenida en otra composición).

Como se utiliza aquí, el término “administración secuencial” significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación del período de tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más que aproximadamente cualquier de 20, 30, 40, 50, 60, o más minutos. La primera terapia o la segunda terapia pueden administrarse primero. Las primeras y segundas terapias están contenidas en composiciones separadas, que pueden contenerse en los mismos o diferentes envases o kits.

Como se utiliza aquí, el término “administración concomitante” significa que la administración de la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se traslapan entre sí.

Como se utiliza aquí, “farmacéuticamente aceptable” o “farmacológicamente compatible” se refiere a un material que no es biológicamente o de lo contrario indeseable, *p.ej.*, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o interactuar en una manera nociva con cualquiera de los otros componentes de la composición que los contienen. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de manufacturación y/o se incluyen en la Guía del Ingredientes Inactivos preparada por la Administración de Alimentos y Fármacos de E.U..

Se entiende que el aspecto y las modalidades de la invención descrita en la presente incluyen “que comprende” y/o “que comprende esencialmente de” aspectos y modalidades.

La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) variaciones que conciernen a esos valores o parámetros en sí. Por ejemplo, la descripción que se refiere a “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”.

Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones anexadas, formas singulares “un”, “o”, y “la/el” incluye referentes plurales a menos que el contexto claramente

dicte otra cosa.

En donde se describen los aspectos o modalidades de la invención en términos de un grupo Markush u otra agrupación de alternativas, la presente invención abarca no sólo el grupo completo enumerado en conjunto, sino cada miembro del grupo individualmente y todos los posibles subgrupos del grupo principal, pero también el grupo principal ausente de uno o más de los miembros del grupo. La presente invención también prevé la exclusión explícita de uno o más de cualquier de los miembros del grupo de la invención reivindicada.

Métodos de tratamiento contra cáncer pancreático

La invención proporciona métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente (como el humano) que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático (también referido como la “terapia previa”).

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático (como el cáncer pancreático avanzado) en un paciente (como el humano) que comprenden la administración al paciente de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y b) una cantidad efectiva de otro agente, donde el paciente se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático.

Se entiende que la referencia a y la descripción de los métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático siguientes son ejemplificantes y que esta descripción aplica igualmente a e incluye métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático usando la terapia de combinación. Adicionalmente, aunque la siguiente descripción describa pacientes que han progresado en una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina) como modalidades ejemplificantes, se entiende que la descripción aquí también aplica a pacientes que son resistentes o refractarios a la terapia previa, pacientes que no son aptos para continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a la falla a la respuesta y/o debido a la toxicidad), pacientes que tienen la enfermedad pancreática recurrente después de la terapia previa, pacientes que no responden a la terapia previa, pacientes que muestran un nivel deseable menor de respuesta y/o pacientes que muestran respuesta mejorada. Como se utiliza aquí, la sensibilidad puede determinarse mediante niveles de CA19-9, RECIST, exploración CT, biopsia, inmunohistoquímica y similares. Los métodos descritos aquí incluyen

todas las terapias de la segunda línea para tratar cánceres pancreáticos que implican la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano. Los métodos descritos aquí también incluyen todas las terapias de la tercera línea para tratar cánceres pancreáticos que implican la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano.

En algunas modalidades, el paciente ha progresado en la terapia previa en el período de tiempo de tratamiento. Por ejemplo, el paciente ha progresado dentro de cualquiera de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses mediante tratamiento con terapia previa. En algunas modalidades, el paciente es resistente o refractario a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente no es apto para continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a la falla de respuesta y/o debido a la toxicidad). En algunas modalidades, el paciente ha dejado de responder a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente no responde a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente es parcialmente responsivo a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta. En algunas modalidades, el paciente muestra respuesta mejorada. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático recurrente, es decir, el paciente es inicialmente responsivo al tratamiento con la terapia previa, pero desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de la terapia previa.

En algunas modalidades, la terapia previa se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar los métodos de la presente invención. En algunas modalidades, la terapia previa no se ha detenido al iniciar con los métodos de la presente invención.

En algunas modalidades, el método comprende además una etapa de seleccionar pacientes para el tratamiento. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha sometido a tratamiento con una terapia previa, el método comprende: a) determinar si el paciente ha progresado en la terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), y b) administrar una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha sometido a tratamiento con una terapia previa, el método comprende: a) seleccionar el paciente que no es

sensible a la terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), y b) administrar una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha sometido a tratamiento con una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), el método comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente, donde el paciente se selecciona para el tratamiento basado en la determinación de que el paciente ha progresado en la terapia previa. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha sometido a tratamiento con una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), el método comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente, donde el paciente se selecciona en base a la falta de respuesta a la terapia previa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que ha sido tratado con una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), el método comprende: a) determinar si el paciente es apto para el tratamiento continuo con la terapia previa (por ejemplo debido a la falta de respuesta y/o toxicidad); y b) administrar una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha sometido a tratamiento con una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), el método comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente, donde el paciente se selecciona en base a la determinación de que el paciente no es apto para el tratamiento continuo con la terapia previa (por ejemplo debido a la falta de respuesta y/o toxicidad). Un paciente también puede ser no apto para el tratamiento continuo con la terapia previa si el paciente muestra una respuesta menos que deseable o muestra síntomas indeseables asociados con la terapia previa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha sometido a tratamiento con una terapia previa, el método comprende: a) determinar si el paciente es resistente o

refractario a la terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina); y b) administrar una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha sometido a un tratamiento con una terapia previa, el método comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente, donde el paciente se selecciona en base en la determinación de que el paciente es resistente o refractario a la terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización de Hedgehog (un inhibidor Hedgehog).

En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina ("terapia basada en gemcitabina"). En algunas modalidades, la terapia previa es la monoterapia de gemcitabina. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina y erlotinib. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina y capecitabina. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina y 5-FU. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina, erlotinib, capecitabina, y/o 5-FU. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia de gemcitabina del adyuvante. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia de gemcitabina del neoadyuvante. En algunas modalidades, la terapia previa comprende la cirugía.

En algunas modalidades, el método descrito aquí comprende la administración de la composición de nanopartículas de taxano junto con el uno o más del mismo agente(s) usado en la terapia previa. En algunas modalidades, el método descrito aquí comprende la administración de la composición de nanopartículas de taxano junto con el agente (s) que no se usa en la terapia previa.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, donde el paciente ha progresado en una terapia previa (por ejemplo progresó después de cualquiera de aproximadamente 3, 6, 9, o 12 meses mediante la iniciación de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia

basada en en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®)). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®)). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no

metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®)). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en el platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, la

albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®)). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®)). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende

nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, y donde una terapia previa se ha detenido (por ejemplo, para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende la formulación de la nanopartícula estabilizada de albúmina de paclitaxel (*Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®)). En algunas modalidades, la composición es *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el paciente ha progresado en una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde el paciente ha progresado en una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de

una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm), donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende *Nab-paclitaxel*, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de *Nab-paclitaxel*, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde el paciente es resistente o refractario a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al

paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm), donde el paciente es resistente o refractario a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende *Nab-paclitaxel*, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de *Nab-paclitaxel*, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde el paciente ha dejado de responder a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer

pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm), donde el paciente ha dejado de responder a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende *Nab-paclitaxel*, donde el paciente ha dejado de responder a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de *Nab-paclitaxel*, donde el paciente ha dejado de responder a una terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia

previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm), donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende *Nab-paclitaxel*, donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de *Nab-paclitaxel*, donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al

paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm), donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende *Nab-paclitaxel*, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de *Nab-paclitaxel*, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor

Hedgehog). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, y donde una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina) se ha detenido (por ejemplo, para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200nm), donde una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina) se ha detenido (por ejemplo, por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm), donde una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina) se ha detenido (por ejemplo, para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende *Nab-paclitaxel*, donde una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina) se ha detenido (por ejemplo, por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la

composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de *Nab-paclitaxel*, donde una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina) se ha detenido (por ejemplo, por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de gemcitabina de. En algunas modalidades, el método comprende la administración de gemcitabina junto con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, los niveles de CA sérico 19-9 en el paciente administrado con la composición de la presente invención disminuyen considerablemente. En algunas modalidades, los niveles de CA sérico 19-9 en el paciente administrado con la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina son disminuidos en al menos aproximadamente el 20% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 52%, el 53%, el 55%, el 57%, el 59%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 100%) en comparación con los niveles de CA sérico 19-9 antes del tratamiento. En algunas modalidades, los niveles de CA sérico 19-9 en el paciente administrado con la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% en comparación con los niveles de CA sérico 19-9 antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el método es para tratar a un paciente que tiene carcinoma ductal pancreático localmente avanzado, inoperable, o metastásico, donde el paciente ha progresado dentro de 6 meses (tal como dentro de cualquiera de aproximadamente 5, 4, 3, 2, 1 mes) de la terapia basada en gemcitabina, que comprende la administración (como la administración intravenosamente) al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano (como

nanopartículas que comprenden albúmina y paclitaxel, por ejemplo ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra cada semana en la dosis de 100mg/m². En algunas modalidades, la administración se lleva a cabo de tres a cuatro semanas.

En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático exócrino o cáncer pancreático endócrino. Los cánceres pancreáticos exócrinos incluyen, entre otros, adenocarcinomas, carcinomas celulares acinares, adenosquamous carcinomas, carcinomas coloides, carcinomas no diferenciados con células grandes tipo osteoclastos, carcinomas hepatoides, neoplasmas mucínicos papilares intraductales, neoplasmas quísticos mucínicos, pancreatoblastomas, cistadenomas serosos, carcinomas de la célula del anillo de sello, tumores sólidos y pseudo-papilares, carcinomas ductales pancreáticos, y carcinomas no diferenciados. En algunas modalidades, el cáncer pancreático exócrino es carcinoma ductal pancreático.

El cáncer pancreático endócrino incluye, entre otras cosas, insulinomas y glucagonomas.

En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático de etapa temprana, cáncer pancreático no metastásico, cáncer pancreático primario, cáncer pancreático avanzado, cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático metastásico, cáncer pancreático inoperable, cáncer pancreático en remisión o cáncer pancreático recurrente. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático inoperable o carcinoma ductal pancreático metastásico. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es resistente a la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es refractario a la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es operable (es decir, tumores que se confinan a una porción del páncreas o se han extendido sólo más allá de él permitiendo la eliminación quirúrgica completa), o localmente avanzado (inoperable) (es decir, los tumores localizados pueden ser inoperables debido al impacto del vaso local o invasión del tumor). En algunas modalidades, el cáncer pancreático es, según las clasificaciones TNM del Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC), tumor de etapa 0 (tumor se confina a las capas superiores de células del conducto pancreáticas y no ha invadido tejidos más profundos, y no se ha extendido fuera del páncreas (p.ej. Carcinoma pancreático neoplasia intraepitelial in situ o pancreática III), una etapa de tumor IA (tumor se confina al páncreas y es menor que 2 cm en el tamaño, y no se ha extendido a los

nódulos linfáticos cercanos o sitios distintos), una etapa de tumor IB (tumor se confina al páncreas y es mayor que 2 cm en el tamaño, y no se ha extendido a los nódulos linfáticos cercanos o sitios distantes), una etapa de tumor IIA (tumor crece fuera del páncreas, pero no en los vasos sanguíneos espaciales, y no se ha extendido a nódulos linfáticos cercanos o sitios distantes), etapa IIB (tumor que se confina al páncreas o crece fuera del páncreas, pero no en vasos sanguíneos cercanos espaciales o nervios principales, y se ha extendido a nódulos linfáticos cercanos, pero no a sitios distantes), la etapa III (tumor que crece fuera del páncreas en los vasos sanguíneos cercanos espaciales o nervios principales, y puede o puede no haberse extendido a nódulos linfáticos cercanos. No se ha extendido a sitios distantes) o tumor de la etapa IV (cáncer se ha extendido a sitios distantes).

Los métodos proporcionaron aquí pueden usarse para tratar a un paciente (p.ej, humano) quien se ha diagnosticado con el cáncer pancreático y ha progresado en una terapia previa (p.ej, terapia basada en gemcitabina, basada en erlotinib, o basada en el 5-fluorouracilo). En algunas modalidades, el paciente es resistente al tratamiento contra el cáncer pancreático con la terapia basada en gemcitabina (p.ej, monoterapia de gemcitabina o terapia combinada de gemcitabina) y ha progresado después del tratamiento (p.ej, el cáncer pancreático ha sido refractario). En algunas modalidades, el paciente es inicialmente sensible al tratamiento contra el cáncer pancreático con la terapia basada en gemcitabina (p.ej, monoterapia de gemcitabina o terapia combinada de gemcitabina), pero ha progresado después del tratamiento. En algunas modalidades, el paciente es humano. En algunas modalidades, el paciente es menos que aproximadamente cualquier de 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, o 85 años. En algunas modalidades, el paciente tiene un historial familiar de cáncer pancreático (p.ej, al menos 2 parientes de primer grado afectados con el cáncer pancreático sin la acumulación de otros cánceres o enfermedades familiares). En algunas modalidades, el paciente tiene uno o más síndromes del cáncer pancreático hereditarios, incluyendo, entre otros, mutación de BRCA2, múltiple melanoma del mol atípico familiar (FAMMM), síndrome Peutz-jeghers y pancreatitis hereditaria. En algunas modalidades, el paciente es un fumador de mucho tiempo (p.ej, más de 10, 15, o 20 años). En algunas modalidades, el paciente tiene diabetes de inicio adulta. En algunas modalidades, el paciente es un hombre. En algunas modalidades, el paciente es una mujer. En algunas modalidades, el paciente tiene etapa temprana del cáncer pancreático, cáncer pancreático no metastásico, el

cáncer pancreático primario, cáncer pancreático operable, cáncer pancreático avanzado, cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático metastásico, cáncer pancreático inoperable, cáncer pancreático en remisión o cáncer pancreático recurrente. En algunas modalidades, el paciente tiene la Etapa 0, IA, IB, IIA, IIB, III, o IV de cáncer pancreático según los criterios de estadística TNM del AJCC (Comisión Conjunta americana de Cáncer). En algunas modalidades, el paciente tiene la puntuación ECOG/WHO/Zubrod de 0 (asintomático), 1 (sintomático, pero completamente ambulatorio), 2 (sintomático, <el 50% en el lecho durante el día), 3 (sintomático, el 50% en el lecho, pero sin guardar cama), o 4 (guardando cama). En algunas modalidades, el paciente tiene una lesión simple de presentación. En algunas modalidades, el paciente tiene múltiples lesiones de presentación.

En algunas modalidades, el paciente es un humano que muestra uno o más síntomas asociados con el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente está en una etapa temprana del cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente está en una fase avanzada de cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el paciente está genéticamente predispuesto (p.ej, que tiene un factor de riesgo) al cáncer pancreático en vías de desarrollo. Estos factores de riesgo incluyen, entre otras cosas, la edad, el sexo, la raza, la dieta, el historial de cáncer pancreático anterior, la presencia del síndrome del cáncer pancreático hereditario (p.ej, mutación de BRCA2, múltiple melanoma de mol atípico familiar, Síndrome de Peutz-Jeghers, pancreatitis hereditaria), genético (p.ej, cáncer pancreático familiar) consideraciones y exposición ambiental. En algunas modalidades, los pacientes en riesgo de cáncer pancreático incluyen, p.ej, aquellos que tienen al menos 2 parientes de primer grado que han experimentado cáncer pancreático sin la acumulación de otros cánceres o enfermedades familiares y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis genético o de marcadores bioquímicos (p.ej, BRCA2, p16, STK11/LKB1 o gen PRSS1). En algunas modalidades, el paciente tiene resultado positivo para la expresión SPARC (por ejemplo basado en el patrón IHC). En algunas modalidades, el paciente es negativo para la expresión SPARC.

Los métodos proporcionados aquí pueden llevarse a la práctica en una forma adyuvante. En algunas modalidades, el método se lleva a la práctica en una forma neoadyuvante, es decir, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia

primaria/definitiva.

Los métodos descritos aquí son útiles para diversos aspectos del tratamiento del cáncer pancreático. En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la proliferación de la célula de cáncer pancreático (como el crecimiento de tumor del cáncer pancreático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente de cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de proliferación celular se inhibe. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de uno o más nódulos linfáticos. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos. En algunas modalidades, taxano es

paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo, por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al nódulo linfático. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el

80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al nódulo linfático. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al nódulo linfático. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al nódulo linfático. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al nódulo linfático. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la

metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos sobre aproximadamente del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al nódulo linfático. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aprximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al nódulo linfático. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En

algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático pre-existente (como la metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo, por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir el tamaño de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir el tamaño de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir el tamaño de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir el tamaño de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir el tamaño de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración

intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir el tamaño de tumor del cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para prolongar el período de tiempo de la progresión de la enfermedad del cáncer pancreático (p.ej, supervivencia libre de progresión) en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el método prolonga el período de tiempo de la progresión de la enfermedad por al menos cualquier de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 semanas. En algunas modalidades, el método prolonga el período de tiempo de la progresión de la enfermedad por al menos cualquiera de 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9.0, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10.0, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11.0, 11.2, 11.4, 11.6, 11.8, 12.0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, o 72 meses. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para prolongar la supervivencia total de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que

comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el método prolonga la supervivencia del paciente por al menos cualquier de 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9.0, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10.0, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11.0, 11.2, 11.4, 11.6, 11.8, 12.0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, o 72 meses. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para interrumpir (como la destrucción) el estroma del cáncer pancreático de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruye en al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para interrumpir (como la destrucción) el estroma del cáncer pancreático de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruye en al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para interrumpir (como la destrucción) el estroma del cáncer pancreático de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruye en al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para interrumpir (como la destrucción) el estroma del cáncer pancreático de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruye en al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para interrumpir (como la destrucción) el estroma del cáncer pancreático de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruye en al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos

aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente no tiene cáncer pancreático metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para interrumpir (como la destrucción) el estroma del cáncer pancreático de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina al paciente. En algunas modalidades, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruye en al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar los uno o más beneficios clínicos de un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. Los beneficios clínicos incluyen, entre otros, mejor/calidad de vida mejorada, mejor/control de síntomas mejorados del cáncer pancreático e incremento de ganancia de peso. En algunas modalidades, el paciente mejoró su calidad de vida, mejoró el control de síntomas e incremento la ganancia de peso. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método para aliviar uno o más síntomas en un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente

ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina y donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 100mg/m²). En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 100mg/m²) y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 100mg/m²) y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®,

donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 100mg/m²) y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres de a cuatro semanas en una dosis que abarca aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 100mg/m²) y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 100mg/m²) y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®,

donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina y donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260mg/m²). En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260mg/m²) y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260mg/m²), y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260mg/m²), y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En

algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260mg/m²) y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260mg/m²) y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina y donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m². En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra

el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m² y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m² y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m² y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m² y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por la

administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m² y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina y donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m². En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m² y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis de

aproximadamente 260mg/m² y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m² y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m² y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende ABRAXANE®, donde se administra ABRAXANE® una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m² y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, se administra ABRAXANE® por administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer

pancreático primario.

Se entiende que cualquiera de las modalidades descritas en esta sección aplica a las modalidades proporcionadas en la sección "métodos de la terapia combinada." Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para aliviar uno de más síntomas en un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y b) una cantidad efectiva de otro agente, donde el otro agente no es gemcitabina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina, y donde la composición de nanopartículas y el otro agente se administran de forma concomitante.

Métodos de terapia de combinación

Los métodos para administrar la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina en algunas modalidades se llevan a cabo junto con la administración de otro agente en un paciente. En algunas modalidades, el paciente no se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático.

Los métodos para administrar la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina en algunas modalidades se llevan a cabo junto con la administración de otro agente; por ejemplo, en un paciente que se ha tratado previamente para el cáncer pancreático.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, donde el paciente ha progresado en una terapia previa (por ejemplo progresó después de cualquiera de aproximadamente 3, 6, 9, o 12 meses mediante la iniciación de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Nab-paclitaxel*

(ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente tienen el efecto sinérgico en el tratamiento contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el otro agente sensibiliza las células de cáncer pancreático al tratamiento con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente tienen el efecto sinérgico en el tratamiento contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el otro agente sensibiliza las células de cáncer pancreático al tratamiento con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la

composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente tienen el efecto sinérgico en el tratamiento contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el otro agente sensibiliza las células de cáncer pancreático al tratamiento con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente tienen el efecto sinérgico en el tratamiento contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el otro agente sensibiliza las células de cáncer pancreático al tratamiento con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en

erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente tienen el efecto sinérgico en el tratamiento contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el otro agente sensibiliza las células de cáncer pancreático al tratamiento con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, y donde una terapia previa se ha detenido (por ejemplo para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del otro agente al paciente. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia basada en erlotinib o la terapia basada en 5-FU. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden paclitaxel recubierto de albúmina. En algunas modalidades, el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente tienen el efecto sinérgico en el tratamiento contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el otro agente sensibiliza las células de cáncer pancreático al tratamiento con la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, los niveles de CA sérico 19-9 en el paciente administrado con la composición de nanopartículas y el otro agente de la presente

inversión disminuyen considerablemente. En algunas modalidades, los niveles de CA sérico 19-9 son disminuidos en al menos aproximadamente el 20% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier de aproximadamente del 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 52%, el 53%, el 55%, el 57%, el 59%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) en comparación con los niveles de CA sérico 19-9 antes de la terapia. En algunas modalidades, los niveles de CA sérico 19-9 son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% en comparación con los niveles de CA sérico 19-9 antes de la terapia.

En algunas modalidades, el otro agente no es gemcitabina. En algunas modalidades, el otro agente no es un agente basado en platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog).

En algunas modalidades, el otro agente es un agente antimetabolito, un inhibidor de la tirosina cinasa (p.ej, un inhibidor de EGFR), un inhibidor de la metaloproteinasas de la matriz, un inhibidor de la topoisomerasa, un inhibidor proteasoma, un agente basado en platino, un anticuerpo terapéutico, un inhibidor de farnesiltransferasa, un agente antiangiogénico y un macrólico.

En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es cualquier de (y en algunas modalidades seleccionado del grupo que comprende) seleccionado del grupo que comprende vandetanib (p.ej, Zactima™), 5-fluorouracilo (p.ej, Zactima™ o EFUDAX), erlotinib (p.ej, TARCEVA), gefitinib (IRESSA®), marimastat, cisplatino, carboplatino, satraplatin, irinotecano (p.ej, CAMTOSAR®), tipifarnib (p.ej, ZARNESTRA®), oxaliplatino (p.ej, ELOXATIN®), pemetrexed (p.ej, ALIMTA®), exatecan, capecitabina (p.ej, XELODA®), raltitrexed (p.ej, TOMUDAX®), cetuximab (ERBITUX®), bevacizumab (p.ej, AVASTIN®), bortezomib (p.ej, VELCADE®), rapamicina o gemcitabina. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es cualquier de (y en algunas modalidades seleccionado del grupo que comprende) comprende 5-fluorouracilo (p.ej, Zactima™ o EFUDAX), erlotinib (p.ej, TARCEVA), gefitinib (IRESSA®), marimastat, irinotecano (p.ej, CAMTOSAR®), tipifarnib (p.ej, ZARNESTRA®), pemetrexed (p.ej, ALIMTA®), exatecan, capecitabina (p.ej, XELODA®), raltitrexed (p.ej, TOMUDAX®), cetuximab (ERBITUX®), bevacizumab (p.ej, AVASTIN®), bortezomib (p.ej, VELCADE®), rapamicina o gemcitabina.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un agente antimetabolito. Un agente antimetabólico es un agente que es estructuralmente similar a un metabolito, pero no puede usarse por el cuerpo en una manera

productiva. Muchos agentes del antimetabolito interfieren con la producción de ácidos nucleicos, ARN y DNA. Por ejemplo, el antimetabolito puede ser un análogo nucleosídico, que incluye, entre otras cosas, 5-fluorouracilo (p.ej, ZactimaTM o EFUDEX), gemcitabina (GEMZAR®), pemetrexed (p.ej, ALIMTA®), raltitrexed (p.ej, TOMUDEX®), y capecitabina (p.ej, XELODA®). Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente antimetabolito, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el antimetabolito es el 5-fluorouracilo, pemetrexed, raltitrexed, gemcitabina o capecitabina. En algunas modalidades, el agente del antimetabolito no es gemcitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente del antimetabolito, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el antimetabolito es el 5-fluorouracilo, pemetrexed, raltitrexed, gemcitabina o capecitabina. En algunas modalidades, el agente del antimetabolito no es gemcitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente del antimetabolito, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático

primario. En algunas modalidades, el antimetabolito es el 5-fluorouracilo, pemetrexed, raltitrexed, gemcitabina o capecitabina. En algunas modalidades, el agente del antimetabolito no es gemcitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente del antimetabolito, y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del agente antimetabolito al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el antimetabolito es el 5-fluorouracilo, pemetrexed, raltitrexed, gemcitabina o capecitabina. En algunas modalidades, el agente del antimetabolito no es gemcitabina.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es una tirosina cinasa (p.ej, EGFR) inhibidor. Los inhibidores de la tirosina cinasa adecuados incluyen, entre otros, vandetanib (p.ej, Zactima™), erlotinib (p.ej, TARCEVA) y gefitinib (IRESSA®). Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la tirosina cinasa, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, los inhibidores de la tirosina cinasa son vandetanib, erlotinib, o gefitinib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la tirosina cinasa, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, los

inhibidores de la tirosina cinasa son vandetanib, erlotinib, o gefitinib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la tirosina cinasa, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, los inhibidores de la tirosina cinasa son vandetanib, erlotinib, o gefitinib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la tirosina cinasa, y donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del inhibidor de la tirosina cinasa al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, los inhibidores de la tirosina cinasa son vandetanib, erlotinib, o gefitinib.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz. Los inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz adecuados incluyen, entre otros, marimastat. Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la metaloproteinasa

de la matriz es marimastat.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz es marimastat.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz es marimastat.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz, donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz es marimastat.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un inhibidor de la topoisomerasa. Los inhibidores de la topoisomerasa adecuados incluyen,

entre otros, el irinotecano (p.ej, CAMTOSAR®). Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la topoisomerasa, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la topoisomerasa es el irinotecano.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la topoisomerasa, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la topoisomerasa es el irinotecano.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la topoisomerasa, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la topoisomerasa es el irinotecano.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de la topoisomerasa, donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10

meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del inhibidor de la topoisomerasa al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de la topoisomerasa es el irinotecano.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un inhibidor proteasome. Los inhibidores proteasome adecuados incluyen, entre otros, bortezomib (p.ej, VELCADE®). Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor proteasome, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor proteasome es bortezomib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor proteasome, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor proteasome es bortezomib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor proteasome, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas

modalidades, el inhibidor proteasome es bortezomib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor proteasome, donde una terapia basada en gemcitabina tiene detenido (por ejemplo para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del inhibidor proteasome al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor proteasome es bortezomib.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un agente basado en platino. Los agentes basados en platino adecuados incluyen, entre otros carboplatino, cisplatino, oxaliplatino (p.ej, ELOXATIN®), y satraplatin. Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino, y donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el agente basado en el platino es el carboplatino, el cisplatino, oxaliplatino o satraplatin. En algunas modalidades, el agente basado en el platino no es el carboplatino, el cisplatino, oxaliplatino o satraplatin.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente basado en el platino, y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el agente basado en platino es el carboplatino, el cisplatino, oxaliplatino o satraplatin. En algunas modalidades, el agente basado en platino no es el carboplatino, el

cisplatino, oxaliplatino o satraplatin.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente basado en el platino, y donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el agente basado en platino es el carboplatino, el cisplatino, oxaliplatino o satraplatin. En algunas modalidades, el agente basado en platino no es el carboplatino, el cisplatino, oxaliplatino o satraplatin.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino, y donde una terapia basada en gemcitabina ha sido detenida (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del agente basado en platino al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el agente basado en platino es el carboplatino, el cisplatino, oxaliplatino o satraplatin. En algunas modalidades, el agente basado en platino no es el carboplatino, el cisplatino, oxaliplatino o satraplatin.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un anticuerpo terapéutico. Los anticuerpos terapéuticos adecuados incluyen, entre otros, el anticuerpo anti-VEGF (como el bevacizumab (p.ej, AVASTIN®)) y antianticuerpo her2 (como el cetuximab (p.ej, ERBITUX®)). Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico, donde

el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el anticuerpo terapéutico es bevacizumab o cetuximab.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el anticuerpo terapéutico es bevacizumab o cetuximab.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el anticuerpo terapéutico es bevacizumab o cetuximab.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico, donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del anticuerpo terapéutico, al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el anticuerpo terapéutico es bevacizumab o cetuximab.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un inhibidor de farnesiltransferasa. Los inhibidores de farnesiltransferasa adecuados incluyen, entre otros, tipifarnib (p.ej, ZARNESTRA®). Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de farnesiltransferasa, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de farnesiltransferasa es tipifarnib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de farnesiltransferasa, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de farnesiltransferasa es tipifarnib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de farnesiltransferasa, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de farnesiltransferasa es tipifarnib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor de farnesiltransferasa, donde una terapia basada en

gemcitabina se ha detenido (por ejemplo para al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del inhibidor de farnesiltransferasa al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor de farnesiltransferasa es tipifarnib.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (un inhibidor Hedgehog). Los inhibidores Hedgehog adecuados incluyen, entre otros, vismodegib y ciclopamida. Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor Hedgehog, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es ciclopamida.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor Hedgehog, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es ciclopamida.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor Hedgehog, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En

algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es ciclopamida.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor Hedgehog, donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del inhibidor Hedgehog al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor Hedgehog es ciclopamida.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un agente antiangiogénico. El agente antiangiogénico puede ser de origen natural u ocurrir artificialmente. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es un péptido antiangiogénico sintético. En algunas modalidades, el agente antiangiogénico es distinto a un anticuerpo anti-VEGF (como el bevacizumab (p.ej, AVASTIN®)) Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico, donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el

paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico, donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del agente antiangiogénico al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un macrólido como la rapamicina. Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un macrólido, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el macrólido es la rapamicina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un macrólido, donde el paciente es resistente o refractario a una

terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el macrólido es la rapamicina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un macrólido, donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el macrólido es la rapamicina.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un macrólido, donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al administrar la cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y la cantidad efectiva del macrólido al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el macrólido es la rapamicina.

Los otros agentes descritos aquí pueden ser los propios agentes, sales farmacéuticamente aceptables ésteres de lo mismo, y farmacéuticamente aceptables de lo mismo, así como estereoisómeros, enantiómeros, mezclas racémicas, y similares. El otro agente o los agentes descritos que se pueden administrar así como una composición farmacéutica que contiene el agente(s), donde la composición farmacéutica comprende un vehículo del portador farmacéuticamente aceptable, o similar.

En algunas modalidades, dos o más agentes quimioterapéuticos se administran además de taxano en la composición de la nanopartícula. Estos dos o más agentes quimioterapéuticos pueden (pero no necesariamente) pertenecer a diferentes clases de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de estas

combinaciones se proporcionan aquí. Otras combinaciones también son contempladas.

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, b) una cantidad efectiva de 5-fluorouracilo y c) una cantidad efectiva de erlotinib, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático no metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario. En algunas modalidades, el paciente es resistente o refractario a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar los métodos de la presente invención.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como el paclitaxel) y albúmina y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor VEGFR/EFGR.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como el paclitaxel) y albúmina y (b) una cantidad efectiva de vandetanib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como el paclitaxel) recubierto de albúmina y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor VEGFR/EFGR.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como el paclitaxel) recubierto

de albúmina y (b) una cantidad efectiva de vandetanib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como el paclitaxel) recubierto de albúmina y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor VEGFR/EFGR; donde las nanopartículas de la composición tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm).

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como el paclitaxel) recubierto de albúmina y (b) una cantidad efectiva de vandetanib; donde las nanopartículas de la composición tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm).

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor VEGFR/EFGR. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende (a) administrar en forma intravenosa al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) administrar en forma oral al paciente una cantidad efectiva de un inhibidor VEGFR/EFGR.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) una cantidad efectiva de vandetanib. En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende (a) administrar en forma intravenosa al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) administrar en forma oral una cantidad efectiva de vandetanib.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de ABRAXANE y (b) una cantidad efectiva de vandetanib; donde se administra ABRAXANE® (por ejemplo cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas) en una dosis que abarca

de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo sobre 100mg/m²) y donde se administra vandetanib diariamente en una dosis que abarca de aproximadamente 100 mg. hasta aproximadamente 300 mg. (como aproximadamente 300 mg.). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende (a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE y (b) administrar oralmente al paciente una cantidad efectiva de vandetanib; donde se administra ABRAXANE® (por ejemplo cada semana o cada semana de tres a cuatro semanas) en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo sobre 100mg/m²) y donde se administra vandetanib diariamente en una dosis que abarca de aproximadamente 100 mg. hasta aproximadamente 300 mg. (como aproximadamente 300 mg.).

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) una cantidad efectiva de vandetanib; donde el ABRAXANE se administra (por ejemplo una vez cada tres semanas) en una dosis de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo sobre 260mg/m²) y donde se administra vandetanib diariamente en una dosis que abarca de aproximadamente 100 mg. hasta aproximadamente 300 mg. (por ejemplo aproximadamente 300 mg.). En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende (a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) administrar oralmente al paciente una cantidad efectiva de vandetanib; donde el ABRAXANE se administra (por ejemplo una vez cada tres semanas) en una dosis de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo sobre 260mg/m²) y donde se administra vandetanib diariamente en una dosis que abarca de aproximadamente 100 mg. hasta aproximadamente 300 mg. (por ejemplo aproximadamente 300 mg.).

En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib) se administran simultáneamente o secuencialmente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib) se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, al menos un (incluyendo por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, o más) ciclos de tratamiento del tratamiento comprende la administración tanto de la

composición de nanopartículas como del inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib).

Los métodos de la terapia combinada con la composición de nanopartículas y el VEGFR/EGFR son útiles para tratar a pacientes que tienen el cáncer pancreático, incluyendo a pacientes que se han tratado previamente contra cáncer pancreático y pacientes que no se han tratado previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente no se ha sometido a tratamiento previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente previamente ha sido sometido a tratamiento contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente ha progresado en una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el paciente es resistente o refractario a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente no es apto para continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a la falta de respuesta y/o debido a la toxicidad). En algunas modalidades, el paciente tiene la enfermedad pancreática recurrente después de la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente tiene falta de respuesta a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente muestra un nivel deseable menor de respuesta a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente muestra la respuesta mejorada a la terapia previa.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana) para usarlas en cualquier de los métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático descritos aquí.

Se entiende que cualquier de los métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático descritos aquí (tales como los mencionados en la sección "Métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático") aplican a e incluyen la descripción de terapias combinadas. En algunas modalidades, una cantidad inferior de cada compuesto farmacéuticamente activo se usa como parte de una terapia combinada en comparación con la cantidad generalmente usada para la terapia individual. En algunas modalidades, el mismo o mayor beneficio terapéutico se logra al usar una terapia combinada que al usar cualquier de los compuestos individuales por sí solo. En algunas modalidades, el mismo o mayor beneficio terapéutico se logra al usar una cantidad más pequeña (p.ej, una dosis más baja o una pauta de régimen de dosificación frecuente menor) de un compuesto farmacéuticamente activo en una terapia combinada que la cantidad generalmente usada para la terapia individual. Por ejemplo, el uso de una pequeña cantidad del

compuesto farmacéuticamente activo puede dar como resultado una reducción de la cantidad, gravedad, frecuencia o duración de uno o más efectos secundarios asociados con el compuesto.

En algunas modalidades del método de cualquiera de las anteriores, el método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, la progresión se incluye dentro de menos que aproximadamente 12 meses. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina comprende además erlotinib. En algunas modalidades, la terapia basada en gemcitabina es la monoterapia.

En algunas modalidades del método de cualquiera de las anteriores, el método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita comprende la administración al paciente de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, el otro agente se selecciona a partir del grupo que comprende vandetanib, 5-fluorouracilo, erlotinib, gefitinib, marimastat, irinotecano, tipifarnib, pemetrexed, exatecan, capecitabina, raltitrexed, cetuximab, bevacizumab, bortezomib, rapamicina y gemcitabina. En algunas modalidades, el otro agente es vandetanib y el paciente no ha recibido un tratamiento previo contra el cáncer pancreático.

En algunas modalidades del método de cualquiera de las modalidades, el cáncer pancreático es el cáncer pancreático exócrino o el cáncer pancreático endócrino. En algunas modalidades, el cáncer pancreático exócrino es carcinoma ductal pancreático. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es el cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático inoperable o carcinoma ductal pancreático metastásico.

En algunas modalidades del método de cualquiera de las anteriores, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina se administra parenteralmente. En algunas modalidades, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina se administra

intravenosamente o intra-arterialmente.

En algunas modalidades del método de cualquiera de las anteriores, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio menor que aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina.

En algunas modalidades del método de cualquiera de las anteriores, el paciente es humano.

En algunas modalidades del método de cualquiera de las anteriores, los niveles de CA19-9 sérico (antígeno de carbohidrato 19-9) en el paciente son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% en comparación con los niveles de CA19-9 sérico antes del tratamiento.

Los programas de dosificación para los métodos descritos aquí se proporcionan a continuación adicionalmente.

La dosificación y método para administrar las composiciones de la nanopartícula

La dosis de las composiciones de la nanopartícula de taxano administradas a un paciente (como un humano) puede variar con la composición particular, el modo de administración y el tipo de cáncer pancreático que se somete a tratamiento. En algunas modalidades, la cantidad de la composición es efectiva para dar como resultado una respuesta objetiva (como respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable). En algunas modalidades, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado una respuesta completa en el paciente. En algunas modalidades, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado una respuesta parcial en el paciente. En algunas modalidades, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado la enfermedad estable (es decir, cáncer pancreático) en el paciente. En algunas modalidades, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano administrada (por ejemplo cuando se administra sólo) es suficiente para producir una tasa de respuesta total de más que aproximadamente cualquier del 25%, el 30%, el 32%, el 35%, el 36%, el 37%, el 38%, 39% el 40%, el 50%, el 60%, el 65% o el 70% entre una población de pacientes sometidos a tratamiento con la composición de nanopartículas de taxano. Las respuestas de un paciente al tratamiento de los métodos descritos aquí pueden determinarse, por

ejemplo, en base a los niveles RECIST.

En algunas modalidades, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia sin progresos del paciente. En algunas modalidades, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia total del paciente. En algunas modalidades, la cantidad de la composición (por ejemplo cuando se administra a la par) es suficiente para producir ventajas clínicas de más que aproximadamente cualquier del 25%, el 30%, el 32%, el 35%, el 36%, el 37%, el 38%, 39 el 40% %, el 50%, el 60%, el 65% o el 70% entre una población de pacientes sometidos a tratamiento con la composición de nanopartículas de taxano.

En algunas modalidades, la cantidad de la composición, primera terapia, segunda terapia o terapia combinada es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de tumor, disminuir el número de células cancerígenas o disminuir la tasa de crecimiento del tumor por al menos aproximadamente cualquier del 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 100% comparado con el tamaño tumoral correspondiente, la cantidad de células de cáncer pancreático o tasa de crecimiento tumoral en el mismo paciente antes del tratamiento o comparado con la actividad correspondiente en otros pacientes que no reciben el tratamiento. Se pueden usar métodos convencionales para cuantificar la magnitud de este efecto, como ensayos in vitro con enzima purificada, ensayos basados en la célula, modelos experimentales en animales o pruebas humanas.

En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición es menor al nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto mayor a un nivel clínicamente aceptable de la toxicidad) o está a un nivel donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra al paciente.

En algunas modalidades, la cantidad de la composición está cerca de una dosis máxima tolerada (MTD) de la composición que sigue el mismo régimen de dosificación. En algunas modalidades, la cantidad de la composición es más que aproximadamente cualquier del 80%, el 90%, el 95% o el 98% del MTD.

En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición se incluye en cualquier de los intervalos siguientes: aproximadamente 0.1mg hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 0.1mg hasta aproximadamente 2.5 mg., aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 mg., aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg.,

aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 mg., aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125 mg., aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150 mg., aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175 mg., aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225 mg., aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250 mg., aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350 mg., aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 450 mg. o aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 mg. En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) en la cantidad efectiva de la composición (p.ej. Una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg. hasta aproximadamente 500 mg., como aproximadamente 30 mg. hasta aproximadamente 300 mg. o aproximadamente 50 mg. hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, la concentración de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición se diluye (aproximadamente 0.1mg/ml) o concentrado (aproximadamente 100mg/ml), incluyendo por ejemplo a cualquiera de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50mg/ml, aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20mg/ml, aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10mg/ml, aproximadamente 2mg/ml hasta aproximadamente 8mg/ml, aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6mg/ml, o aproximadamente 5mg/ml. En algunas modalidades, la concentración de taxano (p.ej, paclitaxel) es al menos aproximadamente cualquiera de 0.5mg/ml, 1.3mg/ml, 1.5mg/ml, 2mg/ml, 3mg/ml, 4mg/ml, 5mg/ml, 6mg/ml, 7mg/ml, 8mg/ml, 9mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 40mg/ml, o 50mg/ml.

Las cantidades efectivas ejemplificantes de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluyen, entre otras, al menos aproximadamente cualquier de 25mg/m², 30mg/m², 50mg/m², 60mg/m², 75mg/m², 80mg/m², 90mg/m², 100mg/m², 120mg/m², 125mg/m², 150mg/m², 160mg/m², 175mg/m², 180mg/m², 200mg/m², 210mg/m², 220mg/m², 250mg/m², 260mg/m², 300mg/m², 350mg/m², 400mg/m², 500mg/m², 540mg/m², 750mg/m², 1000mg/m², o 1080mg/m² de taxano (p.ej, paclitaxel). En diversas modalidades, la composición

incluye menos que cualquier valor de 350mg/m², 300mg/m², 250mg/m², 200mg/m², 150mg/m², 120mg/m², 100mg/m², 90mg/m², 50mg/m², o 30mg/m² de taxano (p.ej, paclitaxel). En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej. El paclitaxel) por administración es menor que aproximadamente cualquier de 25mg/m², 22mg/m², 20mg/m², 18mg/m², 15mg/m², 14mg/m², 13mg/m², 12mg/m², 11mg/m², 10mg/m², 9mg/m², 8mg/m², 7mg/m², 6mg/m², 5mg/m², 4mg/m², 3mg/m², 2mg/m², o 1mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición se incluye en cualquier de los intervalos siguientes: aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5mg/m², aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10mg/m², aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25mg/m², aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50mg/m², aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75mg/m², aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100mg/m², aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125mg/m², aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150mg/m², aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175mg/m², aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200mg/m², aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225mg/m², aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250mg/m², aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300mg/m², aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350mg/m² o aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej. El paclitaxel) en la composición es de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 300mg/m², como aproximadamente 100 hasta aproximadamente 150mg/m², aproximadamente 120mg/m², aproximadamente 130mg/m², o aproximadamente 140mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición es de aproximadamente 100mg/m².

En algunas modalidades de cualquier de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición incluye al menos aproximadamente cualquiera de 1mg/kg, 2.5mg/kg, 3.5mg/kg, 5mg/kg, 6.5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, o 60mg/kg. En diversas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición incluye menos que cualquier valor de 350mg/kg, 300mg/kg, 250mg/kg, 200mg/kg, 150mg/kg, 100mg/kg, 50mg/kg, 25mg/kg, 20mg/kg, 10mg/kg, 7.5mg/kg, 6.5mg/kg, 5mg/kg, 3.5mg/kg, 2.5mg/kg, o 1mg/kg de taxano (p.ej, paclitaxel).

En algunas modalidades, la cantidad efectiva de paclitaxel en la

composición es al menos aproximadamente cualquiera de 2mg/kg, 2.5mg/kg, 2.7mg/kg, 5mg/kg, 6.5mg/kg, 7.5mg/kg, o 10mg/kg administrada durante 1, 8, y 15 días en un ciclo de 28 días. En algunas modalidades, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición es de aproximadamente 2.7mg/kg administrada durante 1, 8, y 15 días en un ciclo de 28 días. En algunas modalidades, la composición se administra intravenosamente más de 30 minutos.

Las frecuencias de dosificación ejemplificantes para la administración de las composiciones de la nanopartícula incluyen, entre otras, diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, cada semana sin descanso, de tres a cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, o de dos a tres semanas. En algunas modalidades, la composición se administra aproximadamente cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas modalidades, la composición se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7x (es decir, diariamente) una semana. En algunas modalidades, los intervalos entre cada administración son menores que aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 28 días, 20 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas modalidades, los intervalos entre cada administración son más que aproximadamente cualquier de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas modalidades, no hay ningún descanso en el programa de dosificación. En algunas modalidades, el intervalo entre cada administración no es más que aproximadamente una semana.

En algunas modalidades, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días para un período de tiempo, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, y once veces. En algunas modalidades, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días durante cinco veces. En algunas modalidades, el taxano (p.ej, paclitaxel) se administra por un período de al menos diez días, donde el intervalo entre cada administración no es más que aproximadamente dos días, y donde la dosis de taxano (p.ej, paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 0.25mg/m² hasta aproximadamente 250mg/m², aproximadamente 0.25mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m², sobre 0.25mg/m² hasta aproximadamente 75mg/m², tal como aproximadamente 0.25mg/m² hasta aproximadamente 25mg/m², o aproximadamente 25mg/m² hasta aproximadamente 50mg/m².

En algunas modalidades, el taxano (p.ej, paclitaxel) se administra durante 1, 8, y 15 días en un ciclo de 28 días, donde la dosis de taxano (p.ej, paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 100mg/m², 125mg/m², 150mg/m², 175mg/m², o 200mg/m². En algunas modalidades, el taxano (p.ej, paclitaxel) se administra intravenosamente más de 30 minutos durante 1, 8, y 15 días en un ciclo de 28 días, donde la dosis de taxano (p.ej, paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 100mg/m², 125mg/m², 150mg/m², 175mg/m², o 200mg/m². En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel.

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

En algunas modalidades, la dosis de taxano (p.ej, paclitaxel) una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400mg/m² al ser proporcionada en un programa de 3 semanas, o 5-250mg/m² (tal como 80-150mg/m², por ejemplo 100-120mg/m²) al ser proporcionada en un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) es de aproximadamente 60 hasta aproximadamente 300mg/m² (p.ej, sobre 260mg/m²) en un programa de cuatro semanas.

Otros programas de dosificación ejemplificantes para la administración de la composición de nanopartículas (p.ej, composición paclitaxel/albumina de la nanopartícula) incluyen, entre otros, 100mg/m², cada semana, sin descanso; 75mg/m² cada semana, 3 a 4 semanas; 100mg/m², cada semana, 3 a 4 semanas; 125mg/m², cada semana, 3 a 4 semanas; 125mg/m², cada semana, 2 a 3 semanas; 130mg/m², cada semana, sin descanso; 175mg/m², una vez cada 2 semanas; 260mg/m², una vez cada 2 semanas; 260mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300mg/m², cada tres semanas; 60-175mg/m², cada semana, sin descanso; 20-150mg/m² dos veces a la semana; y 150-250mg/m² dos veces a la semana. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse sobre el curso del tratamiento basado en el juicio del médico que administra.

En algunas modalidades, el paciente se somete a tratamiento durante aproximadamente cualquier período de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez ciclos de tratamiento.

Las composiciones descritas aquí permiten la infusión de una composición a un paciente durante un período de tiempo de infusión que es más corto que

aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición se administra durante un período de infusión menor que aproximadamente cualquiera de 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En algunas modalidades, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos.

Otra dosis ejemplificante de taxano (en algunas modalidades paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, entre otras, aproximadamente cualquier de 50mg/m², 60mg/m², 75mg/m², 80mg/m², 90mg/m², 100mg/m², 120mg/m², 160mg/m², 175mg/m², 200mg/m², 210mg/m², 220mg/m², 260mg/m², y 300mg/m². Por ejemplo, la dosis de paclitaxel en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo aproximado 100-400mg/m² que es proporcionado en un programa de 3 semanas, o aproximadamente 50-250mg/m² que es proporcionado en un programa semanal.

Las composiciones de la nanopartícula pueden administrarse a un paciente (como el humano) vía diversas rutas, incluyendo, por ejemplo, intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, a través de la mucosa, y transdérmica. En algunas modalidades, se puede usar la formulación de liberación continua prolongada de la composición. En algunas modalidades, la composición se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la composición se administra intraarterialmente. En algunas modalidades, la composición se administra intraperitonealmente.

Modos de administración de terapias de combinación

Los programas de dosificación descritos en la sección anterior aplican tanto a monoterapia como a configuraciones de la terapia combinada. Los modos de administración para los métodos de la terapia de combinación se describen adicionalmente a continuación.

En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente (incluyendo los agentes quimioterapéuticos específicos descritos aquí) se administran simultáneamente. Cuando los fármacos se administran simultáneamente, el fármaco en las nanopartículas y el otro agente puede contenerse en la misma composición (p.ej, una composición que comprende tanto las nanopartículas como el otro agente) o en composiciones separadas (p.ej, las nanopartículas contenidas en una composición y el otro agente cotnenido en otra composición).

En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente

se administran secuencialmente. La composición de nanopartículas o el otro agente pueden administrarse primero. La composición de nanopartículas y el otro agente están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en envases iguales o diferentes.

En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente es concomitante, es decir, el período de administración de la composición de nanopartículas y el del otro agente se traslapan entre sí. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra por al menos un ciclo (por ejemplo, por lo menos cualquiera de 2, 3, o 4 ciclos) antes de la administración del otro agente. En algunas modalidades, el otro agente se administra por al menos cualquier de uno, dos, tres, o cuatro semanas. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician en aproximadamente el mismo período de tiempo (por ejemplo, dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician en aproximadamente el mismo período de tiempo (por ejemplo, dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas modalidades, la administración del otro agente sigue (por ejemplo para aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración del otro agente se inicia después de (por ejemplo después del aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) la iniciación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician y se inician en aproximadamente el mismo período de tiempo. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician en aproximadamente el mismo período de tiempo y la administración del otro agente sigue (por ejemplo para el aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente terminan en aproximadamente el mismo período de tiempo y la administración del otro agente inicia después (por ejemplo después de aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) de la iniciación de la administración de la composición de la nanopartícula.

En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente es no concomitante. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas se termina antes de que se administre el otro agente. En algunas modalidades, la administración del otro agente termina antes de que se administre la composición de la nanopartícula. El período de tiempo entre estas dos administraciones no concomitantes puede abarcar de aproximadamente dos a ocho semanas, como aproximadamente cuatro semanas.

La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el otro agente puede ajustarse sobre el curso del tratamiento, basado en el juicio del médico que administra. Cuando se administra por separado, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el otro agente puede administrarse en diferente frecuencia o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco puede administrarse cada semana, mientras un agente quimioterapéutico puede administrarse con más o menos frecuencia. En algunas modalidades, se puede usar la formulación de liberación continua prolongada de la nanopartícula que contiene el fármaco y/o agente quimioterapéutico. Se conocen diversas formulaciones y dispositivos para lograr la liberación prolongada en la técnica. Se puede usar una combinación de las configuraciones de administración descritas aquí también.

La composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse al usar la misma ruta de administración o diferentes rutas de administración. En algunas modalidades (tanto para administraciones simultáneas como secuenciales), el taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente se administran en una proporción predeterminada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la proporción en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es de aproximadamente 1 a 1. En algunas modalidades, la proporción en peso puede estar entre aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 1 y 100 hasta aproximadamente 1. En algunas modalidades, la proporción en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es menor que aproximadamente cualquiera de 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, y 1:1. En algunas modalidades, la proporción en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es más que aproximadamente cualquier 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 proporciones.

Las dosis requeridas para el taxano y/o el otro agente pueden (pero no necesariamente) ser menores a lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra por sí solo. Por ello, en algunas modalidades, se administra una cantidad subterapéutica del fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente. "La cantidad subterapéutica" o "el nivel subterapéutico" se refieren a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir menor que la cantidad normalmente usada cuando el fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente se administra por sí solo. La reducción puede reflejarse en términos de cantidad administrada en una administración determinada y/o la cantidad administrada durante un período determinado del período de tiempo (frecuencia reducida).

En algunas modalidades, se administra bastante agente quimioterapéutico a fin de permitir la reducción de la dosis requerida normal del fármaco en la composición de nanopartículas a fin de efectuar el mismo nivel del tratamiento por al menos aproximadamente cualquier del 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, o más. En algunas modalidades, se administra bastante fármaco en la composición de nanopartículas a fin de permitir la reducción de la dosis normal del otro agente requerido para efectuar el mismo nivel del tratamiento por al menos aproximadamente cualquier del 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, o más.

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

Una combinación de las configuraciones de administración descritas aquí puede usarse. Los métodos de la terapia de combinación descritos aquí pueden llevarse a cabo por sí solo o junto con otra terapia, como quimioterapia, terapia por radiación, cirugía, terapia hormonal, terapia génica, inmunoterapia, quimioinmunoterapia, terapia basada en la arteria hepática, crioterapia, terapia por

ultrasonido, trasplante hepático, terapia ablativa local, terapia de ablación por radiofrecuencia, terapia fotodinámica, y similares. Además, una persona que tiene un mayor riesgo de desarrollar el cáncer pancreático puede recibir tratamientos para inhibir o y/o retardar el desarrollo de la enfermedad.

El otro agente descrito aquí puede administrarse a un paciente (tal como un humano) vía diversas rutas, tal como parenteralmente, incluyendo intravenoso, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, o transdérmica. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra oralmente.

La frecuencia de dosificación del otro agente puede ser igual o diferente a la de la composición de la nanopartícula. Las frecuencias ejemplificantes se proporcionaron anteriormente. Como ejemplo adicional, el otro agente puede administrarse tres veces por día, dos veces por día, diariamente, 6 veces por semana, 5 veces por semana, 4 veces por semana, 3 veces por semana, dos veces por semana, cada semana. En algunas modalidades, el otro agente se administra dos veces al día o tres veces diariamente. Las cantidades ejemplificantes del otro agente incluyen, entre otras, cualquiera de los intervalos siguientes: aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 mg., aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg., aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 mg., aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125 mg., aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150 mg., aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175 mg., aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225 mg., aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250 mg., aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350 mg., aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 450 mg. o aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, el otro agente puede administrarse en una dosis de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente

20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, sobre 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg).

En algunas modalidades el otro agente es vandetanib. En algunas modalidades, la cantidad efectiva es de aproximadamente 100 mg. de vandetanib, aproximadamente 100 mg. hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 mg. hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, el vandetanib se administra oralmente. En algunas modalidades, el vandetanib se administra diariamente. En algunas modalidades, el vandetanib se administra diariamente durante tres semanas de un ciclo de 28 días.

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

80mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 150mg/m² hasta aproximadamente 350mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 100mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 170mg/m² hasta aproximadamente 200mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo sobre 1mg/kg hasta aproximadamente

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

En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 30 hasta aproximadamente 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente está entre aproximadamente 100 hasta aproximadamente 5000mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente cualquier de 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, o 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente cualquier de 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750, o 5000mg/m². En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 5000mg/m², donde la composición de nanopartículas y el otro

agente ambos se administran cada semana al paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 5000mg/m², donde la composición de nanopartículas y el otro agente ambos se administran en una frecuencia menor que cada semana al paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 5000mg/m², donde la composición de nanopartículas y el otro agente ambos se administran intravenosamente más de 30 minutos durante 1, 8, y 15 días en un ciclo de 28 días al paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático (p.ej, el paciente que ha progresado en la terapia basada en gemcitabina).

En algunas modalidades, las dosis adecuadas de otros agentes son aproximadamente las que fueron usadas en terapias clínicas donde el otro agente se administra por sí solo o combinado con otros agentes.

Composiciones de la nanopartícula

Las composiciones de la nanopartícula descritas en la presente comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas modalidades que consisten esencialmente de) taxano (como el paclitaxel) y una albúmina (como la albúmina sérica humana). Las nanopartículas de fármacos poco hidrosolubles (como taxano) se han descrito en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Números 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, y 6,537,579; 7,820,788, y publicación de patente Nos. 2006/0263434 y 2007/0082838; Solicitud de Patente PCT WO08/137148, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la composición comprende nanopartículas con un diámetro medio o promedio de no más que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor que aproximadamente cualquier de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, y 100 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 150 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 100 nm. En algunas modalidades, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 20 hasta

aproximadamente 400 nm. En algunas modalidades, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 hasta aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, las nanopartículas son estériles y filtrables.

En algunas modalidades, las nanopartículas en la composición descrita aquí tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99%) de las nanopartículas en la composición tiene un diámetro no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo al menos cualquiera del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99%) de las nanopartículas en la composición se incluye dentro del intervalo aproximado de 20 hasta aproximadamente 400 nm, incluyendo por ejemplo aproximadamente de 20 hasta aproximadamente 200 nm, aproximadamente 40 hasta aproximadamente 200 nm, aproximadamente 30 hasta aproximadamente 180 nm y cualquiera de aproximadamente 40 hasta aproximadamente 150, aproximadamente 50 hasta aproximadamente 120, y aproximadamente 60 hasta aproximadamente 100 nm.

En algunas modalidades, la albúmina tiene grupos sulfidral que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80% o el 90%) de albúmina en la porción de la nanopartícula de la composición se entrecruza (por ejemplo entrecruzado a través de uno o más enlaces disulfuro).

En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden taxano (como el paclitaxel) recubierto de albúmina (p.ej, albúmina sérica humana). En algunas modalidades, la composición comprende taxano tanto en la nanopartícula como en formas de no nanopartícula, donde al menos aproximadamente cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, o el 99% de taxano en la composición está en forma de nanopartícula. En algunas modalidades, el taxano en las nanopartículas constituye más que aproximadamente cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99% de las nanopartículas en peso. En

algunas modalidades, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (como la matriz polimérica).

En algunas modalidades, la composición comprende albúmina tanto en nanopartícula como en porciones de la no nanopartícula de la composición, donde al menos aproximadamente cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, o el 99% de albúmina en la composición está en la porción de la no nanopartícula de la composición.

En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina (como la albúmina sérica humana) y taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como sobre 15:1 o menos, por ejemplo sobre 10:1 o menos. En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina (como la albúmina sérica humana) y taxano en la composición se incluye dentro del intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 3:1 hasta aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 10:1. En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina y taxano en la porción de la nanopartícula de la composición es de aproximadamente cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, o menos. En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina (como la albúmina sérica humana) y taxano en la composición es cualquiera de los siguientes: aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

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

Las nanopartículas descritas aquí pueden encontrarse en una formulación deshidratada (como la composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, entre otros, el agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada,

opcionalmente soluciones tamponadas de aminoácidos, opcionalmente soluciones tamponadas de proteínas, opcionalmente soluciones tamponadas de azúcares, opcionalmente soluciones tamponadas de vitaminas, opcionalmente soluciones tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos, y similares.

En algunas modalidades, el portador farmacéuticamente aceptable comprende albúmina sérica humana. La albúmina sérica humana (HSA) es una proteína globular muy soluble del M_r 65K y comprende 585 aminoácidos. HSA es la proteína más abundante en plasma y representa el 70-80% de la presión osmótica coloide de plasma humano. La secuencia aminoácida del HSA contiene un total de 17 puentes disulfuros, un tiol libre (Cys 34), y un triptófano individual (Trp 214). El uso intravenoso de solución HSA se ha indicado para la prevención y tratamiento contra choque hipovolémico (ver, p.ej, Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., *Cirugía, Ginecología y Obstetricia*, 150, 811-816 (1980)) y junto con la transfusión de intercambio en el tratamiento contra la hiperbilirrubinemia neonata (ver, p.ej, a Finlayson, *Seminarios en Trombosis y Hemoestasis*, 6, 85-120, (1980)). Otras albúminas se contemplan, como albúmina sérica de bovino. El uso de tales albúminas no humanas podría ser adecuado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tal como el veterinario (incluyendo animales domésticos y animales agrícolas).

La albúmina sérica humana (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 de diversos de taxanos, especialmente compuestos hidrofóbicos cargados negativa y neutralmente (Goodman et al., *La Base Farmacológica de los Médicos*, 9ª edición, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Dos sitios de unión de la elevada afinidad se han propuesto en subdominios IIA e IIIA de HSA, que son bolsas hidrofóbicas altamente alargadas con lisina cargada y residuos de arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características de ligando polares (ver, p.ej, Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Toro.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Toro.*, 1441, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Proteína. Eng.*, 12, 439-46 (1999), Él et al., *Naturaleza*, 358, 209-15 (199b), y Carter et al., *Adv. Proteína. Chem.* 45, 153-203 (1994)). Paclitaxel y propofol se han mostrado para unir HSA (ver, p.ej, a 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., *el Rev Esp. Anestesiología. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Además, el docetaxelo ha demostrado unirse con proteínas plasmáticas humanas (ver, p.ej., Urien et al., *Invierta. Nuevos Fármacos*, 14 (b), 147-51 (1996)).

La albúmina (como la albúmina sérica humana) en la composición generalmente funciona como un portador para el taxano, es decir, la albúmina en la composición hace que el taxano sea más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden albúmina. Esto puede evitar el uso de solventes tóxicos (o surfactantes) para solubilizar taxano, y así puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración de taxano en un paciente (como un humano). Así, en algunas modalidades, la composición descrita aquí está sustancialmente libre (tal como libre) de surfactantes, como Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de surfactantes. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de surfactante" si la cantidad de Cremophor o surfactante en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un paciente cuando la composición de nanopartículas se administra al paciente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas contiene menos que aproximadamente cualquiera del 20%, el 15%, el 10%, el 7.5%, el 5%, el 2.5%, o solvente orgánico del 1% o surfactante.

La cantidad de albúmina en la composición descrita aquí variará según otros componentes en la composición. En algunas modalidades, la composición comprende albúmina en una cantidad que es suficiente para estabilizar al taxano en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas modalidades, la albúmina está en una cantidad que reduce la tasa de la sedimentación de taxano en un medio acuoso. Para composiciones que contienen la partícula, la cantidad de albúmina también depende del tamaño y la densidad de nanopartículas de taxano.

Un taxano "se estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin la precipitación o sedimentación visible) durante un largo periodo del periodo de tiempo, tanto como por al menos aproximadamente cualquiera de 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para la administración a un paciente (como el

humano). La estabilidad de la suspensión es generalmente (pero no necesariamente) evaluada a una temperatura de almacenamiento (como temperatura ambiente (como 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (como 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no muestra ninguna floculación o aglomeración de la partícula visible a simple vista o cuando se observa bajo el microscopio óptico a 1000 veces, aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en condiciones de pruebas aceleradas, tal como a una temperatura que es más elevada que aproximadamente 40 °C.

En algunas modalidades, la albúmina se encuentra en una cantidad que es suficiente para estabilizar al taxano en una suspensión acuosa a cierta concentración. Por ejemplo, la concentración de taxano en la composición es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100mg/ml, incluyendo por ejemplo a cualquiera de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50mg/ml, aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20mg/ml, aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10mg/ml, aproximadamente 2mg/ml hasta aproximadamente 8mg/ml, aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6mg/ml, aproximadamente 5 mg./ml. En algunas modalidades, la concentración de taxano es al menos aproximadamente cualquier de 1.3mg/ml, 1.5mg/ml, 2mg/ml, 3mg/ml, 4mg/ml, 5mg/ml, 6mg/ml, 7mg/ml, 8mg/ml, 9mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 40mg/ml, y 50mg/ml. En algunas modalidades, la albúmina se encuentra en una cantidad que evita el uso de surfactantes (como Cremophor), de modo que la composición esté libre o sustancialmente libre de surfactante (como Cremophor).

En algunas modalidades, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente del 0.1% hasta aproximadamente el 50% (p/v) (p.ej aproximadamente el 0.5% (p/v), aproximadamente el 5% (p/v), aproximadamente el 10% (p/v), aproximadamente el 15% (p/v), aproximadamente el 20% (p/v), aproximadamente el 30% (p/v), aproximadamente el 40% (p/v) o aproximadamente el 50% (p/v)) de albúmina. En algunas modalidades, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente el 0.5% hasta aproximadamente el 5% (p/v) de albúmina.

En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina, p.ej, albúmina, al taxano en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de taxano se une con o se transporta por, la célula. Mientras la proporción en peso de albúmina a taxano tendrá que optimizarse para diferentes

combinaciones de albúmina y de taxano, generalmente la proporción en peso de albúmina, p.ej, albúmina, a taxano (p/p) es de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, aproximadamente 0.02:1 hasta aproximadamente 50:1, aproximadamente 0.05:1 hasta aproximadamente 20:1, aproximadamente 0.1:1 hasta aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina a taxano es de aproximadamente cualquier de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina (como la albúmina sérica humana) y taxano en la composición es cualquiera de: aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 7:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

En algunas modalidades, la albúmina permite que la composición se administre a un paciente (como el humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas modalidades, la albúmina (como la albúmina sérica humana) está en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración de taxano en un humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios de la administración de taxano" se refiere a la reducción, alivio, eliminación o prevención de uno o más efectos indeseables causados por el taxano, así como efectos secundarios causados por vehículos de administración (como solventes que hacen a los taxanos aptos para ser inyectados) usados para entregar el taxano. Tales efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, la neurotoxicidad, la hipersensibilidad, la inflamación, la irritación venosa, la flebitis, el dolor, la irritación dérmica, la neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de lo mismo. Estos efectos secundarios, sin embargo, son efectos

secundarios simplemente ejemplificantes y otros, o la combinación de efectos secundarios, asociados con taxanos puede reducirse.

En algunas modalidades, la composición de nanopartículas comprende ABRAXANE® (*Nab-paclitaxel*). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es ABRAXANE® (*Nab-paclitaxel*). ABRAXANE® es una formulación de paclitaxel estabilizada por albúmina humana USP, que puede dispersarse en una solución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado como una inyección del cloruro de sodio del 0.9% o inyección dextrosa del 5%, ABRAXANE® forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. El tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la suspensión coloidal es de aproximadamente 130 nanómetros. Ya que el HSA es libremente soluble en agua, el ABRAXANE® puede ser reconstituido en una amplia gama de concentraciones que abarcan desde diluido (0.1mg/ml paclitaxel) hasta concentrado (20mg/ml paclitaxel), incluyendo por ejemplo aproximadamente 2mg/ml hasta aproximadamente 8mg/ml, sobre 5mg/ml.

Los métodos de hacer composiciones de la nanopartícula se conocen en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen taxanos (como el paclitaxel) y albúmina (como la albúmina sérica humana) pueden prepararse bajo condiciones de fuerzas de alto esfuerzo cortante (p.ej, sonicación, homogeneización de alta presión, o similares). Estos métodos se describen en, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Números 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868; 6,537,579. 7,820,788, y también en la publicación de Patente de EE.UU. Nos. 2007/0082838, 2006/0263434 y solicitud de PCT WO08/137148.

En resumen, el taxano (como el paclitaxel) se disuelve en un solvente orgánico, y la solución puede agregarse a una solución de albúmina. La mezcla se somete a la homogeneización de alta presión. El solvente orgánico puede eliminarse luego por evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. El solvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, solventes clorinados y otros solventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el solvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/etanol (por ejemplo con una proporción de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1.

Otros componentes en las composiciones de la nanopartícula

Las nanopartículas descritas aquí pueden encontrarse en una composición que incluyen a otros agentes, excipientes o estabilizadores. Por ejemplo, para incrementar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las

nanopartículas, ciertos componentes negativamente cargados pueden agregarse. Tales componentes negativamente cargados incluyen, entre otros sales de la bilis de ácidos de la bilis que comprenden ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ursodesoxicólico ácido, ácido deshidrocólico y otros; los fosfolípidos que incluyen lecitina (yema de huevo), fosfolípidos con base que incluyen las fosfatidilcolinas siguientes: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoillinoilfosfatidilcolina, estearoillinoilfosfatidilcolina estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilarachidoilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de la soya hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Surfactantes negativamente cargados o los emulsionantes también son adecuados como aditivos, p.ej, sulfato colesteril sódico y similares.

En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración a un humano. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, animales domésticos y animales agrícolas. Hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (ver, p.ej, Patentes de EE.UU. Números 5,916,596; 6,096,331; 7,820,788). Las formulaciones y métodos siguientes son simplemente ejemplificantes y no limitativos de ninguna manera. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender soluciones líquidas (a), como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, como agua, solución salina o zumo de naranja, (b) cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada uno que contiene una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido adecuado y emulsiones adecuadas (d). Formas del comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papas, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes amortiguadores, agentes humectantes, conservantes, saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Formas de la pastilla pueden comprender el principio activo en un sabor, por lo general sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, como gelatina y glicerina, o

sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares conteniendo, además del principio activo, tales excipientes como se conocen en la técnica.

Los ejemplos de portadores adecuados, excipientes y diluyentes incluyen, entre otros, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, acacia de la goma, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metilo y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes endulzantes o saborizantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, isotónicas, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación compatible con la sangre del receptor pretendido y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizadores, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis unitaria o recipientes sellados de la multidosis, como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición (liofilizada) liofilizada que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones de inyección improvisadas y las suspensiones pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase previamente descrita. Las formulaciones inyectables son preferidas.

En algunas modalidades, la composición se formula para tener un intervalo de pH de aproximadamente 4.5 hasta aproximadamente 9.0, incluyendo por ejemplo intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5.0 hasta aproximadamente 8.0, aproximadamente 6.5 hasta aproximadamente 7.5 y aproximadamente 6.5 hasta aproximadamente 7.0. En algunas modalidades, el pH de la composición se formula a no menos que aproximadamente 6, incluyendo por ejemplo no menor que cualquier valor de 6.5, 7, o 8 (como aproximadamente 8). La composición también puede elaborarse para ser isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, como el glicerol.

Kits, medicamentos y composiciones

La invención también proporciona kits, medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria para usarlos en cualquier de los métodos descritos aquí.

Los kits de la invención incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de la nanopartícula que contienen taxano (o formas de dosificación unitaria y/o artículos fabricados) y/u otros agentes (como los agentes descritos aquí), y en algunas modalidades, comprenden además instrucciones para usarlos de acuerdo con cualquier de los métodos descritos aquí. El kit puede comprender además una descripción de selección de un paciente apto o tratamiento. Las instrucciones proporcionadas en los kits de la invención son instrucciones por lo común escritas en una etiqueta o inserto del envase (p.ej, una hoja de papel incluida en el kit), pero las instrucciones legibles por máquina (p.ej, las instrucciones portadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico) también son aceptables.

Por ejemplo, en algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana), e instrucciones b) para administrar la composición de nanopartículas para el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático (p.ej, quien ha progresado en la terapia previa). En algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana), e instrucciones b) para administrar la composición de nanopartículas para el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que ha progresado en la terapia basada en gemcitabina (p.ej, monoterapia de gemcitabina o terapia combinada de gemcitabina con gemcitabina y erlotinib, gemcitabina y capecitabina o gemcitabina y 5-FU). En algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana), b) una cantidad efectiva de otro agente e instrucciones c) para administrar la composición de nanopartículas y los otros agentes para el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático (p.ej, quien ha progresado en la terapia previa). En algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana), b) una cantidad efectiva de otro agente e instrucciones c) para administrar la composición de nanopartículas y los otros agentes para el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que ha progresado en la terapia basada en gemcitabina (p.ej. monoterapia de gemcitabina o terapia combinada de gemcitabina con gemcitabina y erlotinib, gemcitabina y capecitabina o gemcitabina

y 5-FU). En algunas modalidades, la terapia previa comprende la administración de gemcitabina ("una terapia basada en gemcitabina"). Las nanopartículas y los otros agentes pueden encontrarse en recipientes separados o en un recipiente individual. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

En algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana), b) una cantidad efectiva de un inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib), e instrucciones c) para administrar la composición de nanopartículas y el inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib) para el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente. Las nanopartículas y el inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib) se encuentran en recipientes separados o en un recipiente individual. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones donde una composición comprende nanopartículas y el inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib).

Los kits de la invención son adecuados para empacar. El empaclado adecuado incluye, entre otros, pero no limitado a, frascos, botellas, jarras, envases flexibles (p.ej, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Los kits opcionalmente pueden proporcionar componentes adicionales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud así también proporciona artículos fabricados, que incluyen frascos (como frascos sellados), botellas, jarras, envase flexible, y similares.

Las instrucciones que se relacionan con el uso de las composiciones de la nanopartícula generalmente incluyen la información en cuanto a dosis, programa de dosificación y ruta de administración para el tratamiento pretendido. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p.ej, envases multidosis) o subdosis unitarias. Por ejemplo, los kits pueden proporcionarse con suficientes dosis del taxano (tal como taxano) como se describe en la presente para proporcionar un tratamiento efectivo de un paciente durante un periodo extendido, como cualquiera de una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de taxano y composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y envasado en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias del hospital y

farmacias donde preparan las composiciones.

También se proporcionan medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria útiles para los métodos descritos aquí. En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que ha progresado en la terapia basada en gemcitabina, que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina) que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar el tratamiento con el medicamento que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático junto con otro agente en un paciente que ha progresado en la terapia basada en gemcitabina, que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático junto con otro agente en un paciente donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático junto con otro agente en un paciente donde el paciente tiene cáncer pancreático recurrente (por ejemplo, el paciente

desarrolla el cáncer pancreático después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, o 36 meses mediante el cese de una terapia basada en gemcitabina) que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático junto con otro agente en un paciente donde una terapia basada en gemcitabina se ha detenido (por ejemplo por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses) al iniciar el tratamiento con el medicamento que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana). En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático, que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana) y otro agente. En algunas modalidades, el otro agente no es gemcitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para usarlo en el tratamiento contra el cáncer pancreático, que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana) y un inhibidor VEGFR/EGFR (como vandetanib).

Los ejemplos, son pretendidos puramente como ejemplificantes de la invención y no deberían considerarse por lo tanto para limitar la invención en ninguna forma, también describen y detallan aspectos y modalidades de la invención mencionada anteriormente. Los ejemplos anteriores y la descripción detallada ofrecidos como ilustración y no como limitación. Todas las publicaciones, las solicitudes de patente y las patentes citadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia como si cada publicación individual, solicitud de patente o patente específicamente e individualmente se indicará para incorporarse como referencia. En términos particulares, todas las publicaciones citadas aquí expresamente se incorporan aquí por referencia para propósitos de la descripción y revelación de composiciones y metodologías que se pudieron usar en relación con la invención. Aunque la invención anterior se haya descrito en algunos detalles por vía de ilustración y ejemplo con objetivos de la claridad de la comprensión, será fácilmente evidente para aquellos expertos en el arte en vista de las enseñanzas de esta invención que ciertos cambios y modificaciones pueden elaborarse a la misma sin apartarse del espíritu o alcance de las

reivindicaciones anexadas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Un Ensayo de la Fase II de Nab-paclitaxel en Pacientes con Cáncer pancreático Avanzado Que Han Progresado en Terapia basada en gemcitabina

Este ejemplo demuestra que el *Nab-paclitaxel* es bien tolerado y proporcionó beneficios clínicos en pacientes que tuvieron progresos en la terapia basada en gemcitabina.

Materiales y Métodos

En la Fase II el ensayo en condiciones abiertas, los pacientes con carcinoma ductal pancreático localmente avanzado, inoperable o metastásico (ECOG PS 0-2) quienes progresaron 6 meses después de la terapia basada en gemcitabina recibieron Nab-paclitaxel en 100mg/m² intravenosamente más de 30 minutos durante 1, 8 y 15 días en un ciclo de 28 días. Los pacientes fueron de al menos 18 años de edad con una función orgánica adecuada. El contraste de CT (Tomografía Computadorizada) fue evaluada en un valor de referencia y cada 2 ciclos. El parámetro principal fue supervivencia total (OS) de 6 meses. Los parámetros secundarios de valoración son la tasa de respuesta por los criterios RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta En Tumores sólidos), supervivencia libre de progresión (PFS), seguridad y tolerabilidad y perfil de toxicidad. Los niveles CA19-9 se cuantifican en el valor de referencia y cada 2 ciclos. Se llevó a cabo la inmunohistoquímica de SPARC en especímenes de tumor con pretratamiento disponibles también es llevada a cabo.

Resultados

De 20 pacientes, 1 paciente nunca recibió la terapia de estudio y se excluyó del análisis. La edad mediana fue de 61 años, el 9 (el 47%) son hombres, el 18 (el 95%) tienen la enfermedad en la etapa IV, y el 15 (el 79%) tuvieron un ECOG PS (Estado de Desempeño) de 0-1. El OS semestral (supervivencia total) fue del 58% (95% CI 33% - 76%) y OS media fue de 7.3 meses (95%CI 2.8 - 13.3). PFS media (Supervivencia libre de progresión) fue de 1.6 meses (95% CI 1.5 - 3.4). Un paciente tiene una respuesta parcial (PR) confirmada y el 6 (el 32%) tienen la enfermedad estable (SD) como su mejor respuesta. El resto de los 12 pacientes (el 63%) tiene la enfermedad progresiva (PD) en o antes de la primera evaluación de respuesta. Cinco pacientes estuvieron vivos con un seguimiento mediano de 12.7 meses (intervalo 9.6 - 16.3), incluyendo una desviación estándar en el ciclo

15 de la terapia. Después de 2 ciclos, los niveles de CA mediano 19-9 disminuyeron en 52% en pacientes que tuvieron SD o PR, contra el 18% reducido en pacientes con PD. Los estudios correlativos con la expresión SPARC también fueron llevados a cabo. Las toxicidades no hematológicas son generalmente leves con el grado 1 o 2 de náuseas, anorexia, hipocalcemia y vómito en el 63%, el 47%, el 37% y el 26% de los pacientes respectivamente. El grado 3 o 4 neutropenia, fiebre neutropénica y anemia ocurrió en el 32% y 11% de pacientes, respectivamente. No hay ningún caso del grado 3 o 5 de neuropatía. La Tabla 1-6 proporciona datos experimentales detallados y resultados.

Tabla 1: Características del Paciente (N = 19)

	N	%
Edad (años)		
Mediana (Intervalo)		61 (24-80)
Sexo		
Mujer	10	52.6
Hombre	9	47.4
Etapas		
III	1	5.3
IV	18	94.7
Estado del Desempeño		
0	3	15.8
1	12	63.2
2	4	21.1
Otras Terapias		
Anterior quimiorradiación como adyuvante	5	26.3
Cualquier quimioterapia posterior al estudio	11	57.9
Estado al momento del informe		
Fallecido	15	78.9
Activo, en estudio	1	5.3
Vivo, fuera del estudio	3	15.8

Tabla 2: Mejor respuesta mediante criterios RECIST
(N = 19)

	N (%)	95% CI
Respuesta parcial (PR)	1 (5.3)	0.1-26
Enfermedad estable (SD)	6 (31.6)	12.6-56.6
Beneficio clínico (PR + SD)	7 (36.8)	16.3-61.6
Enfermedad progresiva (PD)	12 (63.2)	38.4-83.7

Tabla 3: Supervivencia (N = 19, Eventos = 17, Fallecimientos = 11)

Punto temporal (meses)	Supervivencia libre de progresión (95% CI)	Sobrevivencia general (95% CI)
3	31.6% (12.9 - 52.2)	73.7% (47.9-88.1)
6	15.8% (3.9 - 34.9)	57.9% (33.2-76.3)
9	5.3% (0.4 - 21.4)	47.4% (24.4-67.3)
12	5.3 (0.4 - 21.4)	36.8% (16.5-57.5)
Mediana	1.6 meses (1.5 a 3.4)	7.3 meses (2.8 a 15.8)

Tabla 4: Correlación entre CA19-9 luego de 2 ciclos y respuesta (N = 19)

	N	Núm. de puntos con > 50% disminución en CA19-9*
PR + SF	7	4 (57.1%)
PD	12	2 (16.6%)

Tabla 5: Correlación entre CA19-9 luego de 2 ciclos y supervivencia (N = 19)

	N	PFS (95% CI)	OS (95% CI)
disminución de < 50%	13	1.6 meses (9.5-1.9)	6.9 meses (1.9 - 13.3)
disminución de ≥ 50%	6	2.7 meses (1.4 - NA)	13.8 meses (2.8 - NA)
vaalor p			0.244

Tabla 6: Eventos adversos (N = 19, Ciclos = 72)

	Grado 1-2, N (%)	Grado 3-4, N (%)
Hematológica		
Neutropenia	8 (42.1)	5 (26.3)
Anemia	11 (57.9)	2 (10.5)
Trombocitopenia	1 (5.2)	0
Fiebre Neutropénica	0	2 (10.5)
Non-hematológica		
Fatiga	12 (63.1)	0
Nausea	12 (63.1)	0
Alopecia	12 (63.1)	0
Anorexia	9 (47.4)	0
Hipocalcemia	7 (36.8)	(1 (5.2)
Vómito	5 (26.3)	0
Neuropatía	3 (15.8)	0

Conclusión

Nab-paclitaxel es bien tolerado en pacientes con cáncer pancreático avanzado que tienen progresó en la terapia basada en gemcitabina. El 37% de pacientes tratados en este ensayo de fase II derivaron beneficios clínicos (respuesta parcial o estabilización de la enfermedad) y el 21% permaneció en la terapia durante al menos 6 meses sugiriendo que el *Nab-paclitaxel* tiene actividad antitumoral en esta forma. Hay una tendencia hacia CA19-9 que es un pronosticador de la ventaja clínica, PFS y OS, pero esto no alcanzó significancia estadística. Otros estudios han sugerido que la expresión SPARC se asocia con una tasa de respuesta más elevada para *Nab-paclitaxel* (Von Hoff et al., *J. Clin. Oncol.* 27 (155):4525 (2009)). La correlación de la expresión SPARC con respuesta o supervivencia está bajo examinación adicional.

Ejemplo 2. Un estudio de Fase I de dos programas diferentes de Nab-Paclitaxel con aumento de dosis de Vandetanib con Expansión en pacientes con cáncer pancreático.

Este ejemplo reporta un estudio de Fase I de dos diferentes programas de Nab-paclitaxel con dosis que aumentan el vandetanib con expansión en pacientes con cáncer pancreático. Un objetivo principal es determinar la dosis máxima tolerada (MTD) de la combinación de *Nab-paclitaxel* y vandetanib. Un objetivo secundario es evaluar la eficacia preliminar en pacientes con cáncer pancreático.

Materiales y Métodos

Los pacientes fueron aleatorios de uno a dos cohortes. Las dosis de *Nab-paclitaxel* para el Cohorte A se fijan en 100mg/m² de *Nab-paclitaxel* intravenosamente cada semana durante tres semanas en un ciclo de 28 días. Las dosis de *Nab-paclitaxel* para el Cohorte B se fijan en 260mg/m² *Nab-paclitaxel* intravenosamente en un programa de tres semanas. Se administra vandetanib a pacientes en dosis de 100 mg., 200 mg. o 300 mg. por la boca diariamente para cada cohorte. Se usó un diseño de 3+3. La expansión en la dosis máxima tolerada (MTD) a 15 pacientes fue planeada para ambos cohortes. La expansión del cohorte A fue restringida a pacientes con cáncer pancreático que fallaron con la terapia basada en gemcitabina. Dos polimorfismos nucleotídicos individuales, SPARC rs1059829 y SPARC rs3210714 fueron evaluados por el PCR-RFLP en veinticinco pacientes.

Resultados

Una indicación de la toxicidad de limitación de la dosis (DLT) fue reportada en cada concentración de dosis en el cohorte A incluyendo el grado 3 de erupciones en dos pacientes y grado 4 neutropenia en un paciente (Tabla 7). Ninguna indicación de DLTs fue registrada para pacientes en el cohorte B. El MTD es 100mg/m2 para *Nab-paclitaxel* administrado intravenosamente cada semana de tres a cuatro semanas combinadas con 300 mg. de vandetanib administrado diariamente (cohorte A). El MTD es 260mg/m2 para *Nab-paclitaxel* administrado intravenosamente cada tres semanas combinado con 300 mg. de vandetanib administrado diariamente (cohorte B). Veintinueve pacientes con el cáncer pancreático se someten al tratamiento: nueve de cohorte (aumento escalonado de la dosis), quince de cohorte un (extensión de la dosis) y cinco de cohorte B. La edad mediana de pacientes tiene 62 años. Hay dieciséis hombres y trece mujeres. El número mediano de tratamientos previos contra el Cohorte A es dos (intervalo 1-4). Veintidós pacientes con el cáncer pancreático fueron evaluados en su respuesta: seis (el 27.5%) de estos pacientes son pacientes con respuesta parcial al tratamiento (PR), diez (el 45%) mostró a la enfermedad estable (SD) y seis mostró la progresión de la enfermedad (del 27.5%). La progresión media de supervivencia libre (PFS) fue de 5.3 meses (95n CI %: 3.7-7.3) y la supervivencia total (OS) mediana fue de 8.2 meses (95% CI: 6.2 - 11.5). No se encontrón ninguna asociación estadísticamente significativa entre SNPs en SPARC y los resultados clínicos. La Tabla 7 proporciona un resumen de grado 3 y grado 4 de eventos adversos.

Tabla 7. Eventos adversos

Toxicidad de Grado 3 o 4	Cohorte A %	Cohorte B %
Neutropenia	31	48
Diarrea	13	12
Leucopenia	10	16
Salpullido acneiforme	15	8
Fatiga	10	4
Hipertensión	5	12
QTC prolongada	5	8
Trombosis	8	4
Dolor articular	5	4
Dolor muscular	5	4
Anorexia	5	0
Dispnea	5	0
Nausea	5	0

Conclusión

Ambos programas de Nab-paclitaxel con vandetanib son seguros y bien tolerados. El MTD para ambas cohortes es la dosis planeada máxima.

Aunque la invención anterior se haya descrito en algunos detalles por vía de ilustración y ejemplos para propósitos de claridad de la comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que ciertos cambios menores y modificaciones se llevarán a la práctica. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deberían interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una
5 composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, donde el paciente ha progresado en una terapia basada en gemcitabina.
2. El método según la reivindicación 1, donde la progresión se incluye dentro de un período de tiempo menor
10 que aproximadamente 12 meses.
3. Un método de tratamiento contra cáncer pancreático refractario o resistente en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que
15 comprenden taxano y albúmina.
4. Un método de tratamiento contra el cáncer pancreático recurrente en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden
20 taxano y albúmina.
5. El método según las reivindicaciones 3 o 4, donde una terapia previa se ha detenido durante al menos 6 meses al iniciar la administración al paciente, de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que
25 comprenden taxano y albúmina.

6. El método según la reivindicación 5, donde la terapia previa es una terapia basada en gemcitabina.

7. El método según las reivindicaciones 1 o 6, donde la terapia basada en gemcitabina comprende, además, erlotinib.

5 8. El método según las reivindicaciones 1 o 6, donde la terapia basada en gemcitabina es una monoterapia.

9. Un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente (a) de una cantidad efectiva de
10 una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente, donde el paciente ha progresado con la terapia basada en gemcitabina.

10. El método según la reivindicación 9, donde la
15 composición de nanopartículas y el otro agente se administra simultánea o secuencialmente.

11. El método según la reivindicación 9, donde la composición de nanopartículas y el otro agente se administra de forma concomitante.

20 12. El método según la reivindicación 9, donde el otro agente se selecciona a partir del grupo que comprende 5-fluororuracilo, erlotinib, gefitinib, marimastat, irinotecano, tipifarnib, pemetrexed, exatecano, capecitabina, raltitrexed, cetuximab, bevacizumab, bortezomib, rapamicina, vandetanib y
25 gemcitabina.

13. Un método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente, de (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden
5 taxano y albúmina y (b) una cantidad efectiva de vandetanib.

14. El método según la reivindicación 13, donde la composición de nanopartículas y vandetanib se administra simultáneamente o secuencialmente.

15 15. El método según la reivindicación 13, donde la composición de nanopartículas y vandetanib se administra de forma concomitante.

16. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde el cáncer pancreático es cáncer pancreático exócrino o cáncer pancreático endócrino.

15 17. El método según la reivindicación 16, donde el cáncer pancreático exócrino es carcinoma ductal pancreático.

18. El método cualquiera según las reivindicaciones 1-17, donde el cáncer pancreático es cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático irresectable o
20 carcinoma ductal pancreático metastásico.

19. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina se administra parenteralmente.

20 20. El método según la reivindicación 19, donde la composición que comprende nanopartículas que comprenden

taxano y albúmina se administra intravenosa o intraarterialmente.

21. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el taxano es paclitaxel.

5 22. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no mayor que aproximadamente 200 nm.

23. El método según la reivindicación 22, donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio
10 menor que aproximadamente 200 nm.

24. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde el taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina.

25. El método según cualquiera de las reivindicaciones
15 1-24, donde el paciente es humano.

26. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde los niveles de CA19-9 sérico (antígeno de carbohidrato 19-9) en el paciente, son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% en comparación con los niveles
20 de CA19-9 sérico antes del tratamiento.

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos y composiciones de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático (p.ej, terapia basada en gemcitabina) al administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina. La invención también proporciona métodos de tratamiento con terapia combinada contra el cáncer pancreático (por ejemplo, en un paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático) que comprende la administración a un paciente, de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y otro agente.

15

20

25