



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER PANCREÁTICO

54. TITULO _____

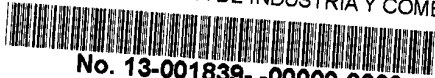
51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC

DOMICILIO _____
LOS ANGELES, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO _____
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

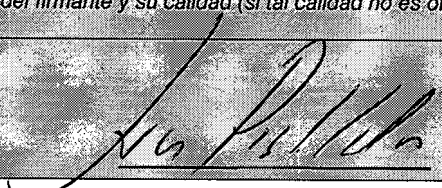


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-001839- -00000-0000 Fecha: 2013-01-04 16:21:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 132
---	---

AS. 122.922

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/037462	Fecha 20.05.2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/153010	Fecha 08.12.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODOS DE TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER PANCREÁTICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, 90025	No. TELÉFONO
CIUDAD		Los Angeles	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		CA	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		US	US
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DESAI		Neil, P.	US
2. SOON-SHIONG		Patrick	US
3.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. US		CA	Los Angeles
2. US		CA	Los Angeles
3.			
DIRECCIÓN		11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, 90025	
		149 South Barrington Avenue, #311, 90049	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. US		US	61/377,035
2. US		US	61/446,932
3. US		US	61/351,846
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2010.08.25
			2011.02.25
			2010.06.04

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento. Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐ Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-82269-2, 119849, 12-38382, 12-81351 Fecha: 04.01.2013		
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
				
17	ANEXOS			
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 4-117 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 26 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 122-125 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. </td> <td style="vertical-align: top;"> Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar: 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10. </td> </tr> </table>			Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 4-117 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 26 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 122-125 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar: 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 4-117 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 26 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 122-125 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar: 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.			

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 December 2011 (08.12.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/153010 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 31/337 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(74) Agents: ACKERMAN, Lily et al.; Morrison & Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2011/037462

(22) International Filing Date:

20 May 2011 (20.05.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/351,846 4 June 2010 (04.06.2010) US
61/377,035 25 August 2010 (25.08.2010) US
61/446,932 25 February 2011 (25.02.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
ABRAXIS BIOSCIENCES, LLC [US/US]; 11755
Wilshire Boulevard, Suite 2000, Los Angeles, CA 90025
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DESAI, Neil, P.
[US/US]; 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000, Los Angeles, CA 90025 (US). SOON-SHIONG, Patrick
[US/US]; 149 South Barrington Avenue, #311, Los Angeles, CA 90049 (US).

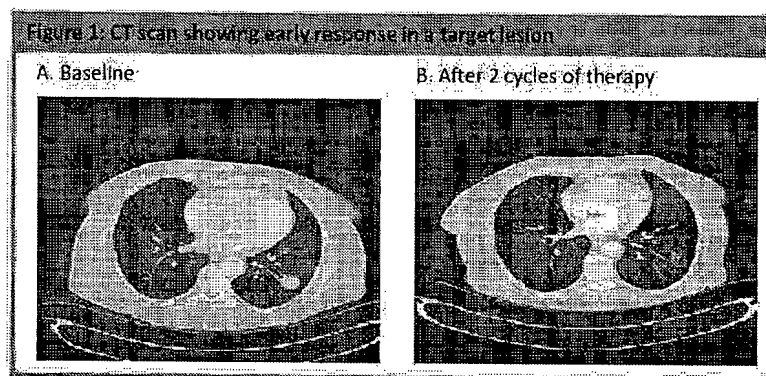
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHODS OF TREATMENT OF PANCREATIC CANCER



(57) Abstract: The present invention provides methods and compositions for treating pancreatic cancer in an individual who has been previously treated for pancreatic cancer (e.g., gemcitabine-based therapy) by administering a composition comprising nanoparticles that comprise a taxane and an albumin. The invention also provides combination therapy methods of treating pancreatic cancer (for example, in an individual who has been previously treated for pancreatic cancer) comprising administering to an individual an effective amount of a composition comprising nanoparticles that comprise a taxane and an albumin and another agent.

WO 2011/153010 A1

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 INVENCION

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 INVENCION

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 dispuestos a la resección. Ver Nieto et al, *The Oncologist*, 13:562-576 (2008).

El tratamiento de primera línea como norma de tratamiento contra el cáncer pancreático es gemcitabina (p.ej, GEMZAR®), que es aprobado 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), gemcitabina se muestra para 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 de la ventaja clínicas. Sin embargo, aunque gemcitabina se haya hecho una terapia paliativa convencional para tratar contra el cáncer pancreático ya que su aprobación en 1996, hubo poca mejora del 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 el 5%, notablemente disminuya que tasas de supervivencia para otros cánceres. Ver Sociedad del cáncer americana, Vigilancia e Investigación de la Política de salud (2009).

Múltiples estudios se han llevado a cabo, pero han dejado de identificar un régimen terapéutico mejorado para tratar contra gemcitabina de combinando del cáncer pancreático con un segundo agente. La única excepción a las tentativas sin buen término de identificar el régimen de la terapia combinada efectivo es la combinación de gemcitabina y erlotinib (p.ej, 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 progresión mediana 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 supervivencia libre (0.4 y 0.3 meses, respectivamente), la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos aprobó la combinación gemcitabine/erlotinib en 2005. A pesar de su aprobación, la combinación gemcitabine/erlotinib no ha sido ampliamente usada como unas normas asistenciales para tratar contra el cáncer pancreático debido a efectos secundarios asociados con la combinación gemcitabine/erlotinib y la mejora mínima en la supervivencia sobre la monoterapia de gemcitabina. Ver Nieto et al., *The Oncologist*, 13:562-576 (2008).

Hasta ahora, ningunos lineamientos convencionales para el tratamiento de la segunda línea contra el cáncer pancreático se han establecido. Los datos que apoyan el uso de la terapia de segunda línea comparado con los mejores cuidados paliativos carecen. Se beneficia de la terapia de segunda línea parece ser modesto, en el coste de la toxicidad del fármaco. Almhanna et al., 2008, *Oncología*, volumen 22, núm. 10.

Taxanos se han investigado como un tratamiento de la segunda línea en el resistente a gemcitabina pacientes con cáncer pancreático. En un pequeño

estudio, el tratamiento paclitaxel semanal en 18 pacientes con la 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 al usar una combinación del docetaxelo y gefitinib, la supervivencia total mediana es de aproximadamente 12 semanas. 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 de 15 pacientes, la combinación del docetaxelo con mitomicina e irinotecano no produjo ninguna respuesta y la supervivencia total mediana es 24 semanas. Las ventajas clínicas no se incluyen en un informe en ninguno de estos estudios. Almhanna et al., *Oncología*, 22:10 (2008).

Albúmina unió paclitaxel (p.ej, ABRAXANE) combinado con gemcitabina se encuentra bien tolerado 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) Abstracto; Von Hoff et al., *J. de Oncología Clínica* 27 (15) (el 20 de mayo Suplemento), núm. 4525 (2009) Abstracto; y Kim et al., *Proc. Amer. Cáncer de la asociación Res.*, 46, núm. 1440 (2005) Abstracto..

Las descripciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas referidas a aquí por este medio se incorporan aquí 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) administrando 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 se ha tratado previamente para el 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 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 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 menor a describa a 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 son inadecuados para continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a la falla respondiendo y/o debido a la toxicidad), pacientes que tienen la enfermedad pancreática recurrente después de la terapia previa, pacientes que son con falta de sensibilidad a la respuesta a la terapia previa, pacientes que muestran un nivel deseable menor de sensibilidad y/o pacientes que muestran la sensibilidad potenciada. Los métodos descritos aquí incluyen todas las terapias de la segunda línea para tratar contra 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 contra 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) administrando 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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más que sobre 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* (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 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 sobre 200nm (tal como menos que sobre 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 taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal como menos que sobre 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 que una cantidad efectiva de *Agarra-paclitaxel*, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo).

En algunas modalidades, la composición se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la composición se administra intraarterialmente. 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 administrado con la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% (tal como al menos sobre cualquier 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 que un paciente que tiene localmente avanzado, unresectable, o carcinoma ductal pancreático 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 tres de cuatro semanas.

También proporcionado son métodos de la terapia combinada para tratar contra 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 (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 iniciación de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano es el docetaxelo. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más 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 modalidades de cualquiera de lo anterior terapia combinada relacionada con, el otro agente no es gemcitabina. En algunas modalidades, el otro agente no es 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 del erizo (un inhibidor del erizo).

En algunas modalidades de modalidades de cualquiera de lo anterior terapia combinada relacionada con, el otro agente es un agente del antimetabolito, unos inhibidores de la tirosina cinasa (p.ej, un inhibidor de EGFR), un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz, un inhibidor de la topoisomerasa, un inhibidor proteasome, unos 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 (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 (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 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 (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 para el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente se ha tratado previamente para el cáncer pancreático. En algún emobodiments el paciente ha fallado la terapia basada en gemcitabina.

Los cánceres pancreáticos que pueden someterse a tratamiento con métodos descritos aquí incluyen, entre otras cosas, cánceres pancreáticos exócrinos y cánceres pancreáticos endócrinos. Los cánceres pancreáticos exócrinos incluyen, entre otras cosas, adenocarcinomas, carcinomas celulares acinares, adenosquamous carcinomas, carcinomas coloides, no diferenciaron carcinomas con células gigantes parecidas a un osteoclasto, hepatoid

carcinomas, neoplasmas papilares y mucínicos intraductales, neoplasmas cystic mucínicos, pancreatoblastomas, cystadenomas seroso, carcinomas de la célula del anillo de sello, sólido y tumores pseudopapillary, carcinomas ductales pancreáticos, y no diferenciaron carcinomas. En algunas modalidades, el cáncer pancreático exócrino es carcinoma ductal pancreático.

Los cánceres pancreáticos endócrinos incluyen, entre otras cosas, insulinomas y glucagonomas.

En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cualquier de temprano el cáncer pancreático de la etapa, cáncer pancreático no metastásico, el cáncer pancreático primario, resected cáncer pancreático, cáncer pancreático avanzado, localmente avanzó el cáncer pancreático, el cáncer pancreático metastásico, cáncer pancreático irresectable, cáncer pancreático en la remisión, cáncer pancreático recurrente, cáncer pancreático en un adyuvante ponerse, o cáncer pancreático en un neoadyuvante ponerse. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es el cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático irresectable 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 aquí pueden usarse para cualquiera o más de los objetivos que siguen: alivio de uno o más síntomas de cáncer pancreático, retraso de progresión de cáncer pancreático, encogimiento de tamaño de tumor del cáncer pancreático, interrupción (como destrucción) estroma del cáncer pancreático, inhibición de crecimiento de tumor del cáncer pancreático, prolongación de supervivencia total, prolongación de supervivencia libre de enfermedad, prolongación de período de tiempo a progresión de la enfermedad del cáncer pancreático, prevención o retraso de metástasis de tumor del cáncer pancreático, reducir (como eradiating) metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente, reducir incidencia o carga de metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente, prevenir recidiva de cáncer pancreático y/o mejorar ventaja clínica de cáncer pancreático.

También proporcionado están composiciones (como composiciones farmacéuticas), medicamento, kits y dosis unitarias útiles para métodos descritos aquí.

Se proporcionan aquí los métodos 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 paciente ha progresado en una 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.

Se proporcionan aquí los 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 la monoterapia.

Se proporcionan aquí los 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 la monoterapia.

Se proporcionan aquí los métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente (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 aquí los métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente (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 administran de forma concomitante.

En cualquiera de las modalidades descritas aquí, el cáncer pancreático es el cáncer pancreático exócrino o el cáncer pancreático endócrino. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, el cáncer pancreático exócrino es carcinoma ductal pancreático. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, el cáncer pancreático es el cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático irreseccable o carcinoma ductal pancreático metastásico. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina se administra parenteralmente. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina se administra intravenosamente o intraarterialmente. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, taxano es paclitaxel. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no mayor que aproximadamente 200 nm. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio menor que aproximadamente 200 nm. En cualquiera de las modalidades descritas aquí, 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 aquí pueden combinarse para formar otras modalidades de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra respuesta temprana en una lesión objetivo del nivel basal y después de 2 ciclos de terapia con 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 que los tratamientos con *Nab-paclitaxel* por 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 o una monoterapia o una terapia combinada.

En un ensayo de la fase II en una población de pacientes con localmente avanzado, el unresectable o carcinoma ductal pancreático metastásico quien progresó en la terapia basada en gemcitabina, que tenemos descubrió que albúmina estabilizó la formulación de la nanopartícula de paclitaxel, a saber, *Nab-paclitaxel*, proporcionó la ventaja clínica (respuesta parcial o estabilización de enfermedad) en aproximadamente el 37% de pacientes trató, y aproximadamente el 21% de pacientes permaneció en la terapia durante al menos 6 meses. Los niveles de CA19-9 sérico también son descubrió para disminuir en aproximadamente el 52% en pacientes que tienen la enfermedad estable o

respuesta parcial en comparación con la disminución aproximadamente del 18% en pacientes con la 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 para 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 (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 para 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 (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 para el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente no se ha tratado previamente para el cáncer pancreático.

También proporcionado están composiciones (como composiciones farmacéuticas), medicamento, kits y dosis unitarias útiles para los métodos descritos aquí.

Definiciones

Como se utiliza aquí, "tratamiento" o "tratamiento" son un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos Para propósitos de esta invención, beneficiosos o deseados incluyen, entre otras cosas, uno o más de lo siguiente: alivio de uno o más síntomas que resultan a partir de la enfermedad, disminuyendo el grado de la enfermedad, estabilizando la enfermedad (*p.ej.*, impidiendo o retardando el empeoramiento de la enfermedad), prevención o retraso de la diseminación (*p.ej.*, metástasis) de la enfermedad, prevención o retraso de la recidiva de la enfermedad, retraso o disminución de la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de enfermedad, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más otros medicamentos requeridos tratar

la enfermedad, retardar la progresión de la enfermedad, aumentar o mejoramiento de la calidad de vida, aumento de peso cada vez mayor y/o prolongación de supervivencia. También abarcado por "el tratamiento" es 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 otras cosas, humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate.

"La terapia previa" usada aquí 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) terapéuticos 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 éstos factor (es) de riesgo.

"El adyuvante ponerse" se refiere a ponerse clínico donde un paciente tiene un historial de cáncer pancreático, y generalmente (pero no necesariamente) sido sensible 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 del desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o la administración en el "adyuvante ponerse" se refieren a un modo subsecuente del tratamiento. El nivel de riesgo (p.ej, cuando un paciente en el adyuvante ponerse se considera como "de alto riesgo" o "de bajo riesgo") depende mediante varios factores, el más por lo general el grado de la enfermedad cuando primero sometido a tratamiento.

"El neoadyuvante ponerse" se refiere a ponerse clínico donde el método se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.

Como se utiliza aquí, "retardando" el desarrollo de medios del cáncer

pancreático de deferir, dificulte, reduzca, retarde, establezca y/o posponga el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de tiempos diversos, según el historial de la enfermedad y/o paciente que se somete a 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 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 por lo común 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 (CT Exploran, p.ej. CT espirales helicoidales exploran), el ultrasonido endoscópico (EUS), cholangiopancreatography retrógrado endoscópico (ERCP), laparoscopia o biopsia (p.ej, percutaneous biopsia de la aguja o aspiración de la aguja fina). El desarrollo también puede referirse a la progresión del cáncer pancreático que puede ser inicialmente no detectable e incluye la recidiva.

Como se utiliza aquí, por "la terapia combinada" se supone 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 del 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" usada aquí se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente a tratar un trastorno especificado, afección o enfermedad tales que mejoran, palian, disminuyen, y/o retraso uno o más de sus síntomas. En la referencia al cáncer pancreático, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para hacer que tumor encoja y/o disminuya la tasa de crecimiento de 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 recidiva. Una cantidad efectiva puede administrarse en uno o más administraciones. En 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) la inhibición, el retraso, lento hasta cierto punto y preferentemente finalizan la infiltración de la célula de cáncer pancreático en órganos periféricos; (iv) inhibición (es decir, lento hasta cierto punto y preferentemente finalizan) la metástasis tumoral; (v) crecimiento de tumor de inhibición; (vi) previenen o retardan la ocurrencia y/o la recidiva de tumor; (vii) alivian hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer pancreático; y/o (viii) interrupción (como destrucción) estroma del cáncer pancreático.

El término "administración simultánea," como se utiliza aquí, significa que una primera terapia y segunda terapia en una terapia combinada se administran con una separación del período de tiempo de no más que aproximadamente 15 minutos, tal como no más que sobre cualquier 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 a ambos una primera y segunda terapia) o en composiciones separadas (*p.ej.*, una primera terapia en una composición y una segunda terapia se contienen en otra composición).

Como se utiliza aquí, el término "secuencial de administración" significa que la primera terapia y segunda terapia en una terapia combinada se administran con una separación del período de tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más que sobre 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 se contienen en composiciones separadas, que pueden contenerse en los envases iguales o diferentes o kits.

Como se utiliza aquí, el término "concomitante de administración" significa que la administración de la primera terapia y esa de una segunda terapia en un traslape de la terapia combinada entre sí.

Como se utiliza aquí, por "el farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se supone un material que no es biológicamente u otra cosa indeseable, *p.ej.*, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar cualquier efecto biológico indeseable significativo o interactuar en una manera deletérea con cualquier de los

otros componentes de la composición donde se contiene. Los portadores farmacéuticamente aceptables o los excipientes han cumplido preferentemente los patrones requeridos de pruebas toxicológicas y que elaboran y/o se incluyen en la Guía del Ingrediente Inactiva preparada por el E.U. la Administración de Alimentos y Fármacos.

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

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro aquí incluye (y describe) las variaciones que conciernen a lo que valora o parámetro 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 "a", "o", e incluir referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa.

Donde los aspectos o las modalidades de la invención se describen en términos de grupo de Markush u otra agrupación de alternativas, la presente invención abarca no sólo el grupo completo enumerado en conjunto, pero cada miembro del grupo individualmente y todos los posibles subgrupos del grupo principal, pero también el grupo principal ausente uno o más de los miembros del grupo. La presente invención también preve la exclusión explícita del uno o más de cualquier de los miembros del grupo en 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 para 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 a a) individual 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 para el cáncer pancreático.

Se entiende que la referencia a y la descripción de métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático menor a son ejemplificantes y que esta descripción aplica igualmente a e incluye métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático al usar la terapia combinada. Adicionalmente, aunque la descripción menor a describa a 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 son inadecuados para continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a la falla respondiendo y/o debido a la toxicidad), pacientes que tienen la enfermedad pancreática recurrente después de la terapia previa, pacientes que son con falta de sensibilidad a la respuesta a la terapia previa, pacientes que muestran un nivel deseable menor de sensibilidad y/o pacientes que muestran la sensibilidad potenciada. Como se utiliza aquí, la sensibilidad puede determinarse mediante niveles de CA19-9, RECIST, CT exploran, biopsia, inmunohistoquímica y lo similar. Los métodos descritos aquí incluyen todas las terapias de la segunda línea para tratar contra 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 contra 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 la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente es resistente o refractario a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente es inadecuado para continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a la falla respondiendo y/o debido a la toxicidad). En algunas modalidades, el paciente ha dejado de responder a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente es con falta de sensibilidad a la respuesta a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente es parcialmente sensible a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad. En algunas modalidades, el paciente muestra la sensibilidad potenciada. 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 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 tiene detenido (por ejemplo para 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 tiene detenido al firmar con las iniciales los métodos de la presente invención.

En algunas modalidades, el método comprende además una etapa de pacientes que seleccionan 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: el a) que determina si el paciente ha progresado en la terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), y b) que administra 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: el a) que selecciona el paciente que no es sensible a la terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina), y b) que administra 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 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 sobre la base de la falta de sensibilidad a la respuesta a 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: el

a) que determina si el paciente es adecuado para el tratamiento continuado con la terapia previa (por ejemplo debido a la carencia de sensibilidad y/o toxicidad); y el b) que administra 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 basado en la determinación que el paciente es inadecuado para el tratamiento continuado con la terapia previa (por ejemplo debido a la carencia de sensibilidad y/o toxicidad). Un paciente también puede ser inadecuado para el tratamiento continuado con la terapia previa si el paciente muestra una sensibilidad menor 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: el a) que determina si el paciente es resistente o refractario a la terapia previa (como la terapia basada en gemcitabina); y el b) que administra 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 la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y taxano al paciente, donde el paciente se selecciona basado en la determinación 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 del erizo (un inhibidor del erizo).

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 composición de nanopartículas de taxano de administración junto con el uno o más del mismo agente (s) usado en la terapia previa. En algunas modalidades, el método descrito aquí comprende la composición de nanopartículas de taxano de administración 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 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 iniciación de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más que sobre 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 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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más que sobre 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 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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más que sobre 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 taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más que sobre 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 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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. En algunas modalidades, el método

no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más que sobre 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 taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina, y donde una terapia previa tiene 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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, albúmina es la 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 más que sobre 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 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 sobre 200nm (tal como menos que sobre 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 taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 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 *Agarra-paclitaxel*, donde el paciente ha progresado en la terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo). 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 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 la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal como menos que sobre 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 taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 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 que una cantidad efectiva de *Agarra-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 gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo). 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 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 la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal como menos que sobre 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 taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 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 que una cantidad efectiva de *Agarra-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 gemcitabina de administración. En algunas

modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo). 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 taxano se recubre con albúmina, y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad 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 la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal como menos que sobre 200nm), donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad 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 taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm), donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad 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 la sensibilidad 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 que una cantidad efectiva de *Agarra-paclitaxel*, donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad a una terapia previa (como una terapia basada en gemcitabina). En algunas modalidades, el método no comprende gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo). 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 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 la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal como menos que sobre 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 taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 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 *Agarra-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 gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo). 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 taxano se recubre con albúmina, y donde una terapia previa (como 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 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

la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal tan menos que sobre 200nm), donde una terapia previa (como 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 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 taxano se recubre con albúmina, donde el tamaño promedio de la partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que sobre 200nm (tal tan menos que aproximadamente 200 nm), donde una terapia previa (como 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 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) tiene 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 que una cantidad efectiva de *Agarra-paclitaxel*, donde una terapia previa (como 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 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 gemcitabina de administración. En algunas modalidades, el método comprende gemcitabina de administración 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 del erizo (un inhibidor del erizo). 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 sobre 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 localmente avanzado, unresectable, o carcinoma ductal pancreático 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 tres de cuatro semanas.

En algunas modalidades, el cáncer pancreático es el cáncer pancreático exócrino o el cáncer pancreático endócrino. El cáncer pancreático exócrino incluye, entre otras cosas, adenocarcinomas, carcinomas celulares acinares, adenosquamous carcinomas, carcinomas coloides, no diferenciaron carcinomas con células gigantes parecidas a un osteoclasto, hepatoid carcinomas, neoplasmas papilares y mucínicos intraductales, neoplasmas cystic mucínicos, pancreatoblastomas, cystadenomas seroso, carcinomas de la célula del anillo de sello, sólido y tumores pseudopapillary, carcinomas ductales pancreáticos, y no

diferenciaron carcinomas. 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 temprano el cáncer pancreático de la etapa, el cáncer pancreático no metastásico, cáncer pancreático primario, avanzó el cáncer pancreático, el cáncer pancreático localmente avanzado, el cáncer pancreático metastásico, cáncer pancreático irresectable, cáncer pancreático en la remisión o cáncer pancreático recurrente. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es el cáncer pancreático localmente avanzado, cáncer pancreático irresectable 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 resectable (es decir, tumores que se confinan a una porción del páncreas o se han extendido sólo más allá de él que permite la eliminación quirúrgica completa), o localmente avanzado (unresectable) (es decir. Tumores localizados pueden ser unresectable debido a impacto del vaso local o invasión por tumor). En algunas modalidades, el cáncer pancreático es, según el Comité Conjunto americano de Cáncer (AJCC) TNM clasificaciones, tumor de la 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 tumor de IA (tumor se confina al páncreas y es menor que 2 cm en el tamaño, y no se ha extendido a nódulos linfáticos cercanos o sitios distintos), una etapa tumor de IB (tumor se confina al páncreas y es mayor que 2 cm en el tamaño, y no se ha extendido a nódulos linfáticos cercanos o sitios distantes), una etapa tumor de IIA (tumor crece fuera del páncreas, pero no en los vasos sanguíneos espacuosos, y no se ha extendido a nódulos linfáticos cercanos o sitios distantes), etapa IIB (tumor o se confina al páncreas o creciendo fuera del páncreas, pero no en vasos sanguíneos cercanos espacuosos o nervios principales, y se ha extendido a nódulos linfáticos cercanos, pero no sitios distantes), la etapa III (tumor crece fuera del páncreas en los vasos sanguíneos cercanos espacuosos 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 poderse usar 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, situada 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 al menos sobre 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), peutz-jeghers síndrome 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 la diabetes del inicio adulto. En algunas modalidades, el paciente es un hombre. En algunas modalidades, el paciente es una mujer. En algunas modalidades, el paciente tiene temprano la etapa del cáncer pancreático, cáncer pancreático no metastásico, el cáncer pancreático primario, resected cáncer pancreático, cáncer pancreático avanzado, localmente avanzó el cáncer pancreático, el cáncer pancreático metastásico, cáncer pancreático irresectable, cáncer pancreático en la remisión o cáncer pancreático recurrente. En algunas modalidades, el paciente tiene la Etapa 0, IA, IB, IIA, IIB, III, o IV cáncer pancreático según AJCC (Comisión Conjunta americana de Cáncer) criterios de estadiaje de TNM. 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 no bedbound), o 4 (bedbound). En algunas modalidades, el paciente tiene una lesión individual en la

presentación. En algunas modalidades, el paciente tiene múltiples lesiones en la 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 un temprano la etapa 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 genéticamente u otra cosa se predispone (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, el surco, la dieta, el historial de cáncer pancreático anterior, la presencia del síndrome del cáncer pancreático hereditario (p.ej, mutación de BRCA2, múltiple melanoma del 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 para el cáncer pancreático incluyen, p.ej, aquellos que tienen a al menos 2 parientes de primer grado que han experimentado el cáncer pancreático sin la acumulación de otros cánceres o enfermedades familiares y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de genético o 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 un adyuvante ponerse. En algunas modalidades, el método se lleva a la práctica en un neoadyuvante ponerse, 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 de 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 sobre

cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) proliferación celular se inhibe. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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%) la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, un método de inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, un método de inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, un método de inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos se proporciona. En algunas

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

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 la sensibilidad a una 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%) la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, un método de inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, un método de inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 tiene 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, un método de inhibir la metástasis a uno o más nódulos linfáticos se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir (como el eradiating) la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir (como el eradiating) la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir (como el eradiating) la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir (como el eradiating) la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 la sensibilidad a una 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%) la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. 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%) la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir (como el eradiating) la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 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 cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se reduce. En algunas

modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir (como el eradiating) la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 tiene 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia

o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 la sensibilidad a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia o la carga de la metástasis de tumor del cáncer pancreático preexistente (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 tiene 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 la sensibilidad a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 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 sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 tiene 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, el tamaño tumoral se reduce 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de prolongar el período de tiempo a 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 a la progresión de la enfermedad por el 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 a la progresión de la enfermedad por el 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 el 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, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades,

taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 destruido en 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 destruido en 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 destruido en 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 la sensibilidad a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruido en 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 de 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 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 destruido en 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el paciente tiene no - cáncer pancreático metastásico. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer pancreático primario.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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 tiene 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, el estroma del cáncer pancreático se interrumpe o destruido en 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%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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 las uno o más ventajas clínicas de un paciente que tienen el 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. Las ventajas clínicas incluyen, entre otras cosas, la calidad de vida mejorada/mejor, el control de síntoma mejorado/mejor del cáncer pancreático y el aumento de peso aumentado. En algunas modalidades, el paciente ha mejorado la calidad de vida, mejoró el control de síntoma y el aumento de peso aumentado. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, sobre 100mg/m²). En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, sobre 100mg/m²) y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, sobre 100mg/m²) y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, sobre 100mg/m²) y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, sobre 100mg/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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo, sobre 100mg/m²) y 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 iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, sobre 260mg/m²). En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, sobre 260mg/m²) y donde el paciente es resistente o refractario a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, sobre 260mg/m²), y donde el paciente ha dejado de responder a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, sobre 260mg/m²), y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, sobre 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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis que abarca de aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² (por ejemplo, sobre 260mg/m²) y 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 iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m². En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de 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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de 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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m² y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de 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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 150mg/m² y 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 iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m². En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra 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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra 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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m² y donde el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad a una terapia basada en gemcitabina. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra 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, ABRAXANE® 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 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 ABRAXANE® se administra una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 260mg/m² y 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 iniciar la administración de la cantidad efectiva de la composición que comprende ABRAXANE® al paciente. En algunas modalidades, ABRAXANE® 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.

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 de aliviar uno de más síntomas en un paciente que tiene cáncer pancreático, que comprende la administración al paciente: el 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 combinada

Los métodos de 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 para el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente se ha tratado previamente para el cáncer pancreático.

Los métodos de 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 (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 iniciación de la terapia previa). En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. 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 sobre 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades,

la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es el *Agarrar-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 (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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. 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 sobre 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es el *Agarrar-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 (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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. 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 sobre 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Agarrar-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 (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 la sensibilidad a una terapia previa. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. 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 sobre 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Agarrar-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 (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 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 situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. 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 sobre 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Agarrar-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 (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 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 otro agente al paciente. En algunas modalidades, la terapia previa es la terapia basada en gemcitabina, la terapia situada en erlotinib o la terapia 5-FU-based. 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 sobre 200nm (tal como menos que aproximadamente 200 nm). En algunas modalidades, la composición comprende *Nab-paclitaxel* (ABRAXANE®). En algunas modalidades, la composición es *el Agarrar-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 invención 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 sobre cualquiera 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 el platino (como carboplatino o cisplatino). En algunas modalidades, el método no comprende la administración de un inhibidor de la vía de señalización del erizo (un inhibidor del erizo).

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

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 EFUDR), 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, TOMUDR®), 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) seleccionado del grupo que comprende 5-fluorouracilo (p.ej, Zactima™ o EFUDR), 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, TOMUDEX®), cetuximab (ERBITUX®), bevacizumab (p.ej, AVASTIN®), bortezomib (p.ej, VELCADE®), rapamicina o gemcitabina.

En algunas modalidades, el otro agente quimioterapéutico es un agente del 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, Zactima™ 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 (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, 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 (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 (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 (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 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 agente del 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 otras cosas, 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 (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 (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 (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 (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 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 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 otras cosas, 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 (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 (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 (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 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 (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 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 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 otras cosas, 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 (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 (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 (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 (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 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 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 otras cosas, 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 (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 (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 (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 (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 el platino. Los agentes basados en el platino adecuados incluyen, entre otras cosas 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 (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 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 (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 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 (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 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 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 (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 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 agente basado en el 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 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, el otro agente quimioterapéutico es un anticuerpo terapéutico. Los anticuerpos terapéuticos adecuados incluyen, entre otras cosas, 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 (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 (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 (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 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 (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 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 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 otras cosas, 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 (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 (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 (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 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 (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 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 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 del erizo (un inhibidor del erizo). Los inhibidores del erizo adecuados incluyen, entre otras cosas, vismodegib y cyclopamide. 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 (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de

un inhibidor del erizo, 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 del erizo es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor del erizo es cyclopamide.

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 (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor del erizo, 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 del erizo es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor del erizo es cyclopamide.

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 (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor del erizo, 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 del erizo es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor del erizo es cyclopamide.

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 (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un inhibidor del erizo, 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 del erizo 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 del erizo es vismodegib. En algunas modalidades, el inhibidor del erizo es cyclopamide.

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 (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 (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 (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 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 (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 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 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 (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 (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 (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 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 macróido 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 (a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de un macróido, 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 macróido 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 macróido es la rapamicina.

Los otros agentes describieron aquí pueden estar los propios agentes, sales farmacéuticamente aceptables ésteres de lo mismo, y farmacéuticamente aceptables de lo mismo, así como estereoisómeros, enantiómeros, mezclas racémicas, y lo similar. El otro agente o los agentes como se describe pueden administrarse así como una composición farmacéutica que contiene al agente (s), donde la composición farmacéutica comprende un vehículo del portador farmacéuticamente aceptable, o lo 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) pertenecen 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 a a) individual 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 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 tiene detenido (por ejemplo para 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 (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 (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 (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 (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 (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 de no mayor que sobre 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 (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 de no mayor que sobre 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 (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) que intravenosamente administra al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) que oralmente administra 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 (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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) que oralmente administra 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 (a) una cantidad efectiva de ABRAXANE y (b) una cantidad efectiva de vandetanib; donde ABRAXANE® se administra (por ejemplo cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas) en una dosis que abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo sobre 100mg/m²) y donde vandetanib se administra 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) que intravenosamente administra al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE y (b) que oralmente administra al paciente una cantidad efectiva de vandetanib; donde ABRAXANE® se administra (por ejemplo cada semana o cada semana para tres de cuatro semanas) en una dosis que

abarca de aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² (por ejemplo sobre 100mg/m²) y donde vandetanib se administra 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 (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 vandetanib se administra 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) que intravenosamente administra al paciente una cantidad efectiva de ABRAXANE® y (b) que oralmente administra 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 vandetanib se administra 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 para cáncer pancreático y pacientes que no se han tratado previamente para el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente no se ha sometido a tratamiento previamente para el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el paciente

previamente ha sometido a tratamiento para 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 es inadecuado para continuar con la terapia previa (por ejemplo debido a la falla respondiendo 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 es con falta de sensibilidad a la respuesta a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente muestra un nivel deseable menor de la sensibilidad a la terapia previa. En algunas modalidades, el paciente muestra la sensibilidad potenciada a la terapia previa.

También proporcionado son composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden taxano y albúmina (como la albúmina sérica humana) para usarlo en cualquier de los métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático descrito aquí.

Se entiende que cualquier de los métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático descrito aquí (tal sección como mayor que "Métodos de tratamiento contra el cáncer pancreático") aplica a e incluye la descripción de terapias combinadas. En algunas modalidades, una cantidad inferior de cada compuesto farmacéuticamente activo se usa como parte de una terapia combinada comparado 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 posológica 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 lo anterior, 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 lo anterior, el método de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que lo necesita comprende la administración al paciente (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 el tratamiento contra anterior de cáncer pancreático.

En algunas modalidades del método de cualquiera de lo anterior, 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 irreseccionable o carcinoma ductal pancreático metastásico.

En algunas modalidades del método de cualquiera de lo anterior, 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 intraarterialmente.

En algunas modalidades del método de cualquiera de lo anterior, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de 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, taxano en las nanopartículas se recubre con albúmina.

En algunas modalidades del método de cualquiera de lo anterior, el paciente es humano.

En algunas modalidades del método de cualquiera de lo anterior, 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 de 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 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 respuesta completa en el paciente. En algunas modalidades, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado 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 administrado por sí solo) es suficiente para producir una tasa de respuesta total de más que sobre 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. Respuestas de un paciente al tratamiento de los métodos descritos aquí pueden determinarse, por ejemplo, basado en 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 administrado a lo largo) es suficiente para producir ventajas clínicas de

más que sobre 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 de tumor por al menos sobre 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. Métodos convencionales poderse usar para cuantificar la magnitud de este efecto, como ensayos in vitro con enzima purificada, ensayos basados en la célula, modelos experimentales en animal o pruebas humanas.

En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición es menor el 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 tolerado 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 siguiente la misma posología. En algunas modalidades, la cantidad de la composición es más que sobre 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 que siguen: sobre 0.1mg hasta aproximadamente 500 mg., sobre 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 aproximado 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 es diluyen (sobre 0.1mg/ml) o concentrado (sobre 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, sobre 2mg/ml hasta aproximadamente 8mg/ml, aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6mg/ml, o sobre 5mg/ml. En algunas modalidades, la concentración de taxano (p.ej, paclitaxel) es al menos sobre cualquier 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 cosas, al menos sobre 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 menor 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 sobre 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 que siguen: 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, sobre 120mg/m², sobre 130mg/m², o sobre 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 aspectos de cualquiera de lo anterior, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición incluye al menos sobre cualquier 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 menor 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 sobre cualquier de 2mg/kg, 2.5mg/kg, 2.7mg/kg, 5mg/kg, 6.5mg/kg, 7.5mg/kg, o 10mg/kg administrado durante días 1, 8, y 15 en un ciclo de 28 días. En algunas modalidades, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición es de aproximadamente 2.7mg/kg administrado durante días 1, 8, y 15 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 cosas, diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, cada semana sin el brote, tres de cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, o dos de tres semanas. En algunas modalidades, la composición se administra sobre tan 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 sobre cualquier de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7x (es decir, diariamente) una semana. En algunas modalidades, los intervalos entre cada administración son menor que sobre cualquier 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 sobre 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 brote en la pauta posológica. 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, taxano (p.ej, paclitaxel) se administra por el 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, sobre 0.25mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m², sobre 0.25mg/m² hasta aproximadamente 75mg/m², tal como sobre 0.25mg/m² hasta aproximadamente 25mg/m², o sobre 25mg/m² hasta aproximadamente 50mg/m².

En algunas modalidades, taxano (p.ej, paclitaxel) se administra durante días 1, 8, y 15 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, taxano (p.ej, paclitaxel) se administra intravenosamente más de 30 minutos durante días 1, 8, y 15 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, taxano es paclitaxel.

La administración de la composición puede extenderse durante un largo periodo del período de tiempo, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas modalidades, la composición se administra por el período de al menos sobre 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) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400mg/m² al ser proporcionado 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.

Otras pautas posológicas ejemplificantes para la administración de la composición de nanopartículas (p.ej, paclitaxel/albumin composición de la nanopartícula) incluyen, entre otras cosas, 100mg/m², cada semana, sin el brote; 75mg/m² cada semana, 3 de 4 semanas; 100mg/m², cada semana, 3 de 4 semanas; 125mg/m², cada semana, 3 de 4 semanas; 125mg/m², cada semana, 2 de 3 semanas; 130mg/m², cada semana, sin brote; 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 brote; 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 de administración.

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

Las composiciones descritas aquí permiten la infusión que de la composición a un paciente durante un período de tiempo de la infusión que es más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición se administra durante un período de la infusión menor que sobre 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 la infusión de aproximadamente 30 minutos.

Otra dosis ejemplificante de taxano (en algunas modalidades paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, entre otras cosas, sobre 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 al ser proporcionado en un programa de 3 semanas, o sobre 50-250mg/m² al ser 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, la formulación de liberación continua prolongada de la composición se puede usar. 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 combinadas

Los programas de dosificación descritos en la sección mayor a aplican tanto a monoterapia como a configuraciones de la terapia combinada. Los modos de administración para métodos de la terapia combinada 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 se contienen en una composición y el otro agente se contiene 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 se contienen en composiciones separadas, que pueden contenerse en los 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 ese del otro traslapo de agente entre sí. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra para al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquier de 2, 3, o 4 ciclos) antes de la administración del otro agente. En algunas modalidades, el otro agente se administra para el al menos cualquier de un, 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 despiden 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 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 del otro agente se inicia después (por ejemplo después del aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o nosotros 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 despiden 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 la otra finalización de agente en aproximadamente el mismo período de tiempo y la administración del otro agente se inician después (por ejemplo después del aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o nosotros meses) 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 despide

antes de que se administre el otro agente. En algunas modalidades, la administración del otro agente se despide 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 de administración. Cuando administrado por separado, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el otro agente pueden administrarse en diferente frecuencia de dosificación o intervalos. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco puede administrarse cada semana, mientras un agente quimioterapéutico puede administrarse más o menos con frecuencia. En algunas modalidades, la formulación de liberación continua prolongada de la nanopartícula que contiene el fármaco y/o agente quimioterapéutico se puede usar. Diversas formulaciones y los dispositivos para lograr la liberación prolongada se conocen en la técnica. Una combinación de las configuraciones de administración descritas aquí también puede usarse.

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 para secuenciales), taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente se administra 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 sobre cualquier 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 sobre 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. Otras proporciones se contemplan.

Las dosis requeridas para taxano y/o el otro agente pueden (pero no

necesariamente) ser inferiores que lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra por sí solo. Así, en algunas modalidades, una cantidad subterapéutica del fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente se administra. "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, bastante agente quimioterapéutico se administra por tanto como para permitir la reducción de la dosis normal del fármaco en la composición de nanopartículas requerida efectuar el mismo nivel del tratamiento por al menos sobre cualquier del 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, o más. En algunas modalidades, bastante fármaco en la composición de nanopartículas se administra por tanto como para permitir la reducción de la dosis normal del otro agente requerido efectuar el mismo nivel del tratamiento por al menos sobre 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 administrado por sí solo. En algunas modalidades, tanto taxano en la composición de nanopartículas como el otro agente se administran en un subterapéutico, es decir, reducidos, nivel. 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 combinada descritos aquí pueden llevarse a cabo por sí solo o junto con otra terapia, como quimioterapia, terapia de la radiación, cirugía, terapia hormonal, terapia génica, inmunoterapia, chemoimmunotherapy, terapia basada en la arteria hepática, cryotherapy, terapia del ultrasonido, trasplante hepático, terapia ablativa local, radiofrequency terapia de la ablación, terapia fotodinámica, y lo similar. 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 describió aquí puede administrarse a un paciente (tal tan humano) vía diversas rutas, tal como parenteralmente, incluyendo intravenoso, intraarterial, 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 el igual o diferente de esa de la composición de la nanopartícula. Las frecuencias ejemplificantes se proporcionan anteriormente. Como el 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 cosas, cualquier de los intervalos que siguen: 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta

aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg).

En algunas modalidades el otro agente es vandetanib. En algunas modalidades, la cantidad efectiva de aproximadamente 100 mg. vandetanib, aproximadamente 100 mg. hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 mg. hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, vandetanib se administra oralmente. En algunas modalidades, vandetanib se administra diariamente. En algunas modalidades, 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg,

sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 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, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 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, sobre 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 lo anterior, la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 20-30mg/kg, sobre 30-40mg/kg, sobre 40-50mg/kg, sobre 50-60mg/kg, sobre 60-70mg/kg, sobre 70-80mg/kg, sobre 80-100mg/kg, o sobre 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 son 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 para 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 para 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 tanto se administran intravenosamente más de 30 minutos durante días 1, 8, y 15 en un ciclo de 28 días al paciente que se ha tratado previamente para 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 los ya empleados 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 aquí comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas modalidades que comprende esencialmente en) taxano (como el paclitaxel) y albúmina (como la albúmina sérica humana). Las nanopartículas de fármacos mal hidrosolubles (como taxano) se han descrito en, por ejemplo, Patentes de EE.UU. Números 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, y 6,537,579; 7,820,788, y US Fácil. Piquera. Números, 2006/0263434, y 2007/0082838; WO08/137148 de la Solicitud de Patente PCT, 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 ningunos mayores que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor que sobre 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 de no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que sobre 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 sobre cualquiera del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99%) de las nanopartículas en la composición tiene un diámetro de no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que sobre 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 el intervalo aproximado 20 hasta aproximadamente 400 nm, incluyendo por ejemplo aproximadamente 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, albúmina tiene grupos sulfhydryl que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo por ejemplo al menos sobre 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 la no nanopartícula, donde al menos sobre 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 la nanopartícula. En algunas modalidades, taxano en las nanopartículas constituye más que sobre 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 sobre 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 el intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 2:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 3:1 hasta aproximadamente 13:1, sobre 4:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 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 lo siguiente: sobre 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 10:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 9:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 8:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 7:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 6:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 5:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 4:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 3:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 2:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

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

Las nanopartículas descritas aquí pueden encontrarse en una formulación deshidratada (como la composición liofilizada) o suspendido en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, entre otras cosas, el agua, amortiguó medios acuosos, solución salina, amortiguó solución salina, opcionalmente las soluciones amortiguadas de los aminoácidos, opcionalmente las soluciones amortiguadas de las proteínas, opcionalmente soluciones amortiguadas de los azúcares, opcionalmente las soluciones amortiguadas de las vitaminas, opcionalmente las soluciones amortiguadas de los polímeros sintéticos, emulsiones que contienen el lípido, y lo similar.

En algunas modalidades, el portador farmacéuticamente aceptable comprende la albúmina sérica humana. La albúmina sérica humana (HSA) es una proteína globular muy soluble del Sr. 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 aminoacídica de 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 Thrombosis y Hemostasis*, 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 de uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tal como el veterinario (incluyendo animales domésticos domésticos y contexto agrícola).

La albúmina sérica humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrofóbicos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y une un conjunto diverso de taxanos, sobre todo neutros y negativamente cargó compuestos hidrofóbicos (Goodman et al., *La Base Farmacológica de Terapéutica*, 9no editor, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Dos sitios de unión de la elevada afinidad se han propuesto en subdominios IIA e IIIA de HSA, que muy se alargan bolsas hidrofóbicas con lisina cargada y residuos de arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características del 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. Anestesiol. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Además, el docetaxelo se ha mostrado para unirse con proteínas plasmáticas humanas (ver, p.ej, a Urien et al., *Invierta. Nuevos Fármacos*, 14 (b), 147-51 (1996)).

Albúmina (como la albúmina sérica humana) en la composición generalmente funciona como a un portador para taxano, es decir, albúmina en la composición hace taxano 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 tan 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 el uno o más efecto (s) secundarios en un paciente cuando la composición de nanopartículas se administra al paciente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas contiene menos que sobre 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 taxano en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas modalidades, 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.

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, tal en cuanto a al menos sobre alguno 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 afecciones 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 observado bajo el microscopio óptico en 1000 veces, en aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en afecciones de pruebas aceleradas, tal como a una temperatura que es más elevado que

aproximadamente 40 °C.

En algunas modalidades, albúmina se encuentra en una cantidad que es suficiente para estabilizar taxano en una suspensión acuosa en una 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, sobre 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 sobre 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, 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, a 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 diferente albúmina y combinaciones 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, sobre 0.02:1 hasta aproximadamente 50:1, sobre 0.05:1 hasta aproximadamente 20:1, sobre 0.1:1 hasta aproximadamente 20:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 2:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 3:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 4:1 hasta aproximadamente 10:1, sobre 5:1 hasta aproximadamente 9:1, o sobre 9:1. En algunas modalidades, albúmina a la proporción en peso de 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 lo siguiente: sobre 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 10:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 9:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 8:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 7:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 6:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 5:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 4:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 3:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 2:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

En algunas modalidades, albúmina permite que la composición se administre a un paciente (como el humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas modalidades, 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 a un humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios de la administración de taxano" se refiere a reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos indeseables causados por taxano, así como efectos secundarios causados por vehículos de administración (como solventes que hacen taxanos adecuados para la inyección) usaba administrar taxano. Tales efectos secundarios incluyen, por ejemplo, la mielosupresión, la neurotoxicidad, la hipersensibilidad, la inflamación, la irritación venosa, la flebitis, el dolor, la irritación dérmica, la neuropatía periférica, neutropenic fiebre, 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 estabilizado por albúmina humana USP, que puede dispersarse en la solución fisiológica directamente inyectable. Cuando dispersado en un medio acuoso adecuado como 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 HSA es libremente soluble en agua, ABRAXANE® puede ser reconstituido en una amplia gama de concentraciones abarcar desde diluyen (0.1mg/ml paclitaxel) al concentrado (20mg/ml paclitaxel), incluyendo por ejemplo sobre 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, tratamiento por sonido, homogeneización de elevada presión, o lo similar). Estos métodos se describen en, por ejemplo, Patentes de EE.UU. Números 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868; 6,537,579. 7,820,788, y también en Piquera de la Patente de EE.UU. Solicitud de PCT núm. 2007/0082838, 2006/0263434and WO08/137148.

Brevemente, 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 elevada presión. El solvente orgánico puede eliminarse luego por la evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. El solvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, traton con cloro solventes y otros solventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el solvente orgánico puede ser cloruro del 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, que aumente la estabilidad que aumenta el potencial zeta negativo de nanopartículas, los componentes ciertos negativamente cargados pueden agregarse. Tales componentes negativamente cargados incluyen, entre otras cosas sales de la bilis de los ácidos de la bilis que comprende el ácido glycocholic, cholic ácido, chenodeoxycholic ácido, taurocholic ácido, glycochenodeoxycholic ácido, taurochenodeoxycholic ácido, lithocholic ácido, ursodeoxycholic ácido, dehydrocholic ácido y otros; los fosfolípidos que incluyen la lecitina (yema de huevo) fosfolípidos con base que incluyen las fosfatidilcolinas que siguen:

palmitoiloleoilfosfatidilcolina,	palmitoyllinoleoylphosphatidylcholine,
stearoyllinoleoylphosphatidylcholine	stearoyloleoylphosphatidylcholine,

stearyl arachidoyl phosphatidylcholine, y dipalmitoyl phosphatidylcholine. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC), dioleoyl phosphatidylcholine (DOPC), distearyl phosphatidylcholine (DSPC), fosfatidilcolina de la soya hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Surfactantes negativamente cargados o los emulsionantes también son adecuados como aditivos, p.ej, sodio cholesteryl sulfato y lo similar.

En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración para un humano. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración para 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 que siguen y los métodos son simplemente ejemplificantes y no limitan 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 del callo, 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, humedeciendo a agentes, 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 lo similar conteniendo, además del principio activo, tales excipientes como se conocen en la técnica.

Los ejemplos de portadores adecuados, excipientes y diluyentes incluyen, entre otras cosas, 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 propylhydroxybenzoates, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además a 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 la formulación compatible con la sangre del receptor pretendido y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir a 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 afección (lío filizada) 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 se prefieren.

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/o otro agente (como los agentes descritos aquí), y en algunas modalidades, comprenden además instrucciones de usarlos de acuerdo con cualquier de los métodos descritos aquí. El kit puede comprender además una descripción de selección un paciente adecuado o tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son instrucciones por lo

común escritas de un marcador o inserto del envase (p.ej, una hoja de papel incluida en el kit), pero instrucciones de lectura por máquina (p.ej, las instrucciones continuaron 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 para 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 para 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 a 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 están en el envase adecuado. El envase adecuado incluye, entre otras cosas, viales, frascos, frascos, envase flexible (p.ej, Mylar (película de politereftalato de etileno) sellado o bolsas de plástico), y lo similar. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales como amortiguadores e información interpretativa. La presente solicitud así también proporciona artículos fabricados, que incluyen viales (como viales sellados), frascos, frascos, envase flexible, y lo similar.

Las instrucciones que se relacionan con el uso de las composiciones de la nanopartícula generalmente incluyen la información en cuanto a dosis, pauta posológica y ruta de administración para el tratamiento pretendido. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p.ej, envases de la multidosis) o subdosis unitarias. Por ejemplo, los kits pueden proporcionarse lo que contiene dosis suficientes de taxano (como taxano) como está descrito aquí para proporcionar el tratamiento efectivo de un paciente durante un largo periodo, 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 almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias del hospital y farmacias de composición.

También proporcionado están 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 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 tiene detenido (por ejemplo para 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 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 tiene detenido (por ejemplo para 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, que pretenden ser puramente ejemplificantes de la invención y no deberían considerarse por lo tanto para limitar la invención en ninguna forma, también describir y detallar aspectos y modalidades de la invención mencionada anteriormente. Los ejemplos anteriores y la descripción detallada se ofrecen por vía de la ilustración y no por vía de la 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 indican para incorporarse por referencia. En términos particulares, todas las publicaciones citadas aquí expresamente se incorporan aquí por referencia para 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 a aquellos de la habilidad común en la técnica en vista de las enseñanzas de esta invención que los ciertos cambios y las modificaciones pueden elaborarse al mismo sin apartarse del espíritu o alcance según las reivindicaciones anexadas.

EJEMPLOS

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

Este ejemplo demuestra que *Nab-paclitaxel* es bien tolerado y proporcionó la ventaja clínica en pacientes que tienen progresó en la terapia basada en gemcitabina.

Materiales y Métodos

En la Fase II el ensayo en condiciones abiertas, los pacientes con localmente avanzado, unresectable o carcinoma ductal pancreático metastásico (ECOG PS 0-2) quien progresó 6 meses después de la terapia basada en gemcitabina recibida Nab-paclitaxel en 100mg/m² intravenosamente más de 30 minutos durante días 1, 8 y 15 en un ciclo de 28 días. Los pacientes son al menos 18 años de edad con la función orgánica adecuada. CT de contraste (Tomografía Computadorizada) se evalúa en el valor de referencia y cada 2 ciclos. El criterio principal de valoración es la supervivencia total (OS) de 6 meses. Los criterios secundarios de valoración son la tasa de respuesta por RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta En Tumores sólidos) criterios, 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. La inmunohistoquímica de SPARC en especímenes de tumor de pretratamiento disponibles también es llevada a cabo.

Resultados

De 20 pacientes acumulados, 1 paciente nunca recibió la terapia de estudio y se excluye del análisis. La edad mediana es 61 años, el 9 (el 47%) son el hombre, el 18 (el 95%) tienen la enfermedad de la etapa IV, y el 15 (el 79%) tienen un ECOG PS (Estado de Desempeño) de 0-1. OS de 6 meses (supervivencia total) es el 58% (CI del 95% el 33% - el 76%) y OS mediano es 7.3 meses (CI del 95% 2.8 - 13.3). PFS mediano (Supervivencia libre de progresión) es 1.6 meses (CI del 95% 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. Permanecer 12 pacientes (el 63%) tiene la enfermedad progresiva (PD) en o antes de la primera evaluación de respuesta. Cinco pacientes están llenos de un seguimiento mediano de 12.7 meses (intervalo 9.6 - 16.3), incluyendo un con desviación estándar en el ciclo 15 de la terapia. Después de 2 ciclos, el CA

mediano 19-9 niveles disminuidos en el 52% en pacientes que tienen desviación estándar o PR, contra el 18% pasan a los pacientes con la libra. Los estudios correlativos con la expresión SPARC también son llevados a cabo. Las toxicidades no hematológicas son generalmente leves con el grado 1 o 2 náusea, anorexia, hipocalcemia y vomitando ocurriendo en el 63%, el 47%, el 37% y el 26% de pacientes respectivamente. El grado 3 o 4 neutropenia, neutropenic fiebre y anemia ocurrió en el 32%, el 11% de pacientes, respectivamente. No hay ningunos casos del grado 3 o 5 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 el cáncer pancreático avanzado que tienen progresó en la terapia basada en gemcitabina. El 37% de pacientes trató en la ventaja clínica derivada de ensayo de esta fase II (respuesta parcial o estabilización de enfermedad) y el 21% permaneció en la terapia durante al menos 6 meses sugiriendo lo que *Agarra-paclitaxel* tiene la actividad antitumoral en esto ponerse. Hay una tendencia hacia CA19-9 que es un pronosticador de la ventaja clínica, PFS y OS, pero esto no alcanzó la significancia estadística. Otros estudios han sugerido que la expresión SPARC se asocia con una tasa de respuesta más elevada para *Agarrar-paclitaxel* (Von Hoff et al., *J. Clin. Oncol.* 27 (155):4525 (2009)). La correlación de la expresión SPARC con respuesta o supervivencia está bajo el examen adicional.

Ejemplo 2. Una Fase de la cual Estudio de Dos Diferentes Programas Agarra-Paclitaxel con Dosis que Suben de Vandetanib con Extensión en Pacientes con Cáncer pancreático

Este Ejemplo incluye en un informe una Fase de la cual estudio de dos diferentes programas Nab-paclitaxel con dosis que suben de vandetanib con la extensión en pacientes con el cáncer pancreático. Un objetivo principal es determinar que la dosis máxima tolerada (MTD) de la combinación de *Agarra-paclitaxel* y vandetanib. Un objetivo secundario es evaluar la eficacia preliminar en pacientes con el cáncer pancreático.

Materiales y Métodos

Los pacientes se aleatorizan a una de dos cohortes. Las dosis de *Nab-paclitaxel* para la Cohorte A se fijan en 100mg/m² *Nab-paclitaxel* intravenosamente cada semana durante tres semanas en un ciclo de 28 días. Las dosis de *Nab-paclitaxel* para la Cohorte B se fijan en 260mg/m² *Nab-paclitaxel* intravenosamente en un programa de tres semanas. Vandetanib se administra a pacientes en dosis de 100 mg., 200 mg. o 300 mg. por la boca diariamente para cada cohorte. Un 3+3 diseño se usa. La extensión en la dosis máxima tolerada (MTD) a 15 pacientes se planea para ambas cohortes. La cohorte Una extensión se restringe a pacientes con cáncer pancreático que fallaron la terapia basada en gemcitabina. Dos polimorfismos nucleotídicos individuales, SPARC rs1059829 y SPARC rs3210714, son evaluados por el PCR-RFLP en veinticinco pacientes.

Resultados

Una indicación de la toxicidad de limitando de la dosis (DLT) se reporta en

cada concentración de dosis en la cohorte A incluyendo el grado 3 erupciones en dos pacientes y grado 4 neutropenia en un paciente (la Tabla 7). Ningunas indicaciones de DLTs se registran para pacientes en la cohorte B. El MTD es 100mg/m2 para *Nab-paclitaxel* administrado intravenosamente cada semana para tres de cuatro semanas combinadas con 300 mg. vandetanib administrado diariamente (cohorte A). El MTD es 260mg/m2 para *Nab-paclitaxel* administrado intravenosamente cada tres semanas combinado con 300 mg. vandetanib administrado diariamente (cohorte B). Veintinueve pacientes con el cáncer pancreático se someten a 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 contra previos de Cohorte A es dos (intervalo 1-4). Veintidós pacientes con el cáncer pancreático son evaluables para respuesta: el seis (el 27.5%) de estos pacientes son pacientes con respuesta parcial al tratamiento (PR), el diez (el 45%) mostró que la enfermedad estable (SD) y seis mostró la progresión de la enfermedad (del 27.5%). La progresión supervivencia libre (PFS) mediana es 5.3 meses (CI del 95%: 3.7-7.3) y la supervivencia total (OS) mediana es 8.2 mes (CI del 95%: 6.2 - 11.5). Ninguna asociación estadísticamente significativa se encuentra entre SNPs en SPARC y resultados clínicos. La Tabla 7 proporciona resumen de grado 3 y grado 4 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
Prurito	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 ejemplo con objetivos de la claridad de la comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que los ciertos cambios menores y las modificaciones se llevarán a la práctica. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deberían interpretarse como limitar el 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 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 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 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 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 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.

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 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 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.

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 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 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. 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.

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 irreseccionable o 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. 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.

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 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.

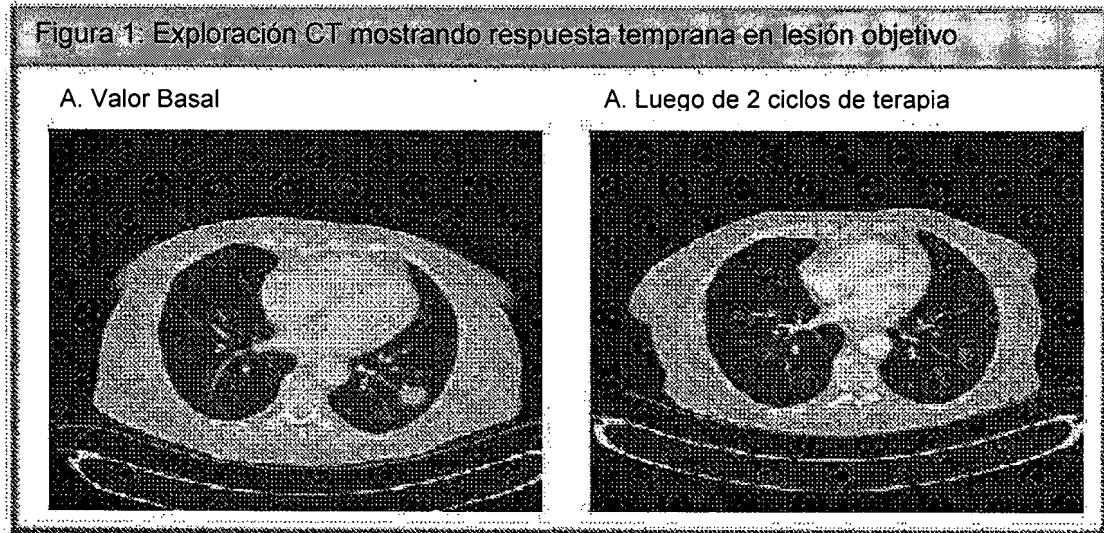
25. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el paciente es humano.

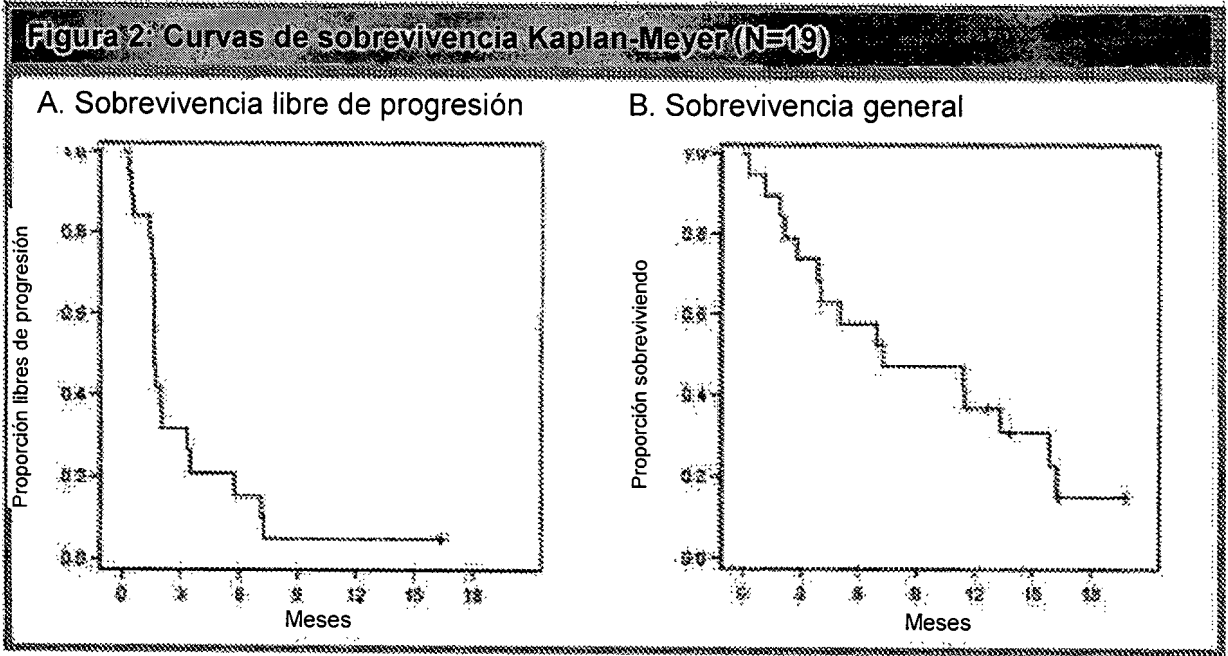
26. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde los niveles de CA19-9 sérico (antígeno de carbohidrato 19-9) en el paciente, son disminuidos en al menos aproximadamente el 50% en comparación con los niveles de CA19-9 sérico antes del tratamiento.

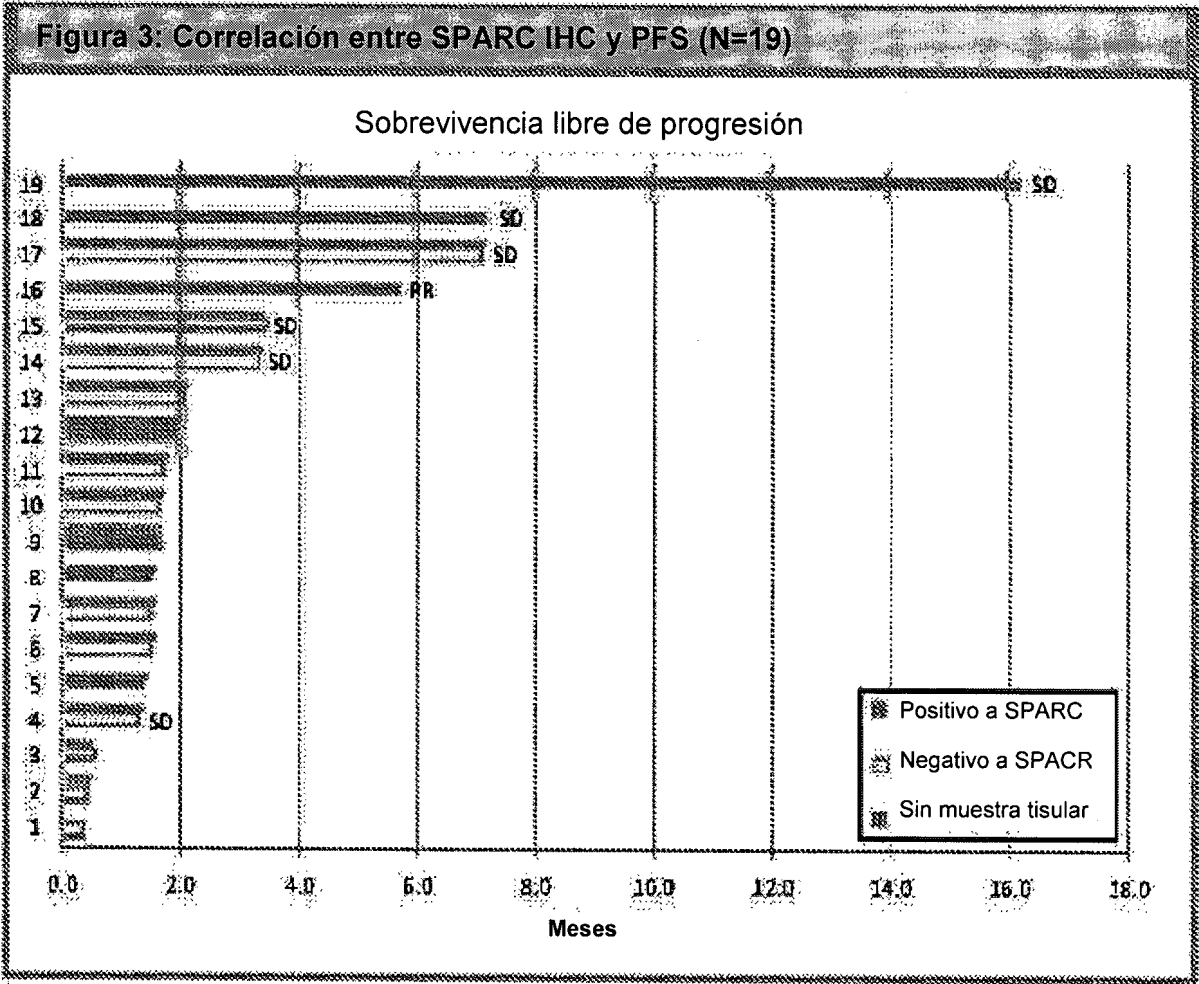
RESUMEN

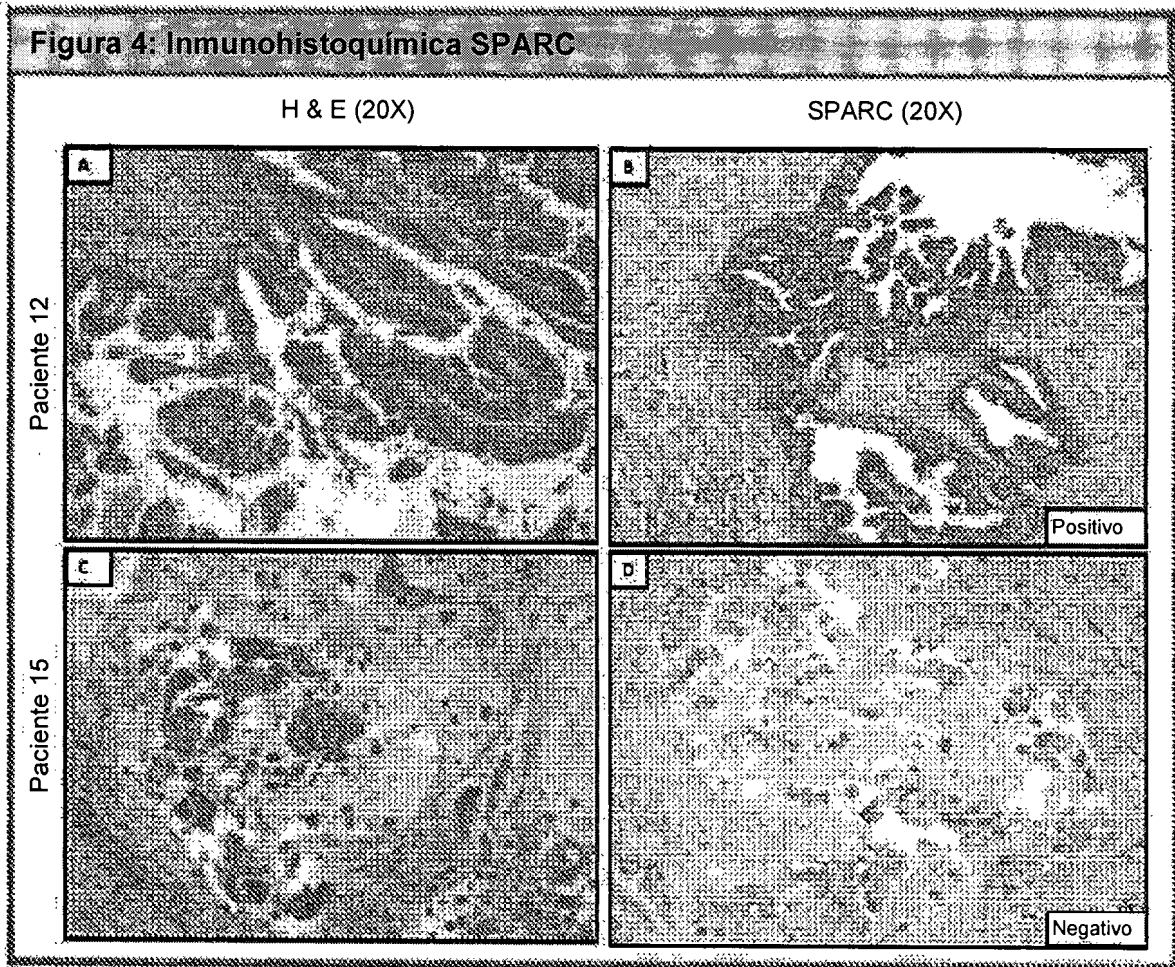
La presente invención proporciona métodos y composiciones de tratamiento contra el cáncer pancreático en un paciente que se ha tratado previamente contra el cáncer pancreático (p.ej, terapia basada en gemcitabina) al administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina. 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.

1/4









PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**

domiciliado(s) en 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, CA 90025, Estados Unidos de América.

I (We), **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**

domiciled in 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, CA 90025, United States of America.

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro (amos) a **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in calle 70A No. 4-41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 03rd day April of 12 2002

Signature

Name
Title

Perry Hansen
President

CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

Certifico por la presente que **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**

I hereby certify that **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**

es una sociedad debidamente organizada y que existe bajo las leyes del Estado de California, Estados Unidos de América, y la persona que firma este documento se encuentra debidamente autorizado para la representación por y en nombre de la sociedad.

is a legally constituted society, which exists under the laws of the State of California, United States of America, and the person signing this document is duly authorized to act for and in the name of the society.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

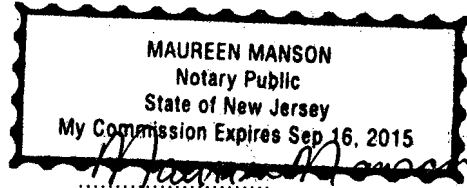
The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Hoy
Día de

Date

April 23rd, 2012

.....
Notario Público



Public Notary

SE REQUIERE LEGALIZACION POR APOSTILLA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

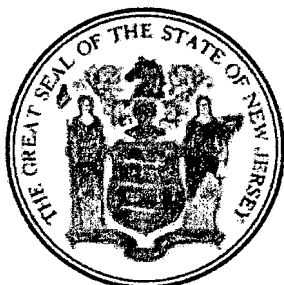
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN MANSON
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN MANSON, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF MAY 2012
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A456323
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. P. Sidamon-Eristoff", is written over the signature line.

Certificate Number: 124787085

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE PODER OTORGADO
POR **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**, con domicilio en 11755 Wilshire
Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, CA 90025, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
ha sido firmado por MAUREEN MANSON
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/timbre de MAUREEN MANSON, NOTARIO

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 04 de mayo de 2012
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A456323
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 124787085
Verifique este sello en línea en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

CERTIFICADO NOTARIAL

Hay un sello que dice:
MAUREEN MANSON
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 16 de septiembre de 2015

Hay un sello seco que dice:
MAUREEN MANSON
Notario Público - New Jersey

131

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 000854
		Bogotá D.C., Enero 04 de 2013 - 16:09:35

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.	NI 860.047.372
-------------------------------------	----------------

RE

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	38382	19/04/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	81331	08/08/2012		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	119849	19/11/2012		465.000.00

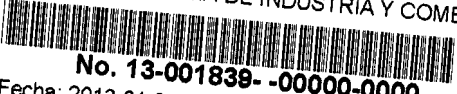
*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001839- -00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:21:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

122922.102

132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0082269
		Bogotá D.C., Agosto 10 de 2012 - 16:35:43

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	447734825	10/08/2012	31.952.100.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
16 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00 480.000.00
			\$480.000.00
=====			

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-001839- -00000-0000
Fecha: 2013-01-04 16:21:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

PATENTE DE INVENCION ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Art 33 Decisión 486/00



No. 13-001839-00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:21:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

a solicitud

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación q

Datos de ide

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐