

AS. 122.923

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

REF: Expediente No. 13 001.846
A favor de **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**
MEMORIAL ALCANCE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



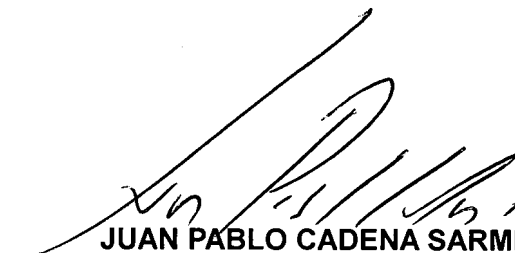
No. 13-001846- -00003-0000

Fecha: 2013-04-09 16:18:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 156

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

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

Del señor Director atentamente,


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

Bogotá, 05 de abril de 2013
JPC/jpg

MÉTODOS DE TERAPIA COMBINADA PARA TRATAR ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS

REMISIÓN A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica beneficio de prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de E.U. No. 61/352,333 presentada el 7 de junio de 2010, y 61/446,909, presentada el 25 de febrero de 2011, los contenidos de los cuales, se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con métodos y composiciones para el tratamiento contra enfermedades proliferativas que comprenden la administración de una combinación de taxano y al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento contra enfermedades proliferativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer es principal causa de muerte a nivel mundial. A pesar de los avances significativos en el campo de la quimioterapia, muchas de las formas más frecuentes de cáncer aún se resisten a la intervención quimioterapéutica.

El cáncer de mama es la forma más frecuente de cáncer en mujeres. En el 2009, aproximadamente 192,370 nuevos casos de cáncer de mama invasivo se esperaban ser diagnosticados en mujeres en los E.U., junto con 62,280 nuevos casos de cáncer de mama no invasivo (*in situ*). Se esperaba que aproximadamente 40,170 mujeres en E.U. murieran en el 2009 a causa del cáncer de mama.

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer de mama que es clínicamente negativo para la expresión del receptor de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y proteína HER2. Como las células del cáncer de mama triple negativo no expresan ninguno de estos receptores, generalmente no son responsivos a tratamientos estándar regulados por el receptor. La quimioterapia es actualmente el tratamiento más efectivo en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, muchos pacientes continúan padeciendo recurrencia y muerte a pesar de la terapia agresiva, lo que enfatiza la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas.

Las alternaciones epigenéticas en el genoma contribuyen a la iniciación del

cáncer y a su progresión. Por ejemplo, la hipoacetilación de histona y la metilación del ADN anormal en regiones promotoras de genes importantes pueden dar como resultado el silenciamiento génico. Múltiples genes son metilados y así silenciados en el cáncer de mama. Pu RT.Mod.Path., 2003. Se han investigado las funciones de los modificadores epigenéticos en el tratamiento contra diversos cánceres. Cooper et al., Gynecol.Oncol.2007, 104(3):596-601; Ramalingam et al., J.Clin.Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, Parte I., Vol.24 (18S); y Kim MS, Cáncer Res 2003.

Taxanos (como paclitaxel y el docetaxelo) han mostrado tener efectos antineoplásicos y anti-cancerígenos significativos en una amplia variedad de cánceres. Por ejemplo, el paclitaxel actúa al interferir con la función normal de la disgregación del microtúbulo. El paclitaxel se une a la subunidad beta de la tubulina, los bloques de construcción de los microtúbulos, causando hiperestabilización de las estructuras del microtúbulo. El paclitaxel resultante / estructura del microtúbulo es incapaz de separarse, así deteniendo la mitosis e inhibiendo la angiogénesis. La baja solubilidad acuosa de los taxanos, sin embargo, presenta desafíos significativos para el desarrollo de terapias efectivas contra el cáncer basadas en taxano. Además, la interacción de diferentes formulaciones de taxano con otros agentes terapéuticos en el contexto de una terapia combinada, está aún pendiente en estudiarse.

Las composiciones de nanopartículas basadas en albúmina han sido desarrolladas como un sistema de administración de fármacos para administrar fármacos sustancialmente insolubles en agua como taxanos. Ver, por ejemplo, Patentes de EE.UU. Números 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, y 6,537,579 y 7,820,788 y también la Publicación de Patente de EE.UU. Número 2007/0082838. La tecnología de nanopartículas basadas en albúmina utiliza las propiedades naturales de la albúmina proteínica para transportar y administrar fármacos sustancialmente insolubles en agua al sitio de la enfermedad. Estas nanopartículas son fácilmente incorporadas en los propios procesos de transporte del cuerpo y son capaces de aprovechar la atracción de los tumores a la albúmina, permitiendo la administración de concentraciones más elevadas del fármaco activo encapsulado en las nanopartículas al sitio con especificidad de objetivo. Además, la tecnología de la nanopartícula basada en albúmina ofrece la capacidad de mejorar la solubilidad de un fármaco al evitar la necesidad de productos químicos tóxicos, como solventes, en el proceso de administración, así mejorando

potencialmente la seguridad mediante la eliminación de efectos secundarios relacionados con el solvente.

Otras referencias incluyen los números de Solicitud PCT WO08/057562, WO2009126938A1, WO2009126401A1, WO2009126175A1.

Las descripciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas referidas en la presente se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona métodos de terapia combinada para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula (también referido en la presente como un "modificador epigenético" o "el otro agente"). En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane o "nab-paclitaxel"), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el otro agente modifica (así como inhibe) la metilación del ADN. En algunas modalidades, el otro agente realiza una modificación de la histona, que incluye, entre otras, la acetilación de la histona, la metilación de la histona, sumoilación de la histona y fosforilación de la histona. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat).

En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es resistente o refractaria al tratamiento de taxano cuando se administra solo o en conjunto con un agente diferente al modificador epigenético. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es resistente o refractaria al tratamiento cuando el modificador epigenético se administra solo o en conjunto con un agente diferente de la composición de nanopartículas (como una composición de la no

nanopartícula de taxano que incluye paclitaxel).

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

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 la del otro agente se traslapan entre sí. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra por al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquier de 2, 3, ó 4 ciclos) antes de la administración del otro agente. En algunas modalidades, el otro agente se administra por al menos cualquier de una, dos, tres, o cuatro semanas después de la terminación de la composición de nanopartícula. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el modificador epigenético se administran con los mismos ciclos de tratamiento.

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 termina antes de que se administre el otro agente. En algunas modalidades, la administración del otro agente termina antes de que se administre la composición de nanopartícula.

En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa, incluyendo, entre otros, vorinostat, romidepsina, panobinostat, belinostat, y entinostat. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa, incluyendo, entre otros, 5-azacitidina (azacitidina o Vidaza), 5-aza-2'-deoxicitidina (decitabina o Dacogen), 1- β -D-arabinofuranosil-5-azacitosina, dihidro-5-azacitidina, oligonucleótido antisentido MG98 y zebularina.

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un vorinostat.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de una azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de una decitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama en un paciente, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama en un paciente, donde el paciente obtiene es negativo para ER, PR y HER2, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el método comprende además efectuar una cirugía definitiva dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 siguiente a la terapia preoperatoria.

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

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

En algunas modalidades, la proteína portadora tiene grupos sulfidral que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80% o el 90%) de la proteína portadora 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 paclitaxel) recubierto de una proteína portadora, como albúmina (p.ej, albúmina sérica humana). En algunas modalidades, la composición comprende taxano tanto en la nanopartícula como en forma de no nanopartícula, donde al menos aproximadamente cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, o el 99% de taxano en la composición está en la forma de nanopartícula. En algunas modalidades, el taxano en las nanopartículas constituye más que aproximadamente cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99% en peso de las nanopartículas. 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 de nanopartículas está sustancialmente libre (como libre) de surfactantes (como Cremophor, Tween 80, u otros solventes orgánicos usados para la administración de taxanos). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas contiene menos que aproximadamente cualquiera del 20%, el 15%, el 10%, el 7.5%, el 5%, el 2.5%, o 1% de solvente orgánico. En algunas modalidades, la proporción en peso de la proteína portadora (como albúmina) y taxano en la composición de nanopartículas

es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 9:1 o menos. En algunas modalidades, la proporción en peso de proteína portadora (como albúmina) y taxano cae dentro del intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1. En algunas modalidades, la proporción en peso de proteína portadora y taxano en la porción de la nanopartícula de la composición es de aproximadamente cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 1:10, 1:15, o menos.

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

En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es Abraxane. Las composiciones de la nanopartícula que comprenden otros taxanos (como el docetaxelo y ortataxel) también pueden comprender uno o más de las características anteriores.

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (como el cáncer de mama triple negativo), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de Abraxane y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de histona deacetilasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (como el cáncer de mama triple negativo), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de Abraxane y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (como el cáncer de mama triple negativo), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de Abraxane y b) una cantidad efectiva de vorinostat. En algunas modalidades, el método comprende además la administración al paciente de una cantidad efectiva de un agente basado en platino.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (como el cáncer de mama triple negativo), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de Abraxane y b) administrar oralmente al paciente una cantidad efectiva de vorinostat. En algunas modalidades, el método comprende además administrar en forma intravenosa al paciente una cantidad efectiva de un agente basado en platino (como el

carboplatino). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (como el cáncer de mama triple negativo), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) de Abraxane y b) administrar oralmente al paciente aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 mg. (como aproximadamente 400 mg.) de vorinostat. En algunas modalidades, el método comprende además administrar al paciente en forma intravenosa una cantidad efectiva de un agente basado en platino (como el carboplatino) en la dosis de AUC₂.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (como el cáncer de mama triple negativo), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) de Abraxane cada semana y b) administrar oralmente al paciente aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 mg. (como aproximadamente 400 mg.) de vorinostat tres de cada siete días. En algunas modalidades, el método comprende además administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de carboplatino en la dosis de AUC₂ cada semana. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas (y el carboplatino) se administra en el día uno de cada semana, y se administra vorinostat durante los días 1-3 de cada semana.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el Cáncer pulmonar de células pequeñas (NSCLC)), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de Abraxane y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de Abraxane y b) una cantidad efectiva de decitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de Abraxane y b) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) administrar intravenosamente aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (como aproximadamente 90 o 100mg/m²) de Abraxane al paciente y b) administrar intravenosamente al paciente

aproximadamente 1mg/m² hasta aproximadamente 15mg/m² (como 4.5mg/m²) de decitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) de Abraxane y b) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (como aproximadamente 90 o 100mg/m²) de Abraxane durante cinco días consecutivos y b) administrar intraperitonealmente al paciente aproximadamente 1mg/m²/día hasta aproximadamente 15mg/m²/día (como 4.5mg/m²/día) de decitabina dos veces al día durante cinco días consecutivos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) de Abraxane por semana y b) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina cada ocho horas durante tres días consecutivos. En algunas modalidades, el tratamiento de decitabina se repite cada seis semanas para cuatro o más ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) de Abraxane por semana y b) administrar intravenosamente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina diariamente durante cinco días consecutivos. En algunas modalidades, el tratamiento de decitabina se repite cada cuatro semanas para cuatro o más ciclos.

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

Los métodos de la presente solicitud son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo, por ejemplo, el cáncer de mama, el cáncer de

pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es tumor líquido.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el diseño del estudio para el tratamiento con el carboplatino y *nab*-paclitaxel con o sin vorinostat en pacientes con cáncer de mama operable primario HER2-negativo.

La Figura 2 muestra los resultados de FDG-PET antes de la terapia neoadyuvante y la terapia post-neoadyuvante D7 de 2 pacientes. El paciente 1 (parte superior) muestra FDG-PET antes de la terapia neoadyuvante (izquierda) documentando una masa de pecho en el lado derecho (SUV de 12.4) y la terapia post-neoadyuvante D7 (derecha) revelan una reducción de SUV a 6.7. El paciente 1 que tuvo una respuesta parcial a la terapia. El paciente 2 (parte inferior) muestra el FDG-PET antes de la terapia neoadyuvante (izquierda) documentando una masa de pecho en el lado izquierdo (SUV de 31) y terapia post-neoadyuvante D7 (que derecha) revelan una reducción de SUV a 9.9. El paciente 2 tuvo una respuesta completa a la terapia.

La Figura 3 muestra ejemplos representativos de un ensayo del PCR específico para la metilación para SPARC en líneas celulares NSCLC e injertos heterólogos NSCLC. Las células H460 se someten a tratamiento con decitabina (5 μ M) in vitro durante 3 días (H460 w/DEC). Los productos PCR fueron visualizados en geles de con 1.5% de agarosa. Me representa metilado y UM representa no metilado.

La Figura 4 muestra un análisis de Western blot que demuestra que la expresión SPARC en los injertos heterólogos y líneas celulares NSCLC se regula aceleradamente en el tratamiento con decitabina. El panel A muestra un Western

blot (inmunotransferencia) de líneas celulares NSCLC A549, H460 y H157, sometido a tratamiento con 5 μ M de decitabina durante 3 días in vitro y luego recolectados para RT-PCR. El panel B muestra a injertos heterólogos PD NSCLC e injertos heterólogos H460 sometidos a tratamiento con o sin decitabina en 1.5mg/kg/d. Los injertos heterólogos se recolectan para el análisis de la expresión SPARC. GAPDH se usó como el control endógeno. GAPDH es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.

La Figura 5 muestra la eficacia del Abraxane comparado con taxol en injertos heterólogos PD NSCLC. Los ratones de SCID que albergan injertos heterólogos SPARC-positivos (NSCLC_16372) (Panel A), injertos heterólogos SPARC-intermedios (NSCLC_15946) (Panel B) o injertos heterólogos SPARC-negativos, NSCLC_16465 (Panel C) y NSCLC_16591 (Panel D). Las células fueron tratadas con una dosis equitóxica vehículo de taxol (13.4mg/kg) o Abraxane (30mg/kg) (ABX). La eficacia antitumoral total de los fármacos se cuantificó como volúmenes tumorales cada 2 a 3 días. Las barras de error representaron el error estándar de la media.

La Figura 6 muestra la eficacia antitumoral mejorada de taxol y Abraxane mediante el pretratamiento con decitabina en los injertos heterólogos SPARC-negativos. Los ratones SCID de los Paneles A-C que albergan injertos heterólogos SPARC-negativos, NSCLC_16325 (Panel A), NSCLC_16384 (Panel B), o H460 (Panel C), se administran con decitabina (1.5mg/kg) (DEC), taxol (13.4mg/kg) o Abraxane (30mg/kg) (ABX) solos o en combinación con decitabina y taxol o decitabina y Abraxane. La eficacia antitumoral total de los fármacos se cuantificó como volúmenes tumorales cada 2 a 3 días. Las barras de error representaron el error estándar de la media.

La Figura 7 muestra un análisis de la tasa de muerte celular con líneas celulares NSCLC A549 y H460 in vitro mostrando la actividad antitumoral aditiva del Abraxane (ABX) o taxol mediante el pretratamiento con decitabina. Los Paneles A y C muestran los resultados de células H460 tratadas con concentraciones de escalamiento cada vez mayores de Abraxane o taxol después de un pre-tratamiento con 5 μ M de decitabina. Los Paneles B y D muestran los resultados de las células A549 sometidas a tratamiento con concentraciones cada vez mayores de Abraxane de 0 a 50 nM o taxol, 0 a 50 nM, después del pre-tratamiento con 5 μ M de decitabina. Las células tratadas fueron recolectadas para el ensayo de tasas de muerte celular (* p <0.05, comparado con Abraxane o

tratamiento taxol por sí solo). Los datos representan la desviación estándar $\pm$ de la media de tres experimentos independientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos de terapia combinada que comprenden una primera terapia que comprende la administración de nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina) junto con un segundo agente que modifica la epigenética en una célula (también referido como "modificador epigenético").

Suponemos que la terapia combinada de una composición de nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina) con un modificador epigenético mejoraría considerablemente la eficacia de las formas de nanopartículas en la terapia basada en taxano y/o la eficacia del modificador epigenético.

La presente solicitud proporciona así métodos de terapia combinada. Debe ser entendido por un experto con conocimientos básicos en la técnica que los métodos de terapia combinada que se describen en la presente requieren que un agente o composición se administren en conjunto con otro agente. "En conjunto 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, "en conjunto 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.

Los métodos descritos aquí son generalmente útiles para el tratamiento contra enfermedades proliferativas. Como se utiliza aquí, "el tratamiento" es un enfoque para obtener resultados clínicos benéficos o deseados. Para propósitos de esta invención, los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, entre otros, a cualquiera o más de: el alivio de uno o más síntomas, la disminución del grado de la enfermedad, prevenir o retardar la diseminación (p.ej, metástasis, por ejemplo metástasis al pulmón o al nódulo linfático) de la enfermedad, prevenir o retardar la recurrencia de la enfermedad, retardar o reducir la progresión de la enfermedad, mejorar en el estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total). También abarcado por "el tratamiento" está una reducción de la consecuencia patológica de una enfermedad proliferativa. Los métodos de la

invención contemplan a cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

Un "agente que modifica la epigenética en una célula" o "modificador epigenético" se refiere a un agente que modifica un estado epigenético de una célula, a saber, un fenotipo o expresión génica en la célula que es causada por mecanismos además de cambios en la secuencia del ADN. Un estado epigenético de una célula incluye, por ejemplo, la metilación del ADN, la modificación de la histona y el silenciamiento asociado con el ARN.

Los pacientes que tienen "cáncer de mama triple negativo" usado en la presente se refiere a pacientes que son clínicamente negativos para la expresión de receptor del estrógeno (ER), receptores de la progesterona (PR) y proteína HER2.

El término "cantidad efectiva" usado en la presente se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específico tales como mejorar, mitigar, disminuir, y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a los cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para que un tumor se reduzca y/o disminuya la tasa de crecimiento del tumor (por ejemplo, suprimir el crecimiento tumoral) o prevenir o retardar otra proliferación celular no deseada.

El término "paciente" es un mamífero, que incluye a humanos. Un paciente incluye, entre otros, pero no se limita a, humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. En algunas modalidades, el paciente es humano.

Los métodos pueden llevarse a la práctica en una forma adyuvante. "La forma adyuvante" se refiere a una forma clínica donde un paciente han tenido un historial de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, y generalmente (pero no necesariamente) ha sido responsivo a la terapia, que incluye, entre otras, cirugía (como la resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historial de enfermedades proliferativas (como cáncer), estos pacientes son considerados como en riesgo de desarrollar la enfermedad. El tratamiento o la administración en la "forma adyuvante" se refieren a un modo subsecuente del tratamiento. El nivel de riesgo (es decir, cuando un paciente en la forma adyuvante se considera como "de alto riesgo" o "de bajo riesgo") depende de varios factores, más generalmente del grado de la enfermedad cuando primero se somete a un tratamiento.

Los métodos proporcionados en la presente también pueden llevarse a la

práctica en una "forma neoadyuvante," es decir, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas modalidades, el paciente previamente ha sido sometido a tratamiento. En algunas modalidades, el paciente no se ha sometido a tratamiento previamente. En algunas modalidades, el tratamiento es una terapia de primera línea.

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

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) las variaciones que se refieren al valor 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, las formas singulares "un", "o", "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Se entiende que los aspectos y las variaciones de la invención descrita aquí incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y variaciones.

Métodos de terapia combinada

La presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula, donde la composición de nanopartículas y el otro agente se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente terminan 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 terminan 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 continua (por ejemplo para aproximadamente cualquiera de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración del otro agente se inicia después de (por ejemplo después de aproximadamente cualquiera de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) la iniciación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician y terminan 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 continua (por ejemplo para aproximadamente cualquiera de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la otra finalización del agente en aproximadamente el mismo período de tiempo y la administración del otro agente se inician después de (por ejemplo después del aproximadamente cualquiera de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) la iniciación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la otra finalización de agente en aproximadamente el mismo período de tiempo y la administración de la composición de nanopartículas se inician después de (por ejemplo después del aproximadamente cualquiera de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) la iniciación de la administración del otro agente.

En algunas modalidades, el taxano es cualquier de (y en algunas modalidades consiste esencialmente en) paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano es docetaxelo. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas comprende Abraxane. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es Abraxane.

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que

comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) recubierto de una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, las nanopartículas tienen un tamaño promedio de 20-400 nm, como 40-200 nm. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva Abraxane; y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas (como Abraxane) y el otro agente se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple.

En algunas modalidades, el otro agente modifica la metilación de ADN o la modificación de la histona. En algunas modalidades, el otro agente modifica (como inhibe) la metilación del ADN. En algunas modalidades, el otro agente realiza la modificación de la histona, que incluyen, entre otras, la acetilación de la histona, la metilación de la histona, sumoilación de la histona y fosforilación de la histona. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat).

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que inhibe la metilación del ADN. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. Los agentes adecuados que modifican la

metilación de DNA incluyen, entre otros, 5-azacitidina (azacitidina o Vidaza), 5-aza-2'-deoxicitidina, 1- β -D-arabinofuranosil-5-azacitosina, dihidro-5-azacitidina, oligonucleótido antisentido MG98 y zebularina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que realiza la modificación de la histona. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la acetilación de la histona. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la metilación de la histona. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la sumoilación de la histona. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la fosforilación de la histona.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de histona deacetilasa

("HDAC"). Las HDACs se clasifican en cuatro grupos basados en su homología a deacetilasas de la histona de levadura. La clase I incluye HDAC1,-2,-3 y-8, que se relacionan al gen de levadura RPD3. La clase II incluye HDAC4,-5,-6,-7,-9 y-10, que se relacionan con el gen de levadura Hda1. La clase III, también conocida como el sirtuins, se relaciona con el gen Sir2 e incluye SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 y SIRT7. La clase IV, que sólo contiene HDAC11, tiene características de ambas Clase I y II. Los inhibidores de histona deacetilasa descritos aquí en algunas modalidades son específicos para sólo un HDAC específico. En algunas modalidades, el inhibidor de histona deacetilasa es específico para una clase específica de HDAC. En algunas modalidades, el inhibidor de histona deacetilasa es un inhibidor de dos o más HDACs o dos o más clases de HDACs. En algunas modalidades, el inhibidor de histona deacetilasa inhibe los HDACs de clase I y II. En algunas modalidades, el inhibidor de histona deacetilasa inhibe la HDAC clase III.

En algunas modalidades, el otro agente es un ácido hidroxámico, incluyendo, entre otros, vorinostat (suberoilánilide ácido hidroxámico o "SAHA"), trichostatin ("TSA"), LBH589 (panobinostat), PXD101 (belinostat), oxamflatin, tubacin, scriptaid, NVP-LAQ824, ácido cinámico ácido hidroxámico (CBHA), derivados de CBHA e ITF2357.

Vorinostat (rINN) o el ácido hidroxámico suberoilánilide (SAHA) son un inhibidor de deacetilasas de la histona (HDAC). Se comercializa bajo el nombre Zolinza para el tratamiento del linfoma del linfocito T cutáneo (CTCL) cuando la enfermedad persiste, empeora o vuelve durante o después del tratamiento con otros medicamentos.

El (TSA, Tricostatin-7-[4-(dimetilamino)fenil] -N-hidroxi-4,6-dimetil-7-oxohepta-2,4-dienamida) es un compuesto orgánico que selectivamente inhibe las familias de enzimas de histona deacetilasa de mamífero (HDAC) clase I y II, pero no las HDACs clase III (es decir, Sirtuins). TSA inhibe el ciclo celular eucariótico durante el principio de la etapa de crecimiento.

En algunas modalidades, el otro agente es un péptido cíclico, incluyendo, entre otros, trapoxina B FK228 (romidepsina), trapoxina A, apicidina, depsipéptido, y CHAP.

En algunas modalidades, el otro agente es benzamida, incluyendo, entre otros, mocetinostat (MGCD0103), benzamida M344, BML-210, entinostat (SNDX-275 o MS 275), difenilamida pimélica 4b, difenilamida pimélica 106, MS 994, CI-

994 (acetildinaline, PD 123654, y 4-acetilamino-N-(Uaminofenil) - benzamida. Mocetinostat (*N*-4-(2-Aminofenil) [[[4-piridin-3-ilpirimidin-2-il) amino] metilo] benzamida) funciona al inhibir principalmente la histona deacetilasa 1 (HDAC1). También inhibe HDAC2, HDAC3 y HDAC11.

En algunas modalidades, el otro agente es una cetona del electrófilo, incluyendo, entre otros, cetonas del trifluorometilo y cetoamidas.

En algunas modalidades, el otro agente es un compuesto de ácido alifático, incluyendo, entre otros, butirato, fenilbutirate, ácido valproico (vpa) y fenilacetato.

En algunas modalidades, el otro agente se selecciona a partir del grupo que comprende vorinostat (SAHA), belinostat (PXD101), LAQ824, panobinostat (LBH589); entinostat (MS275), CI994 y mocetinostat (MGCD0103). En algunas modalidades, el otro agente se selecciona a partir del grupo que comprende vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico y mocetinostat.

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

La referencia a un agente en la presente aplica a otro agente o sus derivados y en consecuencia la invención contempla e incluye cualquiera de estas modalidades (agente; agente o derivado (s)). "Derivados" o "análogos" de un agente u otra porción química incluyen, pero no se limitan a, compuestos que son estructuralmente similares al otro agente o porción o están en la misma clase química general como el otro agente o porción. En algunas modalidades, el derivado o análogo del otro agente o porción mantienen propiedades químicas y/o físicas similares (incluyendo, por ejemplo, la funcionalidad) del otro agente o porción.

En algunas modalidades, el otro agente es vorinostat. Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de vorinostat. En algunas

modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane); y b) una cantidad efectiva de vorinostat. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de vorinostat, donde la composición de nanopartículas se administra intravenosamente, donde el vorinostat se administra oralmente. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane); y b) una cantidad efectiva de vorinostat donde la composición de nanopartículas se administra intravenosamente y donde el vorinostat se administra oralmente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el vorinostat se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la

administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 50-1000 mg/día (incluyendo por ejemplo aproximadamente 200-500, tal como 400 mg/día) de vorinostat. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 50-1000 mg/día (incluyendo por ejemplo aproximadamente 200-500, tal como 400 mg/día) de vorinostat. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el vorinostat se administra oralmente. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas

modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; b) administrar intravenosamente o subcutáneamente una cantidad efectiva de azacitidina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane); y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el azacitidina se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el azacitidina se administra intravenosamente o subcutáneamente. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una

proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de azacitidina, donde la composición de nanopartículas y el azacitidina se administran intravenosamente. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane); y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el azacitidina se administra intravenosamente o subcutáneamente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el azacitidina se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-

200mg/m² por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el azacitidina se administra intravenosamente o subcutáneamente. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²); b) administrar intravenosamente o subcutáneamente aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) cada semana; b) administrar intravenosamente o subcutáneamente aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200mg/m² (como aproximadamente 50-100 mg. / m², por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina diariamente. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra en los días 1-5 en un ciclo de cuatro semanas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la

administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente una cantidad efectiva de azacitidina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane); y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el decitabina se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente o intraperitonealmente. En algunas modalidades, el decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, e cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de

células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de decitabina, donde la composición de nanopartículas y el decitabina se administran intravenosamente. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane); y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el decitabina se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² por ejemplo sobre 100mg/m²), y aproximadamente 5-500 mg. b) / m²

(incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500 mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama del tipo B luminal. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer ovárico.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²); b) administrar intravenosamente o

intraperitonealmente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) cada semana; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina diariamente. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) cada semana; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina cada ocho horas durante tres días. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante los días 1-3 en un ciclo de seis semanas. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) cada semana; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina diariamente durante cinco días. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y el decitabina se administra durante los días 1-5 en un ciclo de cuatro semanas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer

(como cáncer ovárico) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente o intraperitonealmente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 13-30mg/kg; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 0/5mg/kg hasta aproximadamente 4mg/kg (tal como 2mg/kg) decitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de pulmón) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente o intraperitonealmente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 13-30mg/kg; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 1.5mg/kg 0.5mg/kg hasta aproximadamente 4.0mg/kg (como 1.5mg/kg) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente o intraperitonealmente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 13-30mg/kg/día durante cinco días consecutivos; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 0.5mg/kg/día hasta aproximadamente 4.0mg/kg/día (como 1.5mg/kg/día) de decitabina, dos veces al día durante cinco días consecutivos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de pulmón) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente o intraperitonealmente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²) b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 15mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente o intraperitonealmente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 60-300mg/m²/día durante cinco días consecutivos; b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente

100mg/m² (tal como 15mg/m²) de decitabina, tres veces por día durante tres días consecutivos. En algunas modalidades, la administración de decitabina se repite cada seis semanas. En algunas modalidades, la administración de decitabina se repite cada seis semanas para al menos cuatro ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de pulmón) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente o intraperitonealmente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² por ejemplo aproximadamente 100mg/m²); b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la administración de decitabina se repite diariamente durante cinco días. En algunas modalidades, la administración de decitabina es diariamente durante cinco días, repetidos para cuatro ciclos.

Los métodos descritos en la presente son adecuados para tratar diversos cánceres, como los cánceres descritos aquí, incluyendo cáncer seleccionado del grupo que comprende neoplasma linfoide, cáncer ovárico, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer pancreático y cáncer de mama.

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica / leucemia linfocítica pequeña (CLL/SLL) o linfoma, como el linfoma grande de célula B difuso (DLBC) refractario) en un paciente que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, orlinfoma CLL/SLL, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que

comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el azacitidina se administra intravenosamente o subcutáneamente. En algunas modalidades, el neoplasma linfoide es leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico pequeño.

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un neoplasma de célula B. Los ejemplos de neoplasmas del célula B incluyen, entre otros, neoplasmas de célula B precursores (p.ej, linfoma/leucemia linfoblástica B precursora) y neoplasmas del célula B periféricos (p.ej, leucemia linfocítica crónica de célula B / leucemia prolinfocítica / linfoma linfocítico pequeño (linfocítico pequeño (SL) NHL), linfoma linfoplasmacitoide/inmunocitoma, linfoma de células del manto, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (p.ej, grados citológicos: I (pequeña célula), II (mezcla de célula pequeña y grande), III (la célula grande) y/o subtipo: célula pequeña tipo difusa y predominante), linfoma no de Hodgkin (NHL) folicular/de bajo grado, NHL folicular/de grado intermedio, linfoma de célula B en zona marginal (p.ej, extranodal (p.ej, células B tipo MALT +/- monocitoides) y/o Nodal (p.ej, células B +/- monocitoides)), linfoma de zona marginal esplénica (p.ej. linfocitos +/- vellosos), leucemia de la célula del pelo, mieloma de la célula del plasma/ plasmocitoma (p.ej, mieloma y mieloma múltiple), el linfoma del linfocito B difuso espacioso (p.ej, linfoma de célula B (tímico) mediastínico primario), linfoma grande de célula B difuso refractario, NHL difuso de grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma de célula B de grado superior, NHL inmunoblástico de alto grado tipo Burkitt, NHL linfoblástico de alto grado, célula NHL pequeña no segmentada de alto grado NHL, enfermedad abultada NHL, linfoma relacionado con el SIDA y la macroglobulinemia de Waldenstrom).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un linfocito T y/o neoplasma de la célula NK putativa. Ejemplos de linfocito T y/o neoplasmas de célula NK putativos incluyen, entre otros, neoplasma del linfocito T precursor (linfoma/leucemia precursora linfoblástica) y linfocito T periférico y neoplasmas de

la célula NK (p.ej, leucemia linfocítica crónica de linfocito T/leucemia prolinfocítica Y leucemia de linfocito granular grande (LGL) (p.ej, tipo linfocito T y/o tipo célula NK), linfoma del linfocito T cutáneo (p.ej, micosis fungoide/síndrome Sezary), linfomas del linfocito T primarios no específicos (p.ej, categorías citológicas (p.ej, célula de tamaño medio, célula mezclada media y grande), célula grande, célula linfoepitelioide, subtipo hepatoesplénico, linfoma de linfocito T gama-delta y linfoma del linfocito T panículo subcutáneo, linfoma del linfocito T angioinmunoblástico (AILD), linfoma angiocéntrico, linfoma del linfocito T intestinal (por ejemplo, asociado con la enteropatía +/-), linfoma del linfocito T adulto/leucemia (ATL), linfoma celular anaplástico espacioso (ALCL) (p.ej, CD30+, T- y tipos celulares nulos), linfoma celular grande anaplástico, y similar a Hodgkin).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide (p.ej, linfoma) es la enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin puede ser la predominancia del linfocito, esclerosis nodular, celularidad mezclada, reducción del linfocito, y/o linfocito rico.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de

azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 75mg/m² de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la azacitidina. En algunas modalidades, la azacitidina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la azacitidina se administra durante los días 1-5 en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante los días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra durante los días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) administrar subcutáneamente al paciente aproximadamente 50-100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra subcutáneamente durante los días

1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma o por ejemplo, el linfoma del linfocito B difuso refractario grande) ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina) y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la azacitidina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer ovárico es cáncer epitelial ovárico. Ejemplos de clasificaciones histológicas de cáncer epitelial ovárico incluyen: cistomas serosos (p.ej, cistadenomas benignos serosos, cistadenomas serosos con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares

pero sin crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas serosos), cistomas mucínicos (p.ej, cistadenomas benignos mucínicos, cistadenomas mucínicos con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas mucínicos), tumores endometrioides (p.ej, quistes benignos endometrioides, tumores endometrioides con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrativo o adenocarcinomas endometrioides), células claras (mesonefroides) tumores (p.ej. tumores de células claras benignos, tumores de células claras con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas de células claras), tumores no clasificados que no pueden asignarse a uno de los grupos anteriores u otros tumores malignos. En diversas modalidades, el cáncer epitelial ovárico es de etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o etapa IV. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo asociado con cáncer ovárico (p.ej, BRCA1 o BRCA2) o tiene uno o más copias suplementarias de un gen asociado con cáncer ovárico (p.ej, uno o más copias suplementarias del gen HER2).

En algunas modalidades, el cáncer ovárico es tumor de célula germinal ovárico. Ejemplos de subtipos histológicos incluyen disgerminomas u otros tumores de la célula germinal (p.ej, tumores endodérmicos del seno como tumores hepatoideos o intestinales, carcinomas embrionarios, oliembriomas, coriocarcinomas, teratomas o tumores de forma mezclada). Ejemplos de teratomas son teratomas inmaduros, teratomas maduros, teratomas sólidos y teratomas císticos (p.ej, quistes dermatoides como teratomas císticos maduros y quistes dermatoides con transformación maligna). Algunos teratomas son monodérmicos y muy especializados, como estruma del ovario y carcinoide, u otros (p.ej, neuroectodérmico y ependimomas malignas). En algunas modalidades, el tumor de la célula germinal ovárico es de etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o etapa IV.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina),

donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la azacitidina. En algunas modalidades, la azacitidina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitidina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de una composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano

está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra durante los días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar subcutáneamente al paciente aproximadamente 50-100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra subcutáneamente durante los días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej

cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente: de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la azacitidina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer endometrial es carcinoma seroso papilar uterino o adenocarcinoma seroso uterino. En algunas modalidades, el cáncer endometrial es sarcoma del estroma endometrial. En algunas modalidades el cáncer endometrial incluye, entre otros, la neoplasia intraepitelial endometrial, el neoplasma intraepitelial endometrial o adenocarcinoma endometrial.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente

50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la azacitidina. En algunas modalidades, la azacitidina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitidina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitidina se administra durante los días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intraperitonealmente al paciente aproximadamente 50-100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitidina se administra intraperitonealmente durante los días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece

de cáncer endometrial (p.ej. cáncer uterino) ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la azacitidina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es un cáncer pulmonar de célula no pequeña (NSCLC). Ejemplos de NSCLC incluyen, entre otros, carcinoma de célula grande (p.ej. carcinoma neuroendócrino de célula grande, carcinoma neuroendócrino de célula grande combinado, carcinoma basaloide, carcinoma tipo linfopitelioma, carcinoma de célula clara, y carcinoma de célula grande con fenotipo rabdoide), adenocarcinoma (p.ej. acinar, papilar (p.ej. carcinoma broncoalveolar, no mucínico y mucínico, mucínico mezclado y no mucínico mezclado y del tipo de célula indeterminada), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma (coloide) mucínico, quistoadenocarcinoma mucínico, adenocarcinoma del anillo de sello y adenocarcinoma de célula clara), tumores pulmonares neuroendócrinos y carcinoma escamocelular (p.ej. papilar, de célula

clara, pequeña célula y basaloide). En algunas modalidades, el NSCLC puede ser, según las clasificaciones TNM, tumor de la etapa T (tumor primario), tumor de la etapa N (nódulos linfáticos localizados), o una etapa M de tumor (metástasis distante).

En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es un carcinoide (típico o atípico), carcinoma adenoescamoso, cilindroma, o carcinoma de la glándula salival (p.ej, carcinoma cístico adenoideo o carcinoma mucoepidermoide). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides, o sarcomatosos (p.ej, fusocarcinomas y/o carcinomas de célula grande, fusocarinomas, carcinoma de célula grande, carcinosarcoma, o blastoma pulmonar). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC; también llamado carcinoma de células en granos de avena). El cáncer pulmonar de célula pequeña puede ser de etapa limitada, etapa extensa o cáncer pulmonar de célula pequeña recurrente. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo sospechado o mostrado asociado con el cáncer de pulmón (p.ej. SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR, α 1-AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1 β , RAS y/o AKT) o tiene una o más copias suplementarias de un gen asociado con el cáncer de pulmón.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo

aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la azacitidina. En algunas modalidades, la azacitidina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitidina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitidina se administra durante los días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar

peritonealmente al paciente aproximadamente 50-100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra peritonealmente durante los días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de pulmón no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de pulmón no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de pulmón ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la azacitidina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el sarcoma incluye, entre otros, sarcomas como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejido blando, sacronomasinovioma uterino, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma o

rabdomiosarcoma.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la azacitidina. En algunas modalidades, la azacitidina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitidina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días,

para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intraperitonealmente al paciente aproximadamente 50-100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al

paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la azacitidina se administra intravenosamente o peritonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer pancreático incluye, entre otros, adenoma microcística serosa, neoplasma mucínico papilar intraductal, neoplasma cístico mucínico, neoplasma pseudopapilar sólido, adenocarcinoma pancreático, carcinoma ductal pancreático, o pancreatoblastoma.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel

recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la azacitidina. En algunas modalidades, la azacitidina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) adminsitrar peritonealmente al paciente aproximadamente de 50-100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitadina se administra intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos

previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama negativo HER2 o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama negativo HER2 o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama negativo HER2 o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la azacitidina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama de etapa primaria, cáncer de mama no metastásico, cáncer de mama de etapa IV, cáncer de mama no negativo, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico positivo del receptor hormonal, cáncer de mama en remisión, cáncer de mama en forma adyuvante, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma ductal invasivo (IDC) o cáncer de mama en una forma neoadyuvante. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico positivo del

receptor hormonal. En algunas modalidades, el cáncer de mama (que puede ser HER2 positivo o negativo) es cáncer de mama avanzado. En algunas modalidades, el cáncer de mama es carcinoma ductal in situ. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo asociado con el cáncer de mama (*p.ej.* BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN y/o PI3K) o tiene uno o más copias suplementarias de un gen (*p.ej.* Uno o más copias suplementarias del gen HER2) asociado con el cáncer de mama.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y albúmina, donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²) de azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina. En

algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la azacitidina. En algunas modalidades, la azacitidina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitidina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitidina se administra durante los días 1-5 seguida por la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intraperitonealmente al paciente aproximadamente 50-100mg/m² (como 75mg/m²) de azacitidina, donde la azacitidina se administra intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de mama (por

ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica/linfocito de célula pequeña (CLL/SLL) o linfoma, como el linfoma del linfocito B difuso grande (DLBC) refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente. En algunas modalidades, el neoplasma linfoide es leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico pequeño.

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un neoplasma del linfocito B. Ejemplos de neoplasmas del linfocito B incluyen, entre otros, neoplasmas del linfocito B precursores (p.ej, leucemia/linfoma del precursor B-linfoblástico) y

neoplasmas del linfocito B periféricos (p.ej, leucemia linfocítica crónica del linfocito B / leucemia prolinfocítica / pequeño linfoma linfocítico (pequeño linfocítico (SL) NHL), linfoma/inmunocitoma linfoplasmacitoide, linfoma de la célula de manto, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (p.ej, grados citológicos: I (pequeña célula), II (célula pequeña y grande mezclada), III (célula grande) y/o subtipo: célula pequeña tipo difusa y predominantemente), linfoma no de Hodgkin (NHL) de bajo grado/folicular, NHL de grado intermedio/folicular, linfoma del linfocito B de zona marginal (p.ej, linfocitos B monocitoides +/- tipo MALT) y/o Nodular (p.ej, linfocitos B +/- monocitoides)), linfoma de zona marginal esplénica (p.ej. linfocitos +/- de las vellosidades), leucemia por tricoleucitos, mieloma de la célula de plasma/plasmacitoma (p.ej, mieloma y mieloma múltiple), linfoma de célula B grande difusa (p.ej, linfoma del linfocito B (tímico) mediastínico primario), linfoma del linfocito B difuso refractario grande, NHL difuso de grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma del linfocito B de alto grado, NHL inmunoblástico tipo Burkitt de alto grado, NHL linfoblástico de alto grado, célula NHL pequeña no dividida de alto grado, enfermedad abultada NHL, linfoma relacionado con el SIDA y la macroglobulinemia de Waldenstrom).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un linfocito T y/o neoplasma de la célula NK putativa. Ejemplos del linfocito T y/o neoplasmas de la célula NK putativa incluyen, entre otros, el neoplasma del linfocito T precursor (linfoma linfoblástica de precursor T/leucemia) y linfocito T periférico y neoplasmas de la célula NK (p.ej, leucemia linfocítica crónica del linfocito T / leucemia prolinfocítica y la leucemia del linfocito granular grande (LGL) (p.ej, linfocito tipo T y/o célula tipo NK), linfoma del linfocito T cutáneo (p.ej, micosis fungoides/ síndrome Sezary), linfomas del linfocito T primarios no específicos (p.ej, categorías citológicas (p.ej, célula de tamaño medio, célula media y grande mezclada), célula grande, célula linfoepiteloide, subtipo hepatosplénico, linfoma de célula T gama-delta y linfoma de célula T paniculítica subcutánea), linfoma del linfocito T angioinmunoblástico (AILD), linfoma angiocéntrico, linfoma del linfocito T intestinal (p.ej. enteropatía +/- asociada), leucemia / linfoma del linfocito T adulto (ATL), linfoma celular anaplástico grande (ALCL) (p.ej, células tipo nulo y CD30+ y T), linfoma celular grande anaplástico, y tipo Hodgkin).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide (p.ej, linfoma) es la enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin puede ser del predominio del linfocito, la esclerosis nodular, la celularidad mezclada, la

reducción del linfocito, y/o linfocito rico.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la decitabina. En algunas modalidades, la decitabina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la decitabina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra durante tres veces por día durante los días 1-3 en un ciclo de seis semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas

se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra durante los días 1-5 en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra cada ocho horas durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²)

de decitabina donde la decitabina se administra intravenosamente cada ocho horas durante los días 1-3, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina donde la decitabina se administra intravenosamente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma o por ejemplo, el linfoma del linfocito B difuso refractario grande) ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina) y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad

efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer ovárico es cáncer epitelial ovárico. Ejemplos clasificaciones histológicas de cáncer epitelial ovárico incluyen: cistomas serosos (p.ej, cistadenomas benignos serosos, cistadenomas serosos con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas serosos), cistomas mucínicos (p.ej, cistadenomas benignos mucínicos, cistadenomas mucínicos con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas mucínicos), tumores endometrioides (p.ej, quistes benignos endometrioides, tumores endometrioides con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrativo o adenocarcinomas endometrioides), tumores (mesonefroides) células claras (p.ej. Tumores de células claras benignos, tumores de células claras con actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin el crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas de células claras), tumores no clasificados que no pueden asignarse a uno de los grupos anteriores u otros tumores de neoplasia maligna. En diversas modalidades, el cáncer epitelial ovárico es de etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o etapa IV. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo asociado con cáncer ovárico (p.ej, BRCA1 o BRCA2) o tiene uno o más copias suplementarias de un gen asociado con cáncer ovárico (p.ej, uno o más copias suplementarias del gen HER2).

En algunas modalidades, el cáncer ovárico es un tumor de la célula germinal ovárica. Los subtipos histológicos ejemplificantes incluyen disgerminomas u otros tumores de la célula germinal (p.ej, tumores endodérmicos del seno como tumores hepatoideos o intestinales, carcinomas embrionarios,

oliembriomas, coriocarcinomas, teratomas o tumores de forma mezclados). Ejemplos de Teratomas son los teratomas inmaduros, teratomas maduros, teratomas sólidos y teratomas císticos (p.ej, quistes dermatoides como teratomas císticos maduros y quistes dermatoides con la transformación de neoplasia maligna). Algunos teratomas son monodérmicos y muy especializados, como estroma del ovario, carcinoides, estroma del ovario y carcinoides, u otros (p.ej, de neoplasia maligna neuroectodérmico y ependimomas). En algunas modalidades, el tumor de la célula germinal ovárica es de etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), la etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o etapa IV.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la decitabina. En algunas modalidades, la decitabina se administra primero seguida de la administración de la composición

de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la decitabina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra tres veces por día durante el primer, segundo, y tercer día en un ciclo de seis semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto día en un ciclo de seis semanas. En algunas modalidades, la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²)

y b) administrar intravascularmente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5-100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravascularmente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5-100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico tiene no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas

modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer endometrial es carcinoma seroso papilar uterino o adenocarcinoma seroso uterino. En algunas modalidades, el cáncer endometrial es sarcoma del estroma endometrial. En algunas modalidades el cáncer endometrial incluye, entre otros, la neoplasia intraepitelial endometrial, el neoplasma intraepitelial endometrial o el adenocarcinoma endometrial.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b)

aproximadamente 15-100mg/m² de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la decitabina. En algunas modalidades, la decitabina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el decitabina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra cada ocho horas durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-3) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra cada ocho horas durante los primeros, segundos, terceros cuartos y quintos días (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la decitabina se administra cada ocho horas durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra cada ocho horas durante días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra durante los días

1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (p.ej. cáncer uterino) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5-100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente durante los días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (p.ej. cáncer uterino) no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (p.ej. cáncer uterino) no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (p.ej. cáncer uterino) ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden

paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es un cáncer pulmonar de célula no pequeña (NSCLC). Ejemplos de NSCLC incluyen, entre otros, carcinoma de célula grande (p.ej, carcinoma neuroendócrino de célula grande, carcinoma neuroendócrino de célula grande combinada, carcinoma basaloide, carcinoma tipo linfoepitelioma, carcinoma de célula lar, y carcinoma de célula grande de fenotipo rabdoide), adenocarcinoma (p.ej, acinar, papilar (p.ej, carcinoma broncoalveolar, mucínico, no mucínico, mucínico mezclado y célula tipo no mucínica e indeterminado), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma (coloide) mucínico, quistoadenocarcinoma mucínico, adenocarcinoma del anillo de sello y adenocarcinoma de célula clara), tumores pulmonares neuroendócrinos y carcinoma escamocelular (p.ej, célula papilar, clara, célula pequeña y basaloide). En algunas modalidades, el NSCLC puede ser, según las clasificaciones TNM, tumor de etapa T (tumor primario), tumor de etapa N (nódulos linfáticos localizados), o una etapa M de tumor (metástasis distante).

En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es un carcinoide (típico o atípico), carcinoma adenoescamoso, cilindroma, o carcinoma de la glándula salival (p.ej, carcinoma cístico adenoideo o carcinoma mucoepidermoide). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides, o sarcomatosos (p.ej, fusocarcinomas y/o células gigantes, fusocarcinoma, carcinoma celular gigantesco, carcinosarcoma, o blastoma pulmonar). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC; también llamado carcinoma de la célula de los granos de avena). El cáncer pulmonar de células pequeñas puede ser de etapa limitada, etapa extensa o cáncer pulmonar de células pequeñas recurrente. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo sospechado o mostrado asociado con el cáncer de pulmón (p.ej. SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR, α 1-AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1 β RAS y/o AKT) o tiene uno o más copias suplementarias de un gen asociado con el cáncer de pulmón.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 15 a 20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la decitabina. En algunas modalidades, la decitabina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la decitabina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra cada ocho horas durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-3) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra cada ocho horas durante los primeros, segundos, terceros cuartos y quintos días (tal como durante los días 1-5) en un

ciclo de de cuatro semanas. En algunas modalidades, la decitabina se administra cada ocho horas durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas

modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 20mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5-100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de pulmón no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de pulmón no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de pulmón ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la decitabina se administra intravenosamente o

intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el sarcoma incluye, entre otros, sarcomas como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejido blando, sacronomasinovioma uterino, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma o rabdomiosarcoma.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la decitabina. En algunas modalidades, la decitabina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la decitabina es concomitante. En algunas modalidades, la

composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-3) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5mg/m²

hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5-100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma ha tenido más de 2 posologías citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad

efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer pancreático incluye, entre otros, adenoma microcística serosa, neoplasma mucínico papilar intraductal, neoplasma cístico mucínico, neoplasma pseudopapilar sólido, adenocarcinoma pancreático, carcinoma ductal pancreático, o pancreatoblastoma.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 5-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva

de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la decitabina. En algunas modalidades, la decitabina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la decitabina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra tres veces por día en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto (tal como durante los días 1-3) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente

100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5-100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer pancreático no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN

metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de ADN metiltransferasa. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama etapa primaria, cáncer de mama no metastásico, cáncer de mama de etapa IV, cáncer de mama localmente avanzado, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico positivo del receptor hormonal, cáncer de mama en remisión, cáncer de mama en forma adyuvante, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma ductal invasivo (IDC) o cáncer de mama en una forma neoadyuvante. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico positivo del receptor hormonal. En algunas modalidades, el cáncer de mama (que puede ser HER2 positivo o negativo) es cáncer de mama avanzado. En algunas modalidades, el cáncer de mama es carcinoma ductal in situ. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo asociado con el cáncer de mama (*p.ej.* BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN y/o PI3K) o tiene uno o más copias suplementarias de un gen (*p.ej.* Uno o más copias suplementarias del gen HER2) asociado con el cáncer de mama.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y albúmina, donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane) y una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de una dosis de 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 100mg/m²), y b) aproximadamente 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 10-200mg/m² o por ejemplo aproximadamente 15-20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración de la

decitabina. En algunas modalidades, la decitabina se administra primero seguida de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y la decitabina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra tres veces por día durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante los días 1-3) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra de tres a cuatro semanas y la decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto día (tal como durante los días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, la decitabina se administra durante los días 1-5, seguida de la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra tres veces por día durante los días 1-3 seguidos por la administración de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100mg/m² y b) aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra durante los días 1-5 seguidos por la administración de la composición de nanopartículas durante

los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente tres veces por día durante los días 1-3, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde el taxano está en el intervalo aproximado de una dosis de 100-150mg/m² (como 100mg/m²) y b) administrar intravenosamente o intraperitonealmente al paciente aproximadamente 5-100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina, donde la decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente durante los días 1-5, seguida de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) no ha tenido regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) no ha tenido más que 2 regímenes citotóxicos previos. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) ha tenido más de 2 regímenes citotóxicos previos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además la administración de uno o más agentes adicionales. En algunas modalidades, el agente adicional es otro agente que modifica la epigenética en una célula, como

los agentes descritos aquí. En algunas modalidades, el agente adicional es un agente quimioterapéutico, como los agentes quimioterapéuticos descritos en la Solicitud de Patente Estadounidense No.2006/0263434, incorporada a la presente en su totalidad. En algunas modalidades, el agente adicional es cualquiera de dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, capecitabina, lenalidomide, sunitinib, paclitaxel y docetaxelo. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa, que comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), b) una cantidad efectiva de vorinostat y c) una cantidad efectiva de un agente adicional seleccionado del grupo que comprende de dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, capecitabina, lenalidomide, sunitinib, paclitaxel y docetaxelo. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa, que comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), b) una cantidad efectiva de vorinostat y c) una cantidad efectiva de capecitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa, que comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), b) una cantidad efectiva de vorinostat y c) una cantidad efectiva de azacitidina.

En algunas modalidades, el método comprende además la administración de un agente basado en platino, incluyendo por ejemplo el carboplatino y el cisplatino. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de histona deacetilasa y c) una cantidad efectiva de un agente basado en platino. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de histona deacetilasa y c) una cantidad efectiva de un agente basado

en platino. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; y b) una cantidad efectiva de vorinostat y c) una cantidad efectiva de carboplatino. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; b) que administrar oralmente una cantidad efectiva de vorinostat y c) administrar intravenosamente una cantidad efectiva de carboplatino.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrr intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²); b) administrar oralmente aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 (como aproximadamente 400 mg.) de vorinostat y c) administrar intravenosamente carboplatino en la dosis de ABC (área bajo la curva) 2-6 (como AUC₂). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama triple negativo) en un paciente, que comprende: a) administrar intravenosamente una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en una dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como aproximadamente 100mg/m²) cada semana; b) administrar oralmente aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 (como aproximadamente 400 mg.) vorinostat de tres a siete días y c) administrar intravenosamente carboplatino en la dosis de ABC (área bajo la curva) 2-6 (como AUC₂) cada semana. En algunas modalidades, la administración de una composición de la nanopartícula, el vorinostat y el carboplatino es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el carboplatino se administran durante el día una de cada semana, y el vorinostat se administra durante los días 1-3 de cada semana.

La presente invención en algunas modalidades proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente, que comprende la

administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. El otro agente puede ser un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat) o un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina o decitabina). En algunas modalidades, el método comprende además la administración al paciente de un agente basado en platino. En algunas modalidades de cualquier de los métodos descritos aquí, la enfermedad proliferativa es cáncer, como cáncer de mama. En algunas modalidades, el paciente obtiene resultados negativos para ER, PR o HER2. En algunas modalidades, el paciente obtiene resultados negativos para ER, PR y HER2. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer ovárico. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar amicrocítico). En algunas modalidades de cualquier de los métodos descritos anteriormente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y el otro agente se administran simultáneamente. En algunas modalidades de cualquier de los métodos descritos anteriormente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y el otro agente se administran secuencialmente. En algunas modalidades de cualquier de los métodos descritos anteriormente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y el otro agente se administran de forma concomitante.

En algunas modalidades de cualquier de los métodos descritos anteriormente, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades de cualquier de los métodos descritos anteriormente, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la proteína portadora es albúmina. En algunas modalidades, la proporción en peso de albúmina con respecto a taxano en la composición de nanopartículas es menor que aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1. En algunas modalidades de cualquier de los métodos descritos anteriormente, el paciente es un humano.

La presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina) para usarla en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (como cáncer), donde el uso comprende la administración

simultánea, secuencial, y/o concomitante de un agente que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende a un agente que modifica la epigenética en una célula para usarla en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (como cáncer), donde el uso comprende la administración simultánea, secuencial, y/o concomitante de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina). En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones de la nanopartícula que contienen taxano y composiciones que comprenden a un agente que inhibe la prosupervivencia y/o la señal inflamatoria para el uso simultáneo, secuencial, y/o concomitante para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (como cáncer).

En algunas modalidades, se proporciona un kit que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, se proporciona un medicamento que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula.

Métodos para tratar enfermedades proliferativas

Los métodos de terapia combinada descritos aquí son útiles para tratar enfermedades proliferativas. Los métodos requieren la administración de una composición de nanopartículas y otro agente en cantidades efectivas. En algunas modalidades, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retardar el desarrollo. 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 de cáncer, la cantidad efectiva del fármaco o composición puede: (i) reducir la cantidad de células cancerígenas; (ii) reducir el tamaño tumoral; (iii) inhibir, retrasar, alentar hasta cierto punto y preferentemente finalizar la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, lento hasta cierto punto y preferentemente finalizar) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retardar la ocurrencia y/o la recidiva del tumor; y/o (vii) aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con cáncer.

Así, en algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la proliferación celular (como el crecimiento tumoral) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente inhiben sinérgicamente la proliferación celular (como el crecimiento de la célula tumoral). En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%) la proliferación celular se inhibe. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral (como metástasis del cáncer de mama, metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente inhiben sinérgicamente la metástasis tumoral. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 20%, 30%, 40%, 60%, el 70%, 80%, 90% o 100%) de la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, el método para inhibir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, se proporciona el método para inhibir la metástasis al pulmón. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un

inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra mediante administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente reducen sinérgicamente (tal como erradican) la metástasis tumoral. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquier del 20%, 30%, e 40%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%) de la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método para reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, se proporciona el método para reducir la metástasis al pulmón. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano es paclitáxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir la incidencia o la carga de la metástasis tumoral preexistente (como metástasis pulmonar o metástasis del nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la

epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir el tamaño tumoral en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente reducen sinérgicamente el tamaño tumoral. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%). En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para prolongar el período de tiempo a la progresión de la enfermedad de una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el método prolonga el período de tiempo a la progresión de la enfermedad por al menos cualquier de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, o 12 semanas. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para prolongar la supervivencia de un paciente que tiene una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el método prolonga la supervivencia del paciente por al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, o de 24 meses. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

Se entiende que cualquiera de las modalidades en esta sección aplica a las modalidades proporcionadas en la sección “métodos de terapia combinada.” Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de un vorinostat, donde la composición de nanopartículas y el vorinostat se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, se proporciona

un método para reducir (como erradicar) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un vorinostat, donde la composición de nanopartículas y el vorinostat se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de histona deacetilasa, donde la composición de nanopartículas y el inhibidor de histona deacetilasa se administran de forma concomitante. En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir (como erradicar) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de histona deacetilasa, donde la composición de nanopartículas y el bcl-2 se administran de forma concomitante.

La eficacia de los métodos de la presente invención puede evaluarse por uno o más criterios, que incluyen, entre otros, marcadores de proliferación y/o apoptosis, metilación génica, perfil de la expresión génica y acetilación de la histona del tejido. En algunas modalidades, la eficacia del método puede evaluarse por formación de imágenes funcional, tal como la exploración PET/CT y/o tomografía de emisión de posición 18 por fludeoxilosa (FDG-PET) (Sun, X. et al. J. Nucl. Med. (2011) 52 (1):140-146).

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración a un individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula, donde el valor de absorción estándar (SUV) determinado en una exploración FDG-PET en el paciente se reduce por al menos aproximadamente cualquiera del 10%, 20%,

30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación de un valor SUV basal en el paciente antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación del valor SUV en el paciente después del tratamiento.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula, donde el nivel de C1D15 se reduce por al menos aproximadamente cualquiera del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación de un nivel de C1D15 basal en el paciente antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación del nivel C1D15 en el paciente después del tratamiento.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que

modifica la epigenética en una célula, donde el nivel de la metilación de ADN en uno o más genes en el paciente se reduce por al menos aproximadamente cualquiera del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación de un nivel de la metilación de ADN basal en el paciente antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación del nivel de la metilación de ADN en el paciente después del tratamiento. En algunas modalidades, el nivel de la metilación de ADN se determina basado en la metilación de uno o más genes objetivo, como ER-alfa, APC-1, RAR-beta, ciclina D2, Torcedura, RASSF1A e HIN-1. Los niveles de metilación pueden determinarse, por ejemplo, por el multiplexor cuantitativo del PCR específico para la metilación.

En algunas modalidades, la sensibilidad del método se determina mediante el perfil de la expresión génica. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula, donde el nivel de expresión en uno o más genes en el paciente se cambia por al menos aproximadamente cualquiera del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas

modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación de un perfil de la expresión génica basal en el paciente antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación del perfil de la expresión génica en el paciente después del tratamiento. Los cambios de la expresión génica pueden determinarse, por ejemplo, por RT-PCR o inmunohistoquímica.

En algunas modalidades, la sensibilidad del método se determina mediante el nivel de la deacetilación de la histona. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula, donde el nivel de la deacetilación de la histona en el paciente se reduce por al menos aproximadamente cualquiera del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa (como vorinostat). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como azacitidina). En algunas modalidades, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa (como decitabina). En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra vía intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra vía oral. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación de un nivel de la acetilación de la histona basal en el paciente antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación del nivel de la acetilación de la histona en el paciente después del tratamiento. El nivel de la acetilación de la histona puede determinarse, por ejemplo, por la determinación del nivel de la acetilación de la histona en la sangre periférica y/o tejido de células mononucleares.

Los métodos de tratamiento también pueden evaluarse por seguridad y toxicidad, por ejemplo, basado en análisis NCI CTCAE.

Los métodos descritos aquí son útiles para tratar diversas enfermedades. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es una enfermedad no cáncerosa, incluyendo, entre otras, fibrosis (sobre todo pulmonar, pero también

otros tipos de la fibrosis, como la fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, arterioesclerosis y proliferación muscular lisa en los vasos sanguíneos, como estenosis o restenosis después de la angioplastia. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cualquiera de las enfermedades siguientes: restenosis, estenosis, fibrosis, angiogénesis, psoriasis, arterioesclerosis y proliferación de células musculares lisas.

En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es tumor benigno o de neoplasia maligna. En donde anteriormente y posteriormente se menciona tumor, una enfermedad tumoral, carcinoma o cáncer, también la metástasis en el órgano original o tejido y/o en cualquier otra ubicación se implica alternativamente o además, todo lo que es la ubicación de tumor y/o metástasis.

En algunas modalidades, el método se usa para el tratamiento contra un tumor primario. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer metastásico (es decir cáncer que se ha diseminado por metástasis de tumor primario). En algunas modalidades, el método es para el tratamiento de una enfermedad avanzada o menor medida de la enfermedad, como la carga tumoral baja. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en una fase avanzada. En algunas modalidades, el método es para el tratamiento de un cáncer de mama de etapa temprana. Los métodos pueden llevarse a la práctica en una forma adyuvante. Los métodos proporcionados aquí también pueden llevarse a la práctica en una forma neoadyuvante, *es decir*, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas modalidades, el método comprende además efectuar una cirugía en el paciente después de la finalización del tratamiento. Por ejemplo, en algunas modalidades cuando el cáncer es cáncer de mama, una cirugía conservadora de pecho o mastectomía pueden llevarse a cabo dentro de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 semanas después de la finalización de la quimioterapia del neoadyuvante.

En algunas modalidades, el paciente previamente ha sido sometido a un tratamiento. En algunas modalidades, el paciente no se ha sometido a tratamiento previamente. En algunas modalidades, el tratamiento es una terapia de primera línea. En algunas modalidades, el cáncer de mama ha ocurrido de nuevo después de una remisión.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. Estos métodos pueden usarse, por ejemplo, para tratar, estabilizar, prevenir, y/o retardar cualquier

tipo o etapa del cáncer de mama, tal como cáncer de mama de etapa temprana, cáncer de mama no metastásico, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama de etapa IV, cáncer de mama localmente avanzado, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en remisión, cáncer de mama en forma adyuvante, o el cáncer de mama en forma neoadyuvante. En algunas modalidades, el método es útil para la terapia sistémica preoperatoria (PST).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (que puede ser el HER2 positivo o negativo), incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama de etapa IV, cáncer de mama localmente avanzado y cáncer de mama metastásico. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama tipo B luminal. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama de célula basal. En algunas modalidades, el paciente se diagnostica con lesión T2, T3, o T4 o una etapa N, M0 o T1c, N1-3 y M0. En algunas modalidades, el paciente tiene un estado de desempeño ECOG de 0-1. En algunas modalidades, el paciente tiene la metástasis dérmica de pecho ipsilateral. En algunas modalidades, el paciente ha experimentado una terapia previa (como terapia hormonal). En algunas modalidades, el paciente no ha experimentado una terapia previa (como la terapia hormonal). En algunas modalidades, el paciente espera una cirugía definitiva. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama reseccionado. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama no reseccionado, como el cáncer de mama de etapa II o III no reseccionado.

En algunas modalidades, el método es para tratar a un paciente que tiene uno o más de estos factores de riesgo dando como resultado una probabilidad más elevada del cáncer de mama en vías de desarrollo que un paciente sin estos factores de riesgo. Estos factores de riesgo incluyen, entre otros, edad, sexo, raza, dieta, historial de la enfermedad anterior, la presencia de la enfermedad precursora, consideraciones genética (es decir, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano genéticamente o de lo contrario predispuesto al cáncer de mama en vías de desarrollar cáncer de mama quien ha o no ha sido diagnosticado con cáncer de mama. Los pacientes en riesgo de cáncer de mama incluyen, p.ej, aquellos que tienen a parientes que han experimentado esta enfermedad y a aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de genético o marcadores bioquímicos. Por ejemplo, el paciente puede ser un humano que tiene un gen, mutación

genética o polimorfismo asociado con el cáncer de mama (p.ej. BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2 y/o TP53) o tiene uno o más copias suplementarias de un gen (p.ej, uno o más copias suplementarias del gen HER2) asociado con el cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer de mama es HER2 negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es ER negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es PR negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es HER2 negativo y EP negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es HER2 negativo y PR negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es PR negativo y ER negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es ER negativo, PR negativo y HER2 negativo.

Los métodos descritos aquí también son útiles para tratar otros tumores sólidos (como tumores sólidos avanzados). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, el cáncer pulmonar de célula no pequeña (NSCLC, tal como NSCLC avanzado), cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC, tal como SCLC avanzado), y neoplasia maligna avanzada de tumor sólido en el pulmón. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cualquier cáncer ovárico, cáncer de la cabeza y cuello, neoplasias malignas gástricas, melanoma (incluyendo el melanoma metastásico y el melanoma de neoplasia maligna), cáncer ovárico, cáncer colorrectal y cáncer pancreático.

En algunas modalidades, el método es útil para tratar uno o más de lo siguiente: linfoma del linfocito T cutáneo (CTCL), leucemia, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y leucemia mieloide agudo.

En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer de cualquiera de los siguientes: carcinoma de célula basal, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda, cáncer pancreático, cáncer de pulmón (cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de célula no pequeña), cáncer esofágico, cáncer del estómago, cáncer biliar, cáncer de próstata, cáncer hepático, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, y ovárico y cáncer de la vejiga. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que comprende adenocarcinoma de páncreas ductal, adenocarcinoma del colon y quistoadenocarcinoma del ovario. En algunas modalidades, el cáncer es adenocarcinoma de páncreas ductal. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor poco perfundido y/o poco vascularizado.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático, incluyendo adenocarcinoma por ejemplo pancreático, carcinoma adenoescamoso pancreático, carcinoma escamocelular pancreático y carcinoma celular gigantesco pancreático. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático exócrino. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático endocrino (como carcinoma de la célula del islote). En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático metastásico avanzado.

Otros ejemplos de cánceres que pueden someterse a tratamiento por los métodos de la invención incluyen, entre otros, carcinoma adenocortical, metaplasia mieloide agnogénica, cánceres relacionados con el SIDA (p.ej, linfoma relacionado con el SIDA), cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitoma (p.ej, cerebelar y cerebral), carcinoma de célula basal, cáncer del conducto de la bilis (p.ej, extrahepático), cáncer de la vejiga, cáncer óseo, (osteosarcoma e histiocitoma fibroso de neoplasia maligna), tumor cerebral (p.ej, glioma, glioma del tronco del encéfalo, astrocitoma cerebelar o cerebral (p.ej, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma (de neoplasia maligna) anaplástico), glioma de neoplasia maligna, ependimoma, oligodenglioma, meningioma, craneofaringioma, hemangioblastomas, meduloblastoma, supratentorial tumores neuroectodérmicos primitivos, vía visual y glioma hipotalámica y glioblastoma), cáncer de mama, adenomas bronquiales / carcinoids, tumor carcinoide (p.ej. Tumor carcinoide gastrointestinal), carcinoma de linfoma del sistema nervioso central, primario desconocido, cáncer cervical, cáncer del colon, cáncer colorrectal, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer endometrial (p.ej, cáncer uterino), ependimoma, cáncer esofágico, la familia Ewing de tumores, cáncer ocular (p.ej, melanoma intraocular y retinoblastoma), cáncer de la vesícula biliar, gástrico (estómago) cáncer, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de la célula germinal, (p.ej, extracraneal, extragonadal, ovárico), tumor trofoblástico gestacional, cáncer de la cabeza y cuello, cáncer (hepático) hepatocelular (p.ej, carcinoma hepático y heptoma), cáncer hipofaríngeo, carcinoma de la célula del islote (páncreas endocrino), cáncer laríngeo, cáncer laríngeo, leucemia, labio y cáncer de la cavidad bucal, cáncer oral, cáncer hepático, cáncer de pulmón (p.ej. Cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar amicrocítico, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón), neoplasma linfoide (p.ej, linfoma), meduloblastoma, cáncer ovárico, mesotelioma, cáncer del estrechamiento escamoso metastásico, cáncer

de la boca, múltiple síndrome de la neoplasia endocrino, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mieloproliferativas / mielodisplásicas, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer neuroendócrino, cáncer orofaríngeo, cáncer ovárico (p.ej. Cáncer epitelial ovárico, tumor de la célula germinal ovárico, tumor potencial de neoplasia maligna bajo ovárico), cáncer pancreático, cáncer de la paratiroides, cáncer del pene, cáncer de cáncer peritoneal, faríngeo, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentorial, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, linfoma, linfoma del sistema nervioso central primario (microglioma), linfangiomiomatosis pulmonar, cáncer rectal, cáncer renal, pelvis renal y cáncer ureter (cáncer celular de transición), rabdomiosarcoma, cáncer de la glándula salival, cáncer dérmico (p.ej. no melanoma (p.ej. Carcinoma escamocelular), melanoma y carcinoma de la célula de Merkel), cáncer del intestino delgado, cáncer de la célula escamosa, cáncer testicular, cáncer del estrechamiento, timoma y carcinoma tímico, cáncer de la tiroides, esclerosis tuberosa, cáncer uretral, cáncer vaginal, vulvar cáncer, tumor de Wilms y posttrasplante trastorno linfoproliferativo (PTLD), proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (como esto asociado con tumores cerebrales), y el síndrome de Meigs.

En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido (como un tumor sólido avanzado). El tumor sólido incluye, entre otros, sarcomas y carcinomas como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma del tejido blando, sacronomasinovioma uterino, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma del colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma escamocelular, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de la glándula sudorípara, carcinoma de la glándula sebáceo, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, quistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de la célula renal (incluyendo por ejemplo el adenocarcinoma, carcinoma de la célula renal celular depurado, carcinoma de la célula renal papilar, carcinoma de la célula renal de cromóforo, carcinoma de la célula renal del conducto de recolección, carcinoma de la célula renal granular, carcinoma de la célula renal granular mixta, angiomiolipomas renales o fusocarcinoma de la célula renal),

hepatoma, carcinoma del conducto de la bilis, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, pequeño carcinoma pulmonar celular, carcinoma de la vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En algunas modalidades el neoplasma linfoide (*p.ej.* linfoma) es un neoplasma del linfocito B. Ejemplos de neoplasmas del linfocito B incluyen, entre otros, neoplasmas del linfocito B precursores (*p.ej.* leucemia/linfoma del precursor B linfoblástico) y neoplasmas del linfocito B periféricos (*p.ej.* leucemia linfocítica crónica del linfocito B / leucemia prolinfocítica / pequeño linfoma linfocítico (pequeño linfocítico (SL) NHL), linfoma linfoplasmacitoide / inmunocitoma, linfoma de la célula de manto, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (*p.ej.* grados citológicos: I (pequeña célula), II (célula pequeña y grande mixta), III (célula grande) y/o subtipo: célula pequeña tipo difusa y predominantemente), linfoma no de Hodgkin (NHL) de bajo grado/folicular, NHL de grado intermedio/folicular, linfoma del linfocito B de zona marginal (*p.ej.* extranodal (*p.ej.* linfocitos B monocitoides +/- TIPO MALT) y/o Nodular (*p.ej.* linfocitos B monocitoides +/-)), linfoma de zona marginal esplénica (*p.ej.* linfocitos de las vellosidades +/-), leucemia de la célula pelúcida, mieloma de la célula de la plasmacitoma/plasma (*p.ej.* mieloma y mieloma múltiple), linfoma del linfocito B difuso grande (*p.ej.* linfoma del linfocito B (tímico) mediastínico primario), NHL difuso de grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma del linfocito B de alto grado, NHL inmunoblástico tipo Burkitt de alto grado, NHL linfoblástico de alto grado, célula pequeña no dividida de alto grado NHL, enfermedad abultada NHL, linfoma relacionado con el SIDA y la macroglobulinemia de Waldenstrom).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide (*p.ej.* linfoma) es un linfocito T y/o neoplasma de la célula NK putativa. Los ejemplos de linfocito T y/o neoplasmas de la célula NK putativa incluyen, entre otros, neoplasma del linfocito T precursor (linfoma/leucemia del precursor T linfoblástico) y linfocito T periférico y neoplasmas de la célula NK (*p.ej.* leucemia linfocítica crónica del linfocito T / leucemia prolinfocítica y leucemia del linfocito granular grande (LGL) (*p.ej.* linfocito tipo T y/o célula tipo NK), linfoma del linfocito T cutáneo (*p.ej.* micosis fungoides/síndrome de Sezary), linfomas del linfocito T primarios no específicos

(p.ej, categorías citológicas (p.ej, célula de tamaño medio, célula media y grande mixta), célula grande, célula linfoepiteloide, linfoma subtipo linfocito T hepatosplénico y linfoma del linfocito T paniculítico subcutáneo), linfoma del linfocito T angioinmunoblástico (AILD), linfoma angiocéntrico, linfoma del linfocito T intestinal (p.ej. enteropatía +/- asociada), linfoma/leucemia del linfocito T adulto (ATL), linfoma celular anaplástico grande (ALCL) (p.ej, CD30 +, T y tipos de células nulas), linfoma grande y celular anaplástico, y tipo Hodgkin).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide (p.ej, linfoma) es la enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin puede ser el predominio del linfocito, de la esclerosis nodular, la celularidad mezclada, la reducción del linfocito, y/o de linfocito rico.

En algunas modalidades, el cáncer es leucemia. En algunas modalidades, la leucemia es leucemia crónica. Los ejemplos de leucemia crónica incluyen, entre otras cosas, leucemia crónica mielocítica I (granulocítica), crónica mielógeno, y leucemia linfocítica crónica (CLL). En algunas modalidades, la leucemia es leucemia aguda. Ejemplos de leucemia aguda incluyen, entre otros, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (p.ej, mieloblástico, promielocítico, mielomonocítico, monocítico, y eritroleucemia).

En algunas modalidades, el cáncer es tumor líquido o plasmocitoma. La plasmocitoma incluye, entre otros, mieloma. El mieloma incluye, entre otros, una plasmocitoma extramedular, un mieloma solitario y mieloma múltiple. En algunas modalidades, la plasmocitoma es mieloma múltiple.

En algunas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. Ejemplos de mieloma múltiple incluyen, entre otros, mieloma múltiple de IgG, mieloma múltiple de IgA, mieloma múltiple de IgD, mieloma múltiple de IgE y mieloma múltiple no secretor. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma múltiple de IgG. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma múltiple de IgA. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma múltiple indoloro o quiescente. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma múltiple progresivo. En algunas modalidades, el mieloma múltiple puede ser resistente a un fármaco, tal como, entre otros, bortezomib, dexametasona (Dex-), doxorubicina (Doxiciclina-), y melfalano (LR).

Modos de administración

La composición comprende nanopartículas que comprenden taxano

(también referido como “composición de la nanopartícula”) y el otro agente puede administrarse simultáneamente (es decir, administración simultánea) y/o secuencialmente (es decir, administración secuencial).

En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el otro agente (incluyendo a los agentes específicos descritos aquí) se administran simultáneamente. El término “administración simultánea,” como se utiliza aquí, significa que la composición de nanopartículas y el otro agente no se administran con una separación del período de tiempo de más que aproximadamente 15 minutos, tal como no más que aproximadamente ninguno de 10, 5, o 1 minutos. 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. El término “administración secuencial” como se utiliza aquí significa que el fármaco en la composición de nanopartículas y el otro agente se administran con una separación del período de tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más que aproximadamente cualquier de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. La composición de nanopartículas o el otro agente pueden administrarse primero. La composición de nanopartículas y el otro agente están contenidos en composiciones separadas, que pueden contenerse en envases iguales o diferentes.

En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente es concomitante, es decir, el período de administración de la composición de nanopartículas y aquel del otro traslape del 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 al menos cualquier de una, dos, tres, o cuatro semanas. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician en aproximadamente el mismo período de tiempo (por ejemplo, dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente terminan en aproximadamente el mismo período de tiempo (por ejemplo,

dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas modalidades, la administración del otro agente sigue (por ejemplo para aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración del otro agente se inicia después (por ejemplo después del aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses) la iniciación de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician y se terminan en aproximadamente el mismo período de tiempo. En algunas modalidades, la administración 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 el otro agente terminan en aproximadamente el mismo período de tiempo y 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 12 meses) de la iniciación de la administración de la composición de la nanopartícula.

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

La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el otro agente puede ajustarse sobre el curso del tratamiento, basado en el juicio del médico de administración. Cuando es 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 otro agente puede administrarse más o menos con frecuencia. En algunas modalidades, se

puede usar la formulación de liberación continua prolongada de la nanopartícula que contiene el fármaco y/o otro agente. Diversas formulaciones y los dispositivos para lograr la liberación prolongada se conocen de la técnica. Ejemplos de frecuencias de dosificación se proporcionan adicionalmente en la presente.

La composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse al usar la misma ruta de administración o diferentes rutas de administración. Ejemplos de rutas de administración se proporcionan adicionalmente en la presente. En algunas modalidades (tanto para administraciones simultáneas como para secuenciales), el taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente se administran en una proporción predeterminada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la proporción en peso del 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 del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es menor que de aproximadamente cualquiera de 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, y 1:1. En algunas modalidades, la proporción en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es más que aproximadamente cualquiera de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Se contemplan otras proporciones.

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

En algunas modalidades, se administra suficiente de otro agente como para permitir la reducción de la dosis normal del fármaco en la composición de

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

En algunas modalidades, la dosis tanto del taxano en la composición de nanopartículas como del otro agente se reduce en comparación con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando es administrado por sí solo. En algunas modalidades, tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el otro agente se administran en un subterapéutico, es decir, reducidos en 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%, 40%, 30%, 20% o 10% del MTD.

En algunas modalidades, la dosis del taxano y/o la dosis del otro agente son más elevadas que lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra por sí solo. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el otro agente es sustancialmente más elevada que la dosis tóxica máxima (MTD) establecida. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el otro agente es más que aproximadamente el 50%, 40%, 30%, 20% o 10% del MTD del agente cuando es administrado por sí solo.

En algunas modalidades, la cantidad del taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición se incluye en cualquier de los intervalos siguientes: aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 mg., aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg., aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 mg., aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125 mg., aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150 mg., aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175 mg.,

aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225 mg., aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250 mg., aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350 mg., aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 450 mg. o aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 mg. En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) o derivado del mismo en una 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 se diluyen (aproximadamente 0.1 mg/ml) o concentran (aproximadamente 100 mg/ml), incluyendo por ejemplo a cualquiera de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas modalidades, la concentración de taxano (p.ej, paclitaxel) es al menos aproximadamente cualquiera de 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml.

Ejemplos de cantidades efectivas de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluyen, entre otros, al menos aproximadamente cualquiera de 25mg/m², 30mg/m², 50mg/m², 60mg/m², 75mg/m², 80mg/m², 90mg/m², 100mg/m², 120mg/m², 125mg/m², 150mg/m², 160mg/m², 175mg/m², 180mg/m², 200mg/m², 210mg/m², 220mg/m², 250mg/m², 260mg/m², 300mg/m², 350mg/m², 400mg/m², 500mg/m², 540mg/m², 750mg/m², 1000mg/m², o 1080mg/m² de taxano (p.ej, paclitaxel). En diversas modalidades, la composición incluye menos que cualquier valor de 350mg/m², 300mg/m², 250mg/m², 200mg/m², 150mg/m², 120mg/m², 100mg/m², 90mg/m², 50mg/m², o 30mg/m² de taxano (p.ej, paclitaxel). En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) por administración es menor que de aproximadamente cualquier de 25mg/m², 22mg/m², 20mg/m², 18mg/m², 15mg/m², 14mg/m², 13mg/m², 12mg/m², 11mg/m², 10mg/m², 9mg/m², 8mg/m², 7mg/m², 6mg/m², 5mg/m²,

4mg/m², 3mg/m², 2mg/m², o 1mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición incluye cualquiera de los intervalos siguientes: aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5mg/m², aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10mg/m², aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25mg/m², aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50mg/m², aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75mg/m², aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100mg/m², aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125mg/m², aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150mg/m², aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175mg/m², aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200mg/m², aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225mg/m², aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250mg/m², aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300mg/m², aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350mg/m² o aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición es de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 300mg/m², como aproximadamente 20 hasta aproximadamente 300mg/m², aproximadamente 50 hasta aproximadamente 250mg/m², aproximadamente 100 hasta aproximadamente 150mg/m², sobre 120mg/m², sobre 130mg/m², o sobre 140mg/m², o sobre 260mg/m².

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

Las frecuencias de dosificación ejemplificantes para la composición de nanopartículas (y como se indica a continuación para el otro agente) incluyen, entre otros, cada semana sin brote; cada semana, de tres a cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; cada semana, de dos a tres semanas. En algunas modalidades, la composición se administra aproximadamente cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas

modalidades, la composición se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7x (es decir, diariamente) una semana, o tres veces diariamente, dos veces diariamente. En algunas modalidades, los intervalos entre cada administración son menores que aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas modalidades, los intervalos entre cada administración son más que aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas modalidades, no hay ruptura en el programa de dosificación. En algunas modalidades, el intervalo entre cada administración no es más que aproximadamente una semana.

En algunas modalidades, el taxano en la composición de nanopartículas se administra cada semana. En algunas modalidades, el taxano en una composición de nanopartículas se administra cada dos semanas. En algunas modalidades, el taxano en la composición de nanopartículas se administra cada tres semanas. En algunas modalidades, el otro agente se administra 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7 veces por semana. En algunas modalidades, el otro agente se administra cada dos semanas o de dos a tres semanas. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el otro agente es vorinostat. En algunas modalidades de las dosis y/o administraciones anteriores, el taxano es paclitaxel y el otro agente es vorinostat.

La administración de la composición de nanopartículas (y el otro agente) puede extenderse durante un largo periodo de tiempo, tal como desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas modalidades, la composición se administra por un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, o 84 meses. En algunas modalidades, el taxano (p.ej, paclitaxel) se administra por un periodo de al menos un mes, donde el intervalo entre cada administración no es más que aproximadamente una semana, y donde la dosis de taxano (p.ej, paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 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, 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 al ser proporcionado

en un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) puede ser de aproximadamente 60 hasta aproximadamente 300mg/m² (p.ej, aproximadamente 260mg/m²) al ser proporcionado en un programa de tres semanas.

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

En algunas modalidades, el paciente se somete a tratamiento durante aproximadamente cualquier período de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez ciclos de tratamiento. Las composiciones descritas aquí permiten la infusión de 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 aproximadamente cualquiera de 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En algunas modalidades, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos.

Otra dosis ejemplificantes de taxano (en algunas modalidades paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, entre otros, aproximadamente cualquiera 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 un intervalo aproximado de 100-400mg/m² al ser proporcionado en un programa de 3 semanas, o aproximadamente 50-250mg/m² al ser proporcionado en un programa semanal.

La frecuencia de dosificación del otro agente puede ser igual o diferente de la de la composición de la nanopartícula. Las frecuencias ejemplificantes se

proporcionaron anteriormente. Como ejemplo adicional, el otro agente puede administrarse tres veces por día, dos veces por día, diariamente, 6 veces por semana, 5 veces por semana, 4 veces por semana, 3 veces por semana, dos veces por semana, cada semana. En algunas modalidades, el otro agente se administra dos veces al día o tres veces diariamente. Las cantidades ejemplificantes del otro agente incluyen, entre otras, cualquiera de los intervalos siguientes: aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 mg., aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg., aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 mg., aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125 mg., aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150 mg., aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175 mg., aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225 mg., aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250 mg., aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350 mg., aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 450 mg. o aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente 550 mg., aproximadamente 550 hasta aproximadamente 600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 650 mg., aproximadamente 650 hasta aproximadamente 700 mg., aproximadamente 700 mg. hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800 mg. hasta aproximadamente 850 mg., aproximadamente 850 mg. hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 950 mg., aproximadamente 950 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. Por ejemplo, el otro agente puede administrarse en una dosis de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta

aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). Por ejemplo, en algunas modalidades, se administra vorinostat (por ejemplo por administración oral) en aproximadamente 20-100mg/kg (incluyendo por ejemplo 30mg/kg, 40mg/kg, 50mg/kg, 60mg/kg, 70mg/kg, 80mg/kg), tres veces por semana. En algunas modalidades, se administra azacitidina (por ejemplo por administración intraperitoneal) en aproximadamente 20-200mg/kg/día (incluyendo por ejemplo 50mg/kg/día, 80mg/kg/día, 100mg/kg/día, 120mg/kg/día, 140mg/kg/día, 180mg/kg/día). En algunas modalidades, se administra decitabina (por ejemplo por administración intraperitoneal) en aproximadamente 0.75-4mg/kg/día (incluyendo por ejemplo 1.0mg/kg/día, 1.5mg/kg/día, 2.00mg/kg/día, 2.5mg/kg/día, 3.0mg/kg/día, 3.5mg/kg/día).

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

está entre aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 150mg/m² hasta aproximadamente 350mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 150mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 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 aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 200mg/m² hasta aproximadamente 350mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, aproximadamente 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, aproximadamente 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, aproximadamente 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, aproximadamente 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, aproximadamente 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, aproximadamente 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, aproximadamente 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 260mg/m². En algunas modalidades de los métodos de cualquiera de los anteriores, la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 20-30mg/kg, aproximadamente 30-40mg/kg, aproximadamente 40-50mg/kg, aproximadamente 50-60mg/kg, aproximadamente 60-70mg/kg, aproximadamente 70-80mg/kg, aproximadamente 80-100mg/kg, o aproximadamente 100-120mg/kg.

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 80 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente

600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 700 mg., aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800 hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 1000 mg.). 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 80 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente 600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 700 mg., aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800 hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 1000 mg.). 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 80 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente 600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 700 mg., aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800 hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 1000 mg.). 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 80 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente 600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 700 mg.,

aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800 hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 1000 mg.). 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 80 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente 600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 700 mg., aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800 hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 1000 mg.). 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 80 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente 600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 700 mg., aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800 hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 1000 mg.). 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 80 mg. hasta aproximadamente 1000 mg. (incluyendo por ejemplo aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500 mg., aproximadamente 500 hasta aproximadamente 600 mg., aproximadamente 600 hasta aproximadamente 700 mg., aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg., aproximadamente 800

hasta aproximadamente 900 mg., aproximadamente 900 mg. hasta aproximadamente 1000 mg.). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 100mg/m². En algunas modalidades de los métodos de cualquiera de los anteriores, la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 100-200 mg., aproximadamente 200-300 mg., aproximadamente 300-400 mg., aproximadamente 400-500 mg.

En algunas modalidades, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 100mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente (como vorinostat) son de aproximadamente 400 mg.

En algunas modalidades, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 50-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 100mg/m²) y la cantidad efectiva del otro agente (como azacitidina) es de aproximadamente 10-200 mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de paclitaxel en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 50-300mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 100mg/m²) y la cantidad efectiva del otro agente (como decitabina) es de aproximadamente 10-200mg/m² (incluyendo por ejemplo aproximadamente 50-100mg/m² o por ejemplo aproximadamente 75mg/m²).

La composición de nanopartículas (y el otro agente) descrito aquí puede administrarse a un paciente (como el humano) vía diversas rutas, incluyendo, por ejemplo, intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, a través de la mucosa, y transdérmica. En algunas modalidades, se puede la formulación de liberación continua prolongada de la composición usar. En una variación de la invención, las nanopartículas (como nanopartículas de albúmina) pueden administrarse por cualquier ruta aceptable incluyendo, entre otros, oralmente, intramuscularmente, transdérmicamente, intravenosamente, a través de un inhalador u otro sistemas de administración aérea y similar.

Una combinación de las configuraciones de administración descritas aquí puede usarse. Los métodos de terapia combinada descritos aquí pueden llevarse a cabo por sí solo o junto con otra terapia, como cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica, y similares. Además, una persona que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad proliferativa puede recibir tratamientos

para inhibir o y/o retardar el desarrollo de la enfermedad.

Como se entenderá por los que tienen experiencia común en la técnica, las dosis adecuadas de otros agentes serán aproximadamente las ya empleados en terapias clínicas donde el otro agente se administra por sí solo o combinado con otros agentes. La variación en la dosis ocurrirá probablemente según la afección que es sometido al tratamiento. Como se describió anteriormente, en algunas modalidades, los otros agentes pueden administrarse a un nivel reducido.

Composiciones de la nanopartícula

Las composiciones de la nanopartícula descritas aquí comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas modalidades que comprende esencialmente en) taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina). Las nanopartículas de fármacos poso solubles en agua (como taxano) se han descrito en, por ejemplo, las Patente de EE.UU. Nos. 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579 y 7,820,788 y también en la solicitudes de patente de EE.UU. Nos. 2006/0263434 y 2007/0082838; Solicitud de Patente PCT WO08/137148.

En algunas modalidades, la composición comprende nanopartículas con un diámetro medio o promedio no mayor que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor que aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, y 100 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 150 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 100 nm. En algunas modalidades, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400 nm. En algunas modalidades, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 hasta aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, las nanopartículas son estériles y filtrables.

En algunas modalidades, las nanopartículas en la composición descrita aquí tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo al menos

aproximadamente cualquiera del 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%) de todas las nanopartículas en la composición tiene un diámetro no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo al menos cualquiera del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99%) de todas las nanopartículas en la composición están incluidas dentro del intervalo aproximado de 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, la proteína portadora tiene grupos sulfidral que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera del 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o e 90%) de la proteína portadora 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 paclitaxel) recubierto de una proteína portadora, como 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 aproximadamente cualquiera del 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de taxano en la composición está en forma de la nanopartícula. En algunas modalidades, el taxano en las nanopartículas constituye más que aproximadamente cualquiera del 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 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 de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de surfactantes (como Cremophor, Tween 80, u otros solventes orgánicos usados para la administración de taxanos). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas contiene menos que

aproximadamente cualquiera del 20%, el 15%, el 10%, el 7.5%, el 5%, el 2.5%, o solvente orgánico del 1%. En algunas modalidades, la proporción en peso de la proteína portadora (como albúmina) y el taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas modalidades, la proporción en peso de proteína portadora (como albúmina) y taxano en la composición se incluye dentro el intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 10:1. En algunas modalidades, la proporción en peso de proteína portadora 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 la proteína portadora (como albúmina) y taxano en la composición es cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

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

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

Las nanopartículas descritas aquí comprenden taxano y una proteína portadora. El término "proteínas" se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo de cadena completa o fragmentos), que puede ser lineal o ramificada, comprender aminoácidos modificados y/o ser interrumpidos por no aminoácidos. El término también abarca un polímero aminoacídico que se ha modificado naturalmente o mediante intervención; por ejemplo, formación del enlace disulfuro, glucosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación. También incluido dentro de este término están, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.) Así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Las proteínas descritas aquí pueden ser de origen natural, es decir, obtenidas o derivadas de una fuente natural (como la sangre), o sintetizado (tal como sintetizado químicamente o sintetizado por los métodos del ADN recombinante).

Los ejemplos de proteínas portadoras adecuadas incluyen proteínas normalmente encontrados en la sangre o plasma, que incluyen, entre otros, albúmina, inmunoglobulina IgA que incluye, lipoproteínas, apolipoproteína B, glucoproteína alfa ácida, beta-2-macroglobulin, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y similares. En algunas modalidades, la proteína portadora es la proteína de origen no sanguíneo, como la caseína, α -lactalbumina, y β -lactoglobulina. Las proteínas portadoras pueden ser o naturales en su origen o preparadas sintéticamente. En algunas modalidades, el portador farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, como la albúmina sérica humana. La albúmina sérica humana (HSA) es una proteína globular muy soluble del M_r 65K y comprende 585 aminoácidos. HSA es la proteína más abundante en plasma y representa el 70-80% de la presión osmótica coloide de plasma de 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 de choque de 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 de la hiperbilirrubinemia neonata (ver, p.ej, a Finlayson, *Seminarios en Thrombosis y Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Otras albúminas se contemplan, como albúmina sérica bovina. El uso de tales albúminas no humanas podría ser adecuado, por ejemplo, en el contexto del

uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tal como el veterinario (incluyendo animales domésticos y en el campo 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 compuestos cargados neutral y negativamente hidrofóbicos (Goodman et al., *La Base Farmacológica de Terapéutica*, 9ª edición, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Dos sitios de unión de la alta afinidad se han propuesto en subdominios IIA e IIIA de HSA, son bolsas hidrofóbicas altamente alargadas con lisina cargada y residuos de arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características polares del ligando (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), et al., *Naturaleza*, 358, 209-15 (199b), y Carter et al., *Adv. Proteína. Chem.* 45, 153-203 (1994)). El Paclitaxel y propofol han demostrado unir el HSA (ver, p.ej, a Paal et al., *Eur. J.Biochem.*, 268 (7), 2187-91 (200a), Purcell et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478 (a), 61-8 (2000), Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), y Garrido et al., *el Rev Esp. Anestesiología. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Además, el docetaxelo ha demostrado unirse con proteínas plasmáticas de humano (ver, p.ej, a Urien et al., *Invierta. Nuevos Fármacos*, 14 (b), 147-51 (1996)).

La proteína portadora (como albúmina) en la composición generalmente funciona como un portador del taxano, es decir, la proteína portadora en la composición hace que el taxano se más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden una proteína portadora. Esto puede evitar el uso de solventes tóxicos (o surfactantes) para solubilizar el taxano, y así puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración de taxano en un paciente (como un humano). Así, en algunas modalidades, la composición descrita aquí está sustancialmente libre (tal como libre) de surfactantes, como Cremophor (incluyendo Cremophor EL (BASF)). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de surfactantes. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de surfactante" si la cantidad de Cremophor o surfactante en la composición no es suficiente para causar el uno o más efectos secundarios en un paciente cuando la

composición de nanopartículas se administra al paciente.

La cantidad de proteína portadora en la composición descrita aquí variará según otros componentes en la composición. En algunas modalidades, la composición comprende una proteína portadora en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas modalidades, la proteína portadora 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 la proteína portadora también depende del tamaño y la densidad de nanopartículas del taxano.

El taxano "se estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendida en un medio acuoso (tal como sin la precipitación o sedimentación visible) durante un largo periodo de tiempo, tal como al menos aproximadamente 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 se observa bajo el microscopio óptico a 1000 veces, aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en afecciones con pruebas aceleradas, tal como a una temperatura que es más elevada que aproximadamente 40 °C.

En algunas modalidades, la proteína portadora se encuentra en una cantidad que es suficiente para estabilizar el 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 100 mg/ml, incluyendo por ejemplo a cualquiera de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg./ml. En algunas modalidades,

la concentración de taxano es al menos aproximadamente cualquiera de 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml. En algunas modalidades, la proteína portadora 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 la proteína portadora. En algunas modalidades, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente el 0.5% hasta aproximadamente el 5% (p/v) de la proteína portadora.

En algunas modalidades, la proporción en peso de proteína portadora, p.ej. albúmina, a taxano en la composición de nanopartículas es tal como una cantidad suficiente de taxano que se une con o se transporta por, la célula. Mientras la proporción en peso de la proteína portadora a taxano tenga que optimizarse para una diferente proteína portadora y combinaciones de taxano, generalmente la proporción en peso de proteína portadora, p.ej. albúmina, a taxano (p/p) es de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, aproximadamente 0.02:1 hasta aproximadamente 50:1, aproximadamente 0.05:1 hasta aproximadamente 20:1, aproximadamente 0.1:1 hasta aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas modalidades, la proteína portadora 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 la proteína portadora (como albúmina) y taxano en la composición es cualquiera de: aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 hasta

aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

En algunas modalidades, la proteína portadora permite que la composición se administre a un paciente (como el humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas modalidades, la proteína portadora (como albúmina) 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 el taxano, así como efectos secundarios causados por los vehículos de administración (como solventes que hacen a los taxanos adecuados para la inyección) usados para administrar taxano. Tales efectos secundarios incluyen, por ejemplo, la mielosupresión, la neurotoxicidad, la hipersensibilidad, la inflamación, la irritación venosa, la flebitis, dolor, la irritación dérmica, la neuropatía periférica, neutropenic fiebre, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de los mismos. 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 comprende Abraxane (*nab-paclitaxel*). Abraxane es una formulación de paclitaxel estabilizada por albúmina de humano USP, que puede dispersarse en una solución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado como inyección de 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. Debido a que el HSA es libremente soluble en agua, Abraxane puede ser reconstituido en una amplia gama de concentraciones que abarcan desde diluir (0.1 paclitaxel mg/ml) a concentrar (20 mg/ml de paclitaxel), incluyendo por ejemplo aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml.

Los métodos para elaborar composiciones de la nanopartícula se conocen

en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen taxanos (como paclitaxel) y proteína portadora (como albúmina) pueden prepararse bajo condiciones de fuerzas de alto esfuerzo cortante (p.ej, tratamiento por sonido, homogeneización por alta presión, o similares). Estos métodos se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Números 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 7,820,788 y también en la solicitud de patente de EE.UU. No.2007/0082838, 2006/0263434 y Solicitud de PCT WO08/137148.

El resumen, el taxano (como paclitaxel) se disuelve en un solvente orgánico, y la solución puede agregarse a una solución de la albúmina sérica humana. La mezcla se somete a homogeneización de alta 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, solventes tratados con cloro 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, para incrementar la estabilidad al aumentar el potencial zeta negativo de nanopartículas, ciertos componentes cargados negativamente pueden agregarse. Tales componentes cargados negativamente incluyen, entre otros, sales de la bilis de los ácidos de la bilis que comprende el ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodeoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodeoxicólico, ácido tauroquenodeoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodeoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; los fosfolípidos incluyendo la lecitina (yema de huevo) fosfolípidos con base que incluyen las fosfatidilcolinas siguientes: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoillinoilfosfatidilcolina, estearoillinoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de la soya hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Surfactantes negativamente cargados o los emulsionantes también son adecuados como aditivos, p.ej, sodio colesteril sulfato y similares.

En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración a un humano. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración a un mamífero tal como, en el campo veterinario, animales domésticos y animales agrícolas. Hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (ver, p.ej, la Patente de EE.UU. n.ºs 5,916,596, 6,096,331 y 7,820,788). Las siguientes formulaciones y métodos son simplemente ejemplificantes y no limitativos de ninguna manera. Las formulaciones adecuadas para 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 ingrediente 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, agentes humectantes, conservantes, saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Formas de la pastilla pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, por lo general sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y de contenido similar, además del ingrediente activo, tales excipientes se conocen en la técnica.

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

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

estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizadores, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis unitaria o recipientes sellados de la multidosis, como ampollas y frascos, y pueden usarse en una afección (lío filizada) lío filizada que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones de inyección improvisadas y las suspensiones pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase previamente descrita. Las formulaciones inyectables son preferidas.

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

Kits, medicamentos y composiciones

La invención también proporciona composiciones (como composiciones farmacéuticas), medicamento, kits y dosis unitarias útiles para los métodos descritos aquí. También se proporciona cualquier uso descrito aquí así como en el contexto de uso de un medicamento y/o el uso para la elaboración de un medicamento.

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 al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula, y en algunas modalidades, además comprende instrucciones para usarlos de acuerdo con cualquier de los métodos descritos aquí. El kit puede comprender además una descripción de selección para 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), o instrucciones de lectura por máquina (p.ej, las instrucciones legibles en un disco de almacenamiento magnético u óptico) también son aceptables.

En algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y los otros agentes simultáneamente, secuencialmente, o de forma concomitante para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (como cáncer). En algunas modalidades, el taxano es cualquier de paclitaxel, docetaxel y ortataxel. En algunas modalidades, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y los otros agentes simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (como cáncer).

En algunas modalidades, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) recubierto de una proteína portadora (como albúmina), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente que modifica la epigenética en una célula y una proteína portadora (como albúmina), e instrucciones c) para administrar las composiciones de la nanopartícula simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (como cáncer). En algunas modalidades, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente que modifica la epigenética en una célula y una proteína portadora (como albúmina), e instrucciones c) para administrar las composiciones de la nanopartícula simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (como cáncer).

Las nanopartículas y los otros agentes pueden encontrarse en recipientes

separados o en un recipiente individual. Se entiende que el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits de la invención están en el envase adecuado. El envase adecuado incluye, entre otras cosas, viales, frascos, frascos, envase flexible (p.ej, Milar (película de politereftalato de etileno) sellado o bolsas de plástico), y similares. 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, envases, envase flexible, y similares.

Las instrucciones que se relacionan con el uso de las composiciones de la nanopartícula generalmente incluyen la información en cuanto a dosis, programa de dosificación y ruta de administración para el tratamiento pretendido. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p.ej, envases de multidosis) o subdosis unitarias. Por ejemplo, los kits pueden proporcionar dosis con un contenido suficientes de taxano (como taxano) como está descrito aquí para proporcionar el tratamiento efectivo a un paciente durante un largo periodo, como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias 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 preparación de medicamentos.

También se proporcionan medicamentos para tratar enfermedades proliferativas. En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y los otros agentes simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (como cáncer).

También se proporcionan medicamentos para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario). En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquier de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es azacitidina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y azacitidina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario). En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es decitabina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y decitabina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario).

También se proporcionan medicamentos para tratar cáncer ovárico. En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es azacitidina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y azacitidina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de cáncer ovárico. En algunas modalidades, al menos otro

agente adicional que modifica la epigenética en una célula es decitabina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y decitabina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de cáncer ovárico.

También se proporcionan medicamentos para tratar cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino). En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es azacitidina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y azacitidina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino). En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es decitabina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y decitabina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de cáncer endometrial (p.ej cáncer uterino).

También se proporcionan medicamentos para tratar el cáncer de pulmón. En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es azacitidina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende

nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y azacitidina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer de pulmón. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es la decitabina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y decitabina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer de pulmón.

También se proporcionan medicamentos para tratar el sarcoma. En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es azacitidina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y azacitidina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del sarcoma. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es decitabina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y decitabina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del sarcoma.

También se proporcionan medicamentos para tratar el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que

modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es azacitidina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y azacitidina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer pancreático. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es decitabina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y decitabina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer pancreático.

También se proporcionan medicamentos para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo). En algunas modalidades, el medicamento comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), y al menos otro agente adicional b) que modifica la epigenética en una célula. En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es azacitidina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), y azacitidina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo). En algunas modalidades, al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula es decitabina. En algunas modalidades se proporciona un kit que comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como

Abraxane), y decitabina b) e instrucciones c) para administrar las nanopartículas y la decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o por ejemplo, cáncer de mama triple negativo).

Las nanopartículas y los otros agentes pueden encontrarse en recipientes separados o en un recipiente individual. Se entiende que el medicamento puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits, los medicamentos y las composiciones de esta invención pueden incluir cualquiera o más aspectos o parámetros descritos en la presente.

Modalidades ejemplificantes

En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente, que comprende la administración al paciente de: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula.

En una modalidad del aspecto anterior, el otro agente es un inhibidor de histona deacetilasa.

En una modalidad del aspecto anterior, el otro agente es vorinostat.

En otra modalidad, el método comprende además la administración al paciente de un agente basado en platino.

En una modalidad del aspecto anterior, el otro agente es un inhibidor de ADN metiltransferasa.

En otra modalidad, el otro agente es azacitidina. En otra modalidad, el otro agente es decitabina.

En otra modalidad de las modalidades anteriores, la enfermedad proliferativa es cáncer. En otra modalidad, el cáncer es cáncer de mama. En otra modalidad más, el paciente obtiene resultados negativos para ER, PR o HER2. En otra modalidad más, el paciente obtiene resultados negativos para ER, PR y HER2.

En otra modalidad de las modalidades anteriores, el cáncer es cáncer ovárico.

En otra modalidad de las modalidades anteriores, el cáncer es cáncer

pulmonar amicrocítico.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y el otro agente se administran simultáneamente.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores, la composición que comprende nanopartículas de taxano y albúmina y el otro agente se administra secuencialmente.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores, la composición que comprende nanopartículas de taxano y albúmina y el otro agente se administra de forma concomitante.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores, el taxano es paclitaxel.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200 nm.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores, la proteína portadora es albúmina. En otra modalidad, la proporción en peso de albúmina con respecto a taxano en la composición de nanopartículas es menor que de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1. En otra modalidad, la proporción en peso de albúmina con respecto al taxano en la composición de nanopartículas es menor que aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 9:1.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores, el paciente es un humano.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula.

En otro aspecto, la invención proporciona un medicamento que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula.

Los expertos en la técnica reconocerán que varias modalidades son posibles dentro del alcance y espíritu de esta invención. La invención se describirá ahora a mayor detalle por referencia con los siguientes ejemplos no limitativos. Los siguientes ejemplos adicionalmente ilustran la invención, pero, por supuesto,

no deberán considerarse en ninguna forma como limitantes en su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Tratamiento con carboplatino y nab-paclitaxel (CP) con o sin vorinostat en cáncer de mama operable primario HER2-negativo.

Este estudio incluyó ambos de una serie de fases de pre-inclusión para investigar la seguridad de 12 dosis semanales de carboplatino ("C") (AUC 2) y nab-paclitaxel ("P") (100mg/m²) con vorinostat 400 mg. oralmente ("po") diariamente (primero 3 de cada 7 días) en mujeres con cáncer de mama HER2-negativo en etapa II-III inoperable y una porción de fase II aleatoria. El objetivo del estudio de fase II doble ciego aleatorizado es evaluar la respuesta y biomarcadores sustitutos para el carboplatino y nab-paclitaxel (CP) con o sin vorinostat como una terapia sistémica preoperativa (PST) en el cáncer de mama operable primario HER2-negativo.

El objetivo principal del estudio es evaluar la tasa de respuesta patológica primaria (PCR) completa. Los objetivos secundarios del estudio son evaluar la seguridad de estos regímenes en estos pacientes; evaluar las tasas de respuesta clínicas; correlacionar el período inicial y cambio (C1D15) en SUV en PET FDG con respuesta clínica y patológica a CP +/- vorinostat; y correlacionar el período inicial y marcadores C1D15 de proliferación y apoptosis con respuesta clínica y patológica a CP +/- vorinostat. Los objetivos exploratorios del estudio son comparar la respuesta clínica y patológica a los regímenes en mujeres con tumores basales y tumores no basales; evaluar el período inicial y cambio de metilación génica y perfiles de la expresión; y evaluar período inicial y cambio de acetilación de la histona del tejido.

La fase de pre-inclusión no aleatorizada ocurrió antes del estudio primario en donde 6-12 sujetos fueron registrados para confirmar la dosis de vorinostat a estudiar. El estudio primario es un estudio de fase II aleatorizado doble ciego con una aleatorización 1:1 de quimioterapia y placebo o quimioterapia y vorinostat. Los pacientes elegibles fueron estratificados por el estado del receptor hormonal. No hay ninguna comparación formal de tasas de respuesta entre los dos grupos de estudio del tratamiento. Un tamaño de muestra de 31 pacientes por brazo permitiría la detección de una tasa PCR del 25% a partir de una tasa de respuesta nula del 10% usando un diseño Simon de dos etapas con un 80% de energía y un índice de errores Tipo I del 10%.

El diseño del estudio se muestra en la Figura 1. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados para recibir cualquiera de (i) 12 dosis por semana de carboplatino ("C") (AUC 2) y nab-paclitaxel ("P") (100mg/m2) o (ii) 12 dosis por semana del carboplatino ("C") (AUC 2) y nab-paclitaxel ("P") (100mg/m2) con 400 mg de vorinostat. oralmente ("po") diariamente (primero 3 de cada 7 días). N = 62 (31 participantes por cada brazo).

Las mujeres elegibles son de 18 años o mayores que esperran una cirugía definitiva o terapia sistémica preoperativa. Los criterios de elegibilidad para el estudio incluyeron: cáncer de mama invasivo histológicamente confirmado; cualquier estado EP o PR; HER2 negativo; lesión T2, T3, o T4, cualquier N, M0 o T1c, N1-3, M0; estado de desempeño ECOG 0-1; recuentos sanguíneos adecuados y función orgánica (incluyendo ANC $\geq$ 1,500/mm3; conteo plaquetario $\geq$ 150,000/mm3; hemoglobina $\geq$ 9 g/dL; creatinina $\leq$ 1.5 veces el límite superior de lo normal (límite superior de lo normal) con depuración de la creatinina $\geq$ 50 mL/min; bilirrubina con límites normales; y aminotransferasa de aspartato ("aspartato aminotransferasa") y alanina aminotransferasa ("alanina transaminasa") $\leq$ 2.5 veces (límite superior a lo normal)); ninguna quimioterapia previa, terapia por radiación o terapia hormonal para el cáncer actual.

Seis mujeres completaron la fase de pre-inclusión sin toxicidades limitantes por dosis, 6 pacientes han sido aleatorizados en la porción de fase II, 2 mujeres completaron la porción de fase II. Las características del paciente se muestran en la Tabla 1.

Característica	Corrimiento en Fase	Fase 2
Número	6	6
Edad promedio (intervalo)	48 (34 - 72)	48 (39-63)
Mediana del tamaño tumoral, cm (intervalo)	6.5 cm (1.5 - 13)	6.5cm (3.5-11.5)
Estado Nodal		
- Negativo	1 (17%)	0 (0%)
- Positivo	5 (83%)	6 (100%)
Estado del Receptor		
- ER-/PR-	4 (67%)	2 (33%)
- ER+/PR+	2 (33%)	4 (66%)
- ER-/PR+	0 (0%)	0 (0%)

Ejemplo 2. Evaluación de respuesta y biomarcadores sustitutos al tratamiento con carboplatino y nab-paclitaxel (CP) con o sin vorinostat como la quimioterapia preoperativa en el cáncer de mama operable primario HER2-negativo.

Este ensayo de fase II doble ciego aleatorizados estudia el tratamiento del carboplatino y paclitaxel de la formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina (nab-paclitaxel) con o sin vorinostat en mujeres con cáncer de mama que puede eliminarse mediante cirugía. Además, este estudio evalúa la respuesta y biomarcadores sustitutos al tratamiento con el carboplatino y nab-P (CP) con o sin vorinostat.

Hay dos brazos para este estudio. El Brazo I es Comparador Activo: los pacientes reciben el carboplatino intravascular ("IV") y la formulación IV de paclitaxel nanopartícula estabilizada con albúmina durante el día 1 y un placebo oral durante los días 1-3. El tratamiento se repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptables. El fármaco usado para el Brazo I: carboplatino IV; formulación de paclitaxel de la nanopartícula estabilizada por albúmina IV; y placebo administrado oralmente. El brazo II es Experimental: los pacientes reciben la formulación de carboplatino y paclitaxel de la nanopartícula estabilizada por albúmina como en el brazo I y vorinostat oral durante los días 1-3. El tratamiento se repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptables. El fármaco usado para el Brazo II es: carboplatino administrado IV; la formulación de paclitaxel de la nanopartícula estabilizada por albúmina administrada IV; vorinostat administrado oralmente.

El objetivo principal del estudio es determinar las tasas de respuesta patológica (pCR) completa en pacientes con cáncer de mama operable primario HER2-negativo sometido a tratamiento con una terapia del neoadyuvante que comprende una formulación de carboplatino y paclitaxel de la nanopartícula estabilizada por albúmina (CP) con o sin vorinostat. Los objetivos secundarios del estudio son: evaluar la seguridad de estos regímenes en estos pacientes; estimar tasas de respuesta clínica completa (cCR) en pacientes sometidos a tratamientos con estos regímenes; correlacionar el período inicial y el cambio (día 15) en los valores de absorción sustituta (SUV) en FDG-PET con una respuesta patológica y clínica en pacientes sometidos a tratamiento con estos regímenes, y determinar el porcentaje de mujeres con el $25\% \leq$ o $\geq 50\%$ de

reducción SUV durante el día 15 lograse con una PCR y un cCR vs CP sin vorinostat; correlacionar el período inicial y cambio de marcadores de proliferación con respuesta patológica y clínica en pacientes sometidos a tratamiento con estos regímenes; y evaluar los resultados a largo plazo (p.ej, recurrencia del cáncer de mama, desarrollo de un nuevo cáncer o muerte) para pacientes sometidos a tratamiento con estos regímenes. Los objetivos terciarios son: evaluar período inicial y cambio de metilación del gen candidato y perfiles de la expresión; evaluar el período inicial y cambio de sangre y tejido periférico y acetilación de la histona celular mononuclear; comparar cCR y PCR en mujeres con características tipo basales contra otros subtipos.

La elegibilidad del paciente para el estudio incluye: 18 años y de mayor edad; femenino; ningún voluntario sanos. Los criterios para las características de la enfermedad incluyen: cáncer de mama ductal histológicamente confirmado que se infiltra por la biopsia de la aguja principal (mezclado permitida de la enfermedad ductal y lobular; infiltración lobular de cáncer permitida únicamente en la porción de corrida); enfermedad no operable, clínicamente cuantificable, cumpliendo con uno de los criterios de estadística clínica siguientes: (i) lesión T2, T3, o T4, cualquier N, M0 (ii) T1c, N1-3, M0; pacientes con metástasis dérmicas para el pecho ipsilateral para quien se planea una quimioterapia antes de la cirugía definitiva son elegibles para la porción de estudio primaria; enfermedad HER2-negativa; estado del receptor hormonal que cumple uno de los siguientes criterios: (i) receptor de estrógeno (ER negativo y receptor de la progesterona (PR) negativa (ii) ER-positivo (grado II o III) y PR-positivo o PR-negativo (nota: cualquier estado ER o PR para porción corrida).

Las características del paciente incluyen: estado de desempeño de ECOG 0-1; estado menopáusico no específico; ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$; conteo plaquetario $\geq 150,000/\text{mm}^3$; hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$; creatinina ≤ 1.5 veces el límite superior de lo normal (límite superior de lo normal); depuración de la creatinina $\geq 50 \text{ mL/min}$; bilirrubina total normal; aspartato aminotransferasa (SGOT) y alanina transaminasa (SGPT) ≤ 2.5 veces (límite superior de lo normal); fosfatasa alcalina $\leq$ límite superior de lo normal de 2.5 veces; PT tal que el INR ≤ 1.5 (o INR en el intervalo, por lo general entre 2 y 3, si un paciente está en una dosis estable de warfarina terapéutica) y PTT $\leq$ límite superior de lo normal; función cardíaca adecuada definida como sin evidencia de prolongación PR o bloqueo AV en el electrocardiograma de línea base (ECG); deseoso a usar anticoncepción efectiva,

no hormonal mientras está en tratamiento y durante al menos 3 meses después del mismo; no durante el embarazo o lactancia; ninguna neuropatía periférica preexistente $\geq$ grado 2; ningún historial de reacción de hipersensibilidad grave a cualquier fármaco formulado con polisorbato 80 o productos derivados del E.coli; ningún historial de reacciones alérgicas atribuidas a los compuestos de composición química o biológica similares al vorinostat; ninguna condición médica que, en la opinión del investigador, ponga al paciente en riesgo de complicaciones potencialmente serias mientras se esta en terapia

Los criterios para la terapia concomitante previa en los pacientes incluyen: al menos 4 semanas desde que previo al ácido valproico u otro inhibidor de deacetilasa histona; ninguna quimioterapia previa, radioterapia o terapia endocrina para este cáncer (antes del tamoxifeno o raloxifeno u otro agente para la prevención del cáncer de mama permitido mientras el paciente ha descontinuado el tratamiento $\geq$ 1 mes antes de la biopsia de estudio de línea base); ningún tratamiento sistémico para un cáncer previo dentro de los 5 años anteriores (porción de estudio primaria); ningún tratamiento sistémico previo o en curso para este cáncer (porción de estudio primaria); ninguna terapia antiretroviral de combinación concurrente para pacientes VIH positivos; ningún otro inhibidor de histona deacetilasa concomitante; ninguna otra quimioterapia concomitante, terapia antiestrógenos, radioterapia u otra terapia sistémica en fase de investigación clínica; ninguna otra terapia biológica concomitante; ningún otro fármaco en fase de investigación clínica concomitante.

El estudio comprende un estudio de fase II aleatorizado (porción de estudio primaria) y un 6-12 pacientes en una porción corrida. Para la porción corrida, los pacientes reciben carboplatino IV y formulación IV de paclitaxel de nanopartícula estabilizada por albúmina IV durante el día 1 y vorinostat oral durante los días 1-3. El tratamiento se repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptables. Una vez que la seguridad de la combinación de quimioterapia y vorinostat es confirmada, los pacientes posteriormente registrados entran en la porción de estudio primaria.

Para la porción de estudio primaria, los pacientes son estratificados por el estado del receptor hormonal (receptor del estrógeno (ER) negativo y receptor de la progesterona (PR) negativo contra ER-positivo y/o PR-positivo). Los pacientes se aleatorizan a 1 de 2 brazos de tratamiento. Brazo I: los Pacientes reciben el carboplatino IV y formulación IV de paclitaxel de la nanopartícula estabilizada por

albúmina durante el día 1 y un placebo oral en los días 1-3. El tratamiento se repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Brazo II: los Pacientes reciben el carboplatino y formulación IV de paclitaxel de la nanopartícula estabilizada por albúmina como en el brazo I y vorinostat oral durante los días 1-3. El tratamiento se repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptables.

Dentro de 2-4 semanas después de la finalización de la quimioterapia neoadyuvante, los pacientes experimentaron una cirugía conservadora de mama o mastectomía a discreción del médico tratante.

Los pacientes experimentan una biopsia del tejido tumoral en el período inicial, día 15, y en el período de tiempo de la cirugía definitiva. Las muestras se analizan por inmunohistoquímica (IHC), extracción de ARN y análisis de la expresión génica al usar el RT-PCR para identificar marcadores candidatos a la respuesta y perfiles moleculares que pueden ser relevantes para un entendimiento de los mecanismos del fármaco. La metilación de los genes relevantes (p.ej, ERalpha, APC-1, RARbeta, ciclina D2, Twist, RASSF1A e HIN-1) es evaluada por metilación múltiple cuantitativa de PCR específico para la metilación. Los cambios de la expresión génica a consecuencia del tratamiento se determinan mediante IHC o RT-PCR cuantitativo. Las muestras de sangre se recolectaron en el período inicial, día 15, en el período de tiempo de la cirugía definitiva, y 4 semanas después de la cirugía para estudios de la metilación de ADN, estudios farmacogenómicos y ensayos de la acetilación de la histona. Los pacientes también experimentaron una tomografía por emisión de positrones fludeoxiglucosa F 18 (FDG-PET) o PET/CT en el período inicial y el día 15 para evaluar la respuesta de tratamiento como se cuantifica por valores de absorción estandarizados.

Ejemplo 3. Utilización de FDG-PET antes de la terapia del neoadyuvante y terapia del post-neoadyuvante para pronosticar una respuesta a la terapia en pacientes del cáncer de mama.

Este estudio usó formación de imágenes funcional, FDG-PET, para pronosticar una respuesta a la terapia del neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana. Para los pacientes cáncer de mama en etapa temprana, FDG-PET se lleva a cabo en el período inicial y 7 días después del comienzo de la terapia del neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama

temprano. La Figura 2 muestra los resultados FDG-PET de 2 pacientes. Paciente 1 (parte superior, Figura 2) tuvo una masa en pecho en el lado derecho (Valor de Absorción Estandarizado ("SUV") de 12.4) antes de la terapia neoadjuvante y una reducción SUV a 6.7 con base en FDG-PET. El Paciente 1 tiene respuesta parcial a la terapia. El paciente 2 (parte inferior, Figura 2) tuvo una masa de pecho del lado izquierdo (SUV de 31) antes de la terapia del neoadjuvante y una reducción de SUV a 9.9 con base en FDG-PET. El paciente 2 tuvo una respuesta completa a la terapia.

Ejemplo 4. Ensayo clínico de Fase I/II de azacitidina (Vidaza) con Abraxane para tumores sólidos avanzados o metastásicos y cáncer de mama

Este estudio evalúa el efecto de Abraxane y azacitidina para el tratamiento de un tumor sólido.

Se reclutaron pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos, incluyendo a pacientes con cáncer de mama avanzado y sólido, para este estudio. Se reclutaron pacientes con cáncer de mama que son HER2 y neu negativos.

Se administra azacitidina subcutáneamente o intravenosamente en concentraciones de dosis de 50, 75, y 100mg/m². La administración se lleva a cabo diariamente durante cinco días consecutivos. Se administra Abraxane intravenosamente en una dosis de 100mg/m² durante los días 8, 15, y 22 en un ciclo de cuatro semanas. El tratamiento se llevó a cabo por seis ciclos.

Los criterios principales de valoración para evaluar a los pacientes incluyen tasa de respuesta total, seguridad y eventos adversos. Los criterios secundarios de valoración para evaluar a los pacientes incluyen progresión de supervivencia libre y respuestas clínicas.

Ejemplo 5. Estudio correlativo de expresión SPARC en pacientes NSCLC sometidos a tratamiento con la combinación de inhibidores de ADN metiltransferasa y Abraxane

Este estudio evalúa los niveles de expresión SPARC en pacientes con cáncer pulmonar de célula no pequeña que se someten a tratamiento con la combinación de Abraxane y azacitidina o decitabina.

Se reclutaron pacientes con cáncer pulmonar de célula pequeña y se dividieron en tres grupos. El grupo I de pacientes se administra con Abraxane por sí solo. El grupo II pacientes se administra con una combinación de Abraxane y azacitidina. El grupo III de pacientes se administra con Abraxane y decitabina.

Se administra azacitidina subcutáneamente o intravenosamente en

concentraciones de dosis de 50, 75, y 100mg/m². La administración se lleva a cabo diariamente durante cinco días consecutivos cada semana.

Se administra decitabina intravenosamente o subcutáneamente en 20-45mg/m² diariamente durante cinco días consecutivos cada semana.

Se administra Abraxane intravenosamente en una dosis de 100mg/m² durante los días 8, 15, y 22 en un ciclo de cuatro semanas.

El tratamiento se lleva a cabo para seis ciclos. La correlación entre la expresión SPARC y la respuesta al tratamiento se analiza.

Ejemplo 6. Evaluación de la Eficacia de Abraxane Intraperitoneal e Intravenoso con y sin Decitabina en un modelo de Carcinoma Ovárico Intraperitoneal en ratones atímicos.

El objetivo de este estudio es evaluar y comparar la eficacia de tratamientos intraperitoneales con Abraxane por sí solo o con Decitabina ("DAC") contra Abraxane intravenoso por sí solo o con Decitabina en un modelo intraperitoneal de carcinoma ovárico humano (OVCAR-3) en ratones atímicos.

El Abraxane es reconstituido con una solución salina del 0.9% y luego diluido a una concentración adecuada. 50mg de Decitabina/Dacogen liofilizada es reconstituido en 20 ml de solución salina estéril. Almacenar 1.5 ml de alícuotas congeladas a -80°C. Antes de la dosificación, las alícuotas de la solución en reserva se diluyen 1:10 (se diluyen a un volumen total de 15 ml) con solución salina para obtener 0.25 mg/ml por dosificación IP o IV en 2mg/kg (aproximadamente 50 ml/ratón).

Un total de 99 animales (al menos 9 animales por grupo de prueba) se usa en este estudio para evaluar el efecto de Abraxane y DAC intraperitonealmente e intravenosamente administrado en un modelo de carcinoma ovárico intraperitoneal. Los ratones inmunológicamente deficientes NCr femeninos de Taconic se usan en el estudio. Peso: 20-30 gramos durante el día del implante. Edad: al menos 6 semanas durante el día de aleatorización; btc-x8014 ovcAR/2.

Procedimiento de Inyección tumoral: Cada animal se pesa, y luego es inyectado intraperitonealmente con células OVCAR-3 1-4x10⁶. Las células son resuspendidas en 0.5ml de Solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

Dosificación de Artículo de prueba (IP): los Animales fueron inyectados intraperitonealmente (IP) con 10 ml/kg de Abraxane o de DAC o ambos iniciando en la semana 1 después del implante. Los animales de control fueron administrados con 10ml/kg de IP. Se administra Abraxane qdx5 que inicia en el

Día 8 después del implante celular (Dosificación del Día 1). DAC se administra durante los días-4,-3,-2 y los días 8, 9, y 10.

Dosificación de Artículo de prueba (IV): los Animales fueron inyectados intravenosamente (IV) en la vena de la cola con 10 ml/kg de Abraxane o de DAC o ambos iniciaron 1 semana después del implante. Los animales de control fueron administrados con 10ml/kg de IP. Se administra Abraxane qdx5 que inicia durante el Día 8 después del implante celular (Dosificando del Día 1). Se les administra DAC durante los días-4,-3,-2 y los días 8, 9, y 10.

Evaluación de Crecimiento tumoral: los Animales se examinaron con detalle en el momento que fueron pesados. Las observaciones de distention abdominal evidente y palpación en busca de masas intra abdominales se llevaron a cabo y se registraron los hallazgos.

Pesos corporales: los Animales fueron pesados antes de la inyección de la célula tumoral, luego 2-3 veces por semana hasta su sacrificio.

Observaciones clínicas: los animales fueron observados una vez al día en cuanto a su apariencia general, caquexia y otras anomalías.

Mortalidad/Morbilidad: Todos los animales se examinaron dos veces al día en cuanto a su mortalidad/morbilidad. Cualquier animal juzgado como moribundo por el director del estudio se sometió a eutanasia. Los animales sometidos a eutanasia y cualquier animal encontrado muerto antes de su rigidez corporal fueron sometidos a necropsia, a discreción del Director del Estudio y del Patrocinador Representativo.

Necropsia: Después de la eutanasia, el líquido de la ascitis se recolecta si está presente. El Tumor grande se extirpa y se divide igualmente en 3 secciones. Un tercer tumor de los tumores se coloca en 10% de formalina amortiguada neutral durante toda la noche, se transfirió 95% de etanol y se almacenó a temperatura ambiente para su análisis IHC. Las otras 2 secciones se suministran en 2 tubos separados y se congelan rápidamente en nitrógeno líquido para un arreglo de genes y análisis de metilación. Las cintas de Cryo se usan para marcar cada recipiente con marcadores permanentes de color negro.

El resumen de los diferentes grupos de tratamiento se proporciona en la Tabla 2.

Tabla 1			Grupos de Tratamiento			
Grupo	No.	Tratamiento	Dosis de Abraxane	Dosis DAC	Frecuencia	Ruta
A	9	Control de solución salina			qdx5	IP
B	9	Abraxane	13.4 mg/kg		qdx5 (Días 1, 2,3,4,5)	IP
C	9	Abraxane	30.0 mg/kg		qdx5 (Días 1, 2,3,4,5)	IP
D	9	DAC		2 mg/kg	Días -4, -3,-2, 8, 9, 10	IP
			13.4 mg/kg		qdx5	
E	9	DAC + Abraxane		2 mg/kg	(Días 1, 2,3,4,5) +	IP
					Días -4, -3,-2, 8, 9, 10	
			30.0 mg/kg		qdx5	
F	9	DAC + Abraxane		2 mg/kg	(Días 1, 2,3,4,5) +	IP
					Días -4, -3,-2, 8, 9, 10	
G	9	Abraxane	13.4 mg/kg		qdx5 (Días 1, 2,3,4,5)	IV
H	9	Abraxane	30.0 mg/kg		qdx5 (Días 1, 2,3,4,5)	IV
I	9	DAC		2 mg/kg	Días -4, -3,-2, 8, 9, 10	IV
			13.4 mg/kg		qdx5	
J	9	DAC + Abraxane		2 mg/kg	(Días 1, 2,3,4,5) +	IV
					Días -4, -3,-2, 8, 9, 10	
			30.0 mg/kg		qdx5	
K	9	DAC + Abraxane		2 mg/kg	(Días 1, 2,3,4,5) +	IV
					Días -4, -3,-2, 8, 9, 10	

Ejemplo 7. Estudio Fase I/II del agente de azacitidina hipometilante con albúmina de nanopartícula paclitaxel en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos y cáncer de mama

Este estudio evalúa el efecto del paclitaxel y la azacitidina para el tratamiento de tumores sólidos avanzados o metastásicos refractarios, incluyendo el linfoma, el sarcoma, ovárico, pulmonar, endometrial, pancreático, y cáncer de mama.

Los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos evaluables, incluyendo linfoma, la función orgánica adecuada, PS 0-2 y quimioterapias citotóxicas previas ilimitadas, incluyendo taxanos, fueron elegibles. Las cohortes de 3-6 pacientes fueron registrados y tratados.

Se administraron dosis en aumento de azacitidina (75-100mg/m²) a pacientes en forma subcutánea durante los días 1-5, seguido de una dosis fija de paclitaxel (100 mg/mg/m²) durante los días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. Las muestras séricas y/o de tejido, cuando es adecuado, se recolectan para estudios correlativos.

A los pacientes se les permite tener inicialmente una cantidad ilimitada de quimioterapias previas. Sin embargo, el protocolo se enmendó para permitir no más que 2 regímenes citotóxicos previos después de que dos de los cinco primeros pacientes experimentaron toxicidades limitadas de la dosis y ocurrió una reducción en la dosis de paclitaxel en 3 pacientes. Todos los pacientes afectados tienen 4 o más regímenes citotóxicos previos. El cohorte 2 se sometió a tratamiento con el mismo nivel de dosificación (azacitidina 75mg/m²) sin una dosis de toxicidades limitadas. El cohorte 3 se sometió a tratamiento en la siguiente concentración de dosis (azacitidina 100mg/m²). Dos de 4 tuvieron dosis con toxicidades limitadas del grado prolongado 4 de neutropenia. Por lo tanto, la dosis máxima tolerada (MTD) de azacitidina en este régimen es de 75mg/m². Tres pacientes adicionales se sometieron a tratamiento con una dosis MTD sin el grado 4 de toxicidad en el ciclo 1. Hasta ahora, 16 pacientes se han registrado la parte de La fase I. Dos pacientes fueron removidos antes de completar el ciclo 1 debido a la progresión de la enfermedad. Un paciente se removió después del ciclo 4 por incumplimiento.

La actividad clínica incluyó 1 respuesta completa duradera en el linfoma del linfocito B difuso refractario grande, 6 respuestas parciales en el cáncer ovárico y endometrial, 4 enfermedades estables en pulmón, sarcoma y cáncer pancreático,

1 respuesta parcial no confirmada en el cáncer de mama y 1 enfermedad progresiva en el leucemia linfocítica crónica / pequeño linfoma linfocítico. Dos pacientes del cáncer de mama en la parte de la fase II tienen respuestas parciales no confirmadas y aún están en tratamiento.

Los resultados de este estudio sugieren que una dosis de azacitidina de 75mg/m² seguido de dosis semanales de 100mg/m² de paclitaxel es bien tolerada y resultó en respuestas notables en pacientes pesadamente tratados previamente con cáncer con histología diversa.

Ejemplo 8. Expresión de SPARC y estado de la metilación en líneas celulares NSCLC y tumores primarios PD NSCLC

Este estudio evalúa la expresión de SPARC en líneas celulares NSCLC y especímenes NSCLC derivados de los pacientes (PD). La expresión de SPARC fue examinada por el RT-PCR en 13 líneas celulares NSCLC y 22 injertos heterólogos PD NSCLC. Los especímenes fueron considerados SPARC positivos cuando la expresión SPARC fue 75% o más con relación a la expresión del control endógeno, GAPDH. Los especímenes se consideran como SPARC negativo si la expresión SPARC es menor que el 25% a la expresión del intermediario GAPDH. Los niveles de emedio son considerados SPARC intermedios. Como se muestra en la Tabla 3, 8 de 13 líneas celulares de NSCLC (62%) fueron SPARC negativos con relación a la expresión de GAPDH de control interno. Cuatro de 13 líneas celulares de NSCLC (31%) fueron SPARC positivos. Para los 22 injertos heterólogos PD NSCLC, 15 de ellos (68%) fueron SPARC negativo; dos fueron SPARC intermedios. Los otros son SPARC positivos. Estos resultados son concordantes con un informe anterior (Suzuki, M.et al. Br J Cáncer 2005 92:942-948).

Materiales y métodos

Líneas celulares y especímenes de tumor primarios derivados de pacientes mínimamente cambiados de cultivo (menos de 10 cambios de cultivo)

Las líneas celulares de NSCLC (H226, H358, H441, H522, H661, H727, H1299, H1650, H1703, H2935, H460, H157 y A549) fueron comprados de la Recolección de cultivos Tipo Americana (ATCC) (Manassas, Virginia) y mantenidos en un medio 1640 on 10% de suero fetal bovino en el Roswell Park Memorial Institute (Sigma, San Louis, Misuri), 100 unidades/ml de penicilina y estreptomycin 100µg/ml (Cellgro, Manassas, Virginia) a 37°C en 5% de CO₂.

Todos los especímenes de tumor de NSCLC derivado de pacientes (PD) se

derivan de pacientes cuyas cirugías se llevan a cabo en el Roswell Park Memorial Instituto (RPCI; Búfalo, Nueva York). Los especímenes se procesan a través de la Instalación de Prouramento de Tejidos para la evaluación patológica. Las muestras quirúrgicas se obtienen con el consentimiento informado de los pacientes y según un protocolo de investigación aprobado por el comité examinador institucional y el comité de ética de investigación en RPCI. Las muestras se examinan en búsqeud de áreas de neoplasia maligna/normales antes transplantar a los animales. Los experimentos de animal son aprobados por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de los Animales.

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

Se extrajo un total ARN de las muestras del reactivo de Trizol (Invitrogen; Carlsbad, California), y se generó ADN complementario de primera hebra usando un Sistema de Síntesis de Primera Hebra SuperScript III (Invitrogen). El cebador de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) siguiente de SPARC fue 5'-AAGATCCATGAGAATGAGAAG-3' (Ex8-S), y el cebador inverso fue 5-AAAAGCGGGTGGTGCAATG-3' (Ex9-AS). El PCR semicuantitativo se lleva a cabo durante 4 minutos a 95°C para la desnaturalización inicial, seguida de 33 ciclos a 94°C durante 25 segundos, 56°C durante 25 segundos, y 68°C durante 40 segundos. Se usa Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) como el control endógeno. El PCR en tiempo real (RT) cuantitativo se lleva a cabo con GreenER SYBR qPCR la supermezcla para PRISM ABI (Invitrogen) al usar un sistema ABI 7300 del RT-PCR (Invitrogen), y se usa GAPDH como un gen casero con el objetivo de normalizar.

Tabla 3. Análisis de estado de expresión SPARC en líneas celulares NSCLC e inertos heterólogos NSCLC primarios del paciente

Muestra	Detector	Tarea	Avg Ct	dCt (Objetivo- ENDO)	Expresión Relativa (1/2) ^dCt	Estado SPARC
H157	SPARC	Objetivo	21.85	-0.67	1.591073	Positivo
	GADPH	ENDO	22.52			
H226	SPARC	Objetivo	19.56	-2.16	4.469149	Positivo
	GADPH	ENDO	21.72			
H358	SPARC	Objetivo	33.03	10.28	0.000804	Negativo
	GADPH	ENDO	22.75			
H441	SPARC	Objetivo	35.43	11.79	0.000282	Negativo
	GADPH	ENDO	23.64			
H460	SPARC	Objetivo	34.21	11.07	0.000465	Negativo
	GADPH	ENDO	23.14			
H522	SPARC	Objetivo	32.11	6.6	0.010309	Negativo
	GADPH	ENDO	25.51			
H661	SPARC	Objetivo	22.79	-1.29	2.445281	Positivo
	GADPH	ENDO	24.08			
H727	SPARC	Objetivo	31.39	7.82	0.004425	Negativo
	GADPH	ENDO	23.57			
H1299	SPARC	Objetivo	29.06	7.83	0.004395	Negativo
	GADPH	ENDO	21.23			
H1650	SPARC	Objetivo	21.6	-0.25	1.189207	Positivo
	GADPH	ENDO	21.85			
H1703	SPARC	Objetivo	33.11	12	0.000244	Negativo
	GADPH	ENDO	21.11			

H2935	SPARC	Objetivo	26.22	1.77	0.293209	Intermediate
	GADPH	ENDO	24.45			
A549	SPARC	Objetivo	33.41	12.36	0.00019	Negativo
	GADPH	ENDO	21.06			
NSCLC_16384	SPARC	Objetivo	n/a	n/d	n/d	Negativo
	GADPH	ENDO	26.69			
NSCLC_16325	SPARC	Objetivo	n/a	n/d	n/d	Negativo
	GADPH	ENDO	25.17			
NSCLC_17265	SPARC	Objetivo	31.45	0.49	0.712025	Intermediate
	GADPH	ENDO	30.96			
NSCLC_16947	SPARC	Objetivo	n/a	n/d	n/d	Negativo
	GADPH	ENDO	27.36			
NSCLC_17228	SPARC	Objetivo	22.58	-3.46	11.00433	Positivo
	GADPH	ENDO	26.05			
NSCLC_17291	SPARC	Objetivo	23.43	0.38	0.768438	Positivo
	GADPH	ENDO	23.05			
NSCLC_17246	SPARC	Objetivo	24.45	-2.64	6.233317	Positivo
	GADPH	ENDO	27.08			
NSCLC_16898	SPARC	Objetivo	31.2	4.89	0.033726	Negativo
	GADPH	ENDO	26.31			
NSCLC_17531	SPARC	Objetivo	24.54	-0.19	1.140764	Positivo
	GADPH	ENDO	24.73			
NSCLC_16591	SPARC	Objetivo	40	3.75	0.074325	Negativo
	GADPH	ENDO	36.25			

NSCLC_16372	SPARC	Objetivo	30.84	0.04	0.972655	Positivo
	GADPH	ENDO	30.8			
NSCLC_15848	SPARC	Objetivo	40	7.6	0.005154	Negativo
	GADPH	ENDO	32.4			
NSCLC_16465	SPARC	Objetivo	40	9.19	0.001712	Negativo
	GADPH	ENDO	30.81			
NSCLC_15946	SPARC	Objetivo	34.82	1.88	0.271684	Intermediate
	GADPH	ENDO	32.94			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	40	8.84	0.002182	Negativo
NSCLC 1	GADPH	ENDO	31.16			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	38.87	6.54	0.010746	Negativo
NSCLC 2	GADPH	ENDO	32.33			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	40	8.36	0.003044	Negativo
NSCLC 3	GADPH	ENDO	31.64			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	40	6.2	0.013602	Negativo
NSCLC 4	GADPH	ENDO	33.8			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	40	9.88	0.001061	Negativo
NSCLC 5	GADPH	ENDO	30.12			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	40	7.64	0.005013	Negativo
NSCLC 6	GADPH	ENDO	32.36			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	40	5.73	0.018841	Negativo
NSCLC 7	GADPH	ENDO	34.27			
Xenoinjerto	SPARC	Objetivo	40	8.39	0.002981	Negativo
NSCLC 8	GADPH	ENDO	31.61			

ENDO, control endógeno; n/a, no aplicable

Ejemplo 9. Nueva expresión de SPARC tumoral con agente de desmetilación

El objetivo de este estudio es determinar si la desmetilación de la región promotora del gen SPARC da como resultado la nueva expresión del gen SPARC en células cancerígenas. La metilación de ADN en regiones promotoras génicas es un mecanismo para silenciar la expresión génica. La pérdida de la expresión SPARC en la proporción espaciosa de especímenes NSCLC puede ser debido a la metilación en la región promotora del gen SPARC investigado. Las muestras representativas de líneas celulares NSCLC o injertos heterólogos de PD se someten a tratamiento con decitabina (5 μ M) in vitro durante tres días y la metilación promotora se analiza.

El ADN genómico se obtiene de líneas celulares y tumores primarios al usar un Kit de Tejido y sangre DNeasy (Qiagen; Valencia, California) según el libro de instrucciones del fabricante. El patrón de la metilación de ADN en la isla de CpG de SPARC se determina mediante la utilización del método de PCR específico para la metilación (MSP) y con el Kit EZ de Metilación de ADN (Zymo research, Irvine, California). Los cebadores para la reacción metilada son Sparc-unmsp-F: 5'-TTTTTTAGATTGTTTGGAGAGTG-3' (sentido), Sparcunmsp-R: 5'-AACTAACAACATAAACAATAATATC-3' (antisentido), sparc-msp-F: 5'-GAGAGCGCGTTTTGTTTGTC-3' (sentido) y sparc-msp-R: 5'-AACGACGTAAACGAAAATATCG-3' (antisentido). La amplificación por PCR se lleva a cabo con ADN tratado por el bisulfito como una plantilla al usar secuencias del cebador específicas para el estado metilado y no metilado del gen. Los espacios de agua fueron incluidos con cada ensayo. La amplificación por PCR se lleva a cabo durante 12 minutos en 94°C para la desnaturalización inicial, seguida de 40 ciclos de 94°C durante 30 segundos, 58°C durante 25 segundos, y 68°C durante 45 segundos. Los resultados se confirman mediante la repetición del tratamiento del bisulfito y MSP para todas las muestras. Los productos del PCR se visualizan en geles de 15% de agarosa.

El análisis de Western blot se lleva a cabo al usar métodos convencionales. El anticuerpo SPARC antihumano policlónico fue comprado del Sistema R&D (Minneapolis, Minnesota). Las líneas celulares de NSCLC A549, H460 y H157 se someten a tratamiento con 5 μ M de decitabina durante 3 días in vitro y luego fueron recolectados para un análisis RT-PCR y Western blot. Los injertos heterólogos PD NSCLC y H460 fueron sometidos a tratamiento con o sin decitabina en 1.5mg/kg/d. Los injertos heterólogos se recolectan para el análisis de la expresión

SPARC. Se usa GAPDH como el control endógeno. Los productos de la lisis del inerte heterólogo se fueron preparados y sometidos a un análisis inmunoblot usando 50µg de la proteína celular como la descrita previamente (Yu, C. et al. *Sangre* 2003 102:3765-3774). Los niveles de β -actin (Sigma) se cuantifican como el control para la carga igual. Se desarrollan Immunoblots con la quimioluminiscencia potenciada (Amersham Bioscience, Valle de Oro, Minnesota).

H226, una línea celular SPARC-positiva, tiene la proporción de la expresión SPARC relativa más elevada a GAPDH de control endógeno (4.469, Tabla 3). Los resultados de la PCT específica para la metilación (MSP) mostraron que no hay ninguna metilación detectada dentro de su promotor (Figura 3). H460, una línea celular SPARC-negativa (Tabla 3), es metilada en la región promotora SPARC, y hay señal del PCR débil con la región promotora no metilada. En el tratamiento con decitabina, la expresión SPARC se regula aceleradamente. Esto se muestra como el incremento del promotor no metilado de SPARC en H460 (Figura 3), que se manifestó como regulación por incremento de la proteína SPARC (Figura 4A). Resultados similares también son observados in vitro con las líneas celulares NSCLC (A549, H460 y H157) y en in vivo con los injertos heterólogos PD (NSCLC_16325 y NSCLC_16384) y H460 (Figuras 3 y 4). La pérdida de la expresión SPARC en especímenes NSCLC en gran parte se atribuye a la metilación en la región promotora del gen SPARC. Estos resultados muestran que la expresión SPARC puede ser regulada aceleradamente por la exposición a la decitabina in vitro o in vivo.

Ejemplo 10. Expresión de SPARC tumoral endógena y respuesta al Abraxane in vivo.

Este estudio compara la eficacia antitumoral de Abraxane con la dosis equitóxica de taxol en una serie de injertos heterólogo PD NSCLC con diferente estado de la expresión SPARC. La expresión de SPARC en tumores ha mostrado facilitar el transporte de fármacos ligados a albúmina (Trieu V et al. *Proc. Ann. Resumen de 2007 de AACR* 3480). Abraxane es un paclitaxel ligado a albúmina. NSCLC_16372 es tumor SPARC-positivo y como se muestra en la Figura 5A, el crecimiento de un injerto heterólogo NSCLC_16372 es suprimido por el tratamiento con taxol o con Abraxane comparado con el vehículo de control. Abraxane es más efectivo que taxol en la inhibición del crecimiento del injerto heterólogo ($p = 0.0239$). Se observan resultados similares en NSCLC_15946, un espécimen SPARC-intermedio. El crecimiento tumoral se inhibe

considerablemente con cualquiera taxol ($p = 0.0004$) o Abraxane ($p < 0.0001$) comparado con el vehículo de control. Nuevamente, la exposición a Abraxane mostró una supresión de crecimiento más profunda que el taxol ($p < 0.0001$; Figura 5B). NSCLC_16465 y NSCLC_16591 son tumores SPARC-negativos. Ni la administración de taxol ni la administración de Abraxane mostraron ningún efecto en el crecimiento tumoral comparado con el vehículo de control en NSCLC_16,591 ($p = 0.3628$ de taxol al vehículo; $p = 0.1826$ de Abraxane a vehículo; Figura 5D). De manera interesante, en injertos heterólogos de NSCLC_16465, Abraxane demostró considerablemente mayor efecto antitumoral comparado con el taxol ($p < 0.0001$), que no mostró ninguna diferencia comparada con el vehículo de control. Abraxane es, así, generalmente más efectivo que el taxol en dosis equitóxicas en la inhibición del crecimiento de injertos heterólogos PD NSCLC, y este efecto consecuentemente no se correlaciona con el estado de la expresión de SPARC tumoral.

Reactivos

Se proporciona Abraxane por BioScience Abraxis. Se adquirió Taxol de los Laboratorios de Ben Venue (Bedford, Ohio). Se adquirió Decitabina de Sigma-Aldrich (San Luis, Misuri). Todos los fármacos se preparan y repartieron en partes alícuotas y se almacenaron a -80°C para usar dentro de 1 semana. Para los experimentos con decitabina con líneas celulares NSCLC in vitro, las células se cultivan en un medio con DEC ($5\text{ }\mu\text{M}$) durante 5 días, con cambios en el medio durante los días 1 y 3. Se agregan Abraxane o taxol a los medios cambiados durante el día 3. Las células de control sólo son sometidas a tratamiento con el vehículo de DMSO del 1% en 1 ml de medio. Las células se recolectan para extracción de ARN, análisis de expresión SPARC o evaluación de la tasa de muerte celular durante el día 5.

Experimentos con injertos heterólogos tumorales *in vivo*

Los estudios experimentales se llevan a cabo al usar inmunodeficiencia combinada severa CB.17 de 6 a 8 semanas (SCID)/SCID con un peso corporal promedio de $\sim 25\text{ g}$. H460 (5×10^6 células) o injertos heteropológicos PD NSCLC (pasaje ratón a ratón), que fueron cortados en pequeños fragmentos (2-3 mm en tamaño), fueron implantados subcutáneamente en la región del flanco. El crecimiento tumoral fue monitoreado por inspección visual periódica en el sitio de implante, y las dimensiones de los injertos heterólogos se cuantifican cada 2 a 3 días. El volumen tumoral se calcula al usar la fórmula: $V = LD \times (\text{desviación}$

estándar) $2/2$, donde V es el volumen tumoral, LD es el diámetro tumoral más largo, y desviación estándar es el diámetro tumoral más corto.

Para establecer una dosis máxima tolerada para usarse en experimentos que implican el pretratamiento con decitabina, los grupos de ratones implantados con líneas celulares H460 se analizan en cuatro concentraciones de dosis de decitabina, es decir, 0.75, 1.5, 2, y 4mg/kg, administrado intraperitonealmente como una dosis única y monitorizado para la viabilidad (pérdida de peso y muerte). Dos ratones de cada grupo se encontraron muertos 48 horas después de completar el tratamiento de decitabina por sí solo e injertos heterólogos tumorales recolectados para afirmar el estado de la expresión SPARC. Para un tratamiento de medicamentos en combinación, el Abraxane se administra mediante inyección a la vena de la cola a 30mg/kg/d durante 5 días consecutivos. El taxol y la decitabina se usan en 13.4mg/kg/d y 1.5mg/kg/d, respectivamente. Las dosis para Abraxane y taxol han demostrado previamente ser equitóxicas a estos niveles (Desai N et al. *Cáncer de Clin Res* 2006 12:1317-1324). Al final del tratamiento con fármacos, los ratones murieron. Los injertos heterólogos fueron recolectados y se realizaron ensayos de evaluación para determinar el estado SPARC.

Ejemplo 11. Nueva expresión/regulación por incremento de SPARC tumoral y respuesta al Abraxane o Taxol.

El estudio evalúa el incremento de regulación de la expresión SPARC tumoral en el tratamiento con decitabina in vitro e in vivo. Para establecer una dosis tolerable a ser usada en experimentos in vivo, los grupos de ratones implantados con líneas celulares H460 se analizaron en cuatro concentraciones de dosis de decitabina, es decir, 0.75, 1.5, 2, y 4 mg/kg, respectivamente. Esto se basa en la publicación previa que demuestra que la decitabina administrada dos veces al día en forma intraperitoneal durante 5 días es tóxica a 10mg/kg/dosis, y la dosis 2mg/kg se asocia con una leve toxicidad (Guo, ZS et al *Cáncer Res* 2006 22:1105-1113). Hay una re-expresión dependiente de la dosis de SPARC en los injertos heterólogo H460 en el tratamiento con decitabina. Sin embargo, la decitabina a 2 y 4 mg/kg es tóxica con 6/8 (75%) de ratones muertos entre 8 y 12 días después de sólo una dosis de decitabina (sin el tratamiento de Abraxane). la dosis de Decitabina a 1.5mg/kg se usa posteriormente en los experimentos de combinación.

Para elucidar adicionalmente el efecto del estado de la expresión SPARC en la eficacia antitumoral diferencial del Abraxane en comparación con la dosis

equitóxica del taxol in vivo, se realizaron experimentos en dos PD SPARC-negativo NSCLC los injertos heterólogos primarios (NSCLC_16325 o NSCLC_16384) y la línea celular NSCLC establecida de un SPARC negativo (H460). En primer lugar, la expresión de SPARC en injertos heterólogos se regula aceleradamente al exponerse a la decitabina (1.5mg/kg; Figura 4B). En segundo lugar, comparado con el vehículo, en el tratamiento con cualquiera de Abraxane o con taxol solos, únicamente la administración con Abraxane en NSCLC_16325 mostró una eficacia antitumoral significativa ($p = 0.0065$). Sin embargo no hubo, ninguna diferencia significativa entre Abraxane comparado con el taxol en la supresión del crecimiento de estos injertos heterólogos de PD SPARC-negativos ($p = 0.4577$ en NSCLC_16325 y $p = 0.9897$ de NSCLC_16384; Figuras 6A, B). En tercer lugar, encontramos que las actividad antitumoral tanto del taxol como del Abraxane son potenciadas a un grado similar por el pretratamiento con DEC; sin embargo, esta actividad no alcanzó una estadística significativa ($p = 0.1374$ de Abraxane + decitabina contra Abraxane y $p = 0.4713$ de taxol + decitabina contra taxol en 16,325; $p = 0.8844$ de Abraxane + decitabina contra Abraxane y $p = 0.7410$ de taxol + decitabina contra taxol en NSCLC_16,384; Figuras 6A, B). Finalmente, en los injertos heterólogos H460, el Abraxane mostró una actividad superior que suprime el crecimiento comparado con el vehículo o taxol ($p = 0.0002$). Sin embargo, el pretratamiento con decitabina dio como resultado un cambio mínimo en la actividad antitumoral del Abraxane, mientras que se observó un efecto sinérgico combinado con taxol ($p = 0.0097$). Sin embargo, la inhibición lograda del crecimiento tumoral por Abraxane por sí solo pareció mayor comparado con la decitabina con una dosis equitóxica de taxol, aunque no estadísticamente significativo (el 84% de Abraxane contra el 66% de decitabina + taxol, $p = 0.5402$) (Figura 6C).

El pretratamiento con decitabina para potenciar la eficacia antitumoral de taxol o Abraxane también es verificado en las líneas celulares NSCLC SPARC-negativas A549 y H460 in vitro. Como se muestra en la Figura 7, la decitabina potenció la citotoxicidad tanto del taxol como del Abraxane en una amplia gama de dosis (2.5, 5, 10, 20, y 50 nM). No hay ninguna diferencia en la actividad antitumoral entre taxol y Abraxane en dosis equimolares.

Métodos

Análisis de la tasa de mortalidad celular: las células NSCLC fueron sembradas en placas de 24 pocillos y sometidas a tratamiento con DMSO u otros

agentes. Las células se recolectaron enseguida y se tiñeron con azul tripano y se observaron bajo el microscopio de luz. Las células tratadas se recolectaron y se re-suspendieron de nuevo en azul tripano/solución salina amortiguada con fosfato. La cantidad de células muertas/no viables (células azules) y células viables (leucocitos) fueron contadas en regiones representativas aleatoriamente seleccionadas, y la proporción de células azules con respecto a leucocitos, se calcula como el índice de mortalidad celular (%). Cada experimento se lleva a cabo por triplicado al menos tres veces.

Análisis estadístico: los datos de los estudios *in vitro* se expresan como la media y la representación de la desviación estándar resulta a partir de al menos tres experimentos independientes usando células derivadas de lotes separados de cultivos. Para describir la variabilidad observada en los datos *in vivo* y probar las diferencias entre grupos, un modelo lineal de multivariante aleatoria es adecuado a cada variable dependiente (volumen tumoral). Todas las pruebas son dos colindantes y se analizaron con un nivel de significancia nominal del 0.05. La versión 9.2 del software estadístico SAS (Cary, Carolina del Norte) se usó para todos los análisis estadísticos. La diferencia se considera estadísticamente significativa cuando el *valor p* calculado es menor que 0.05.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente, que comprende la administración al paciente, de:
- a) una cantidad efectiva de una composición que
5 comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y
 - b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula.
2. El método según la reivindicación 1, donde el otro
10 agente es un inhibidor de histona deacetilasa.
3. El método según la reivindicación 2, donde el otro agente es vorinostat.
4. El método según la reivindicación 3, que comprende además la administración al paciente de un agente basado en
15 platino.
5. El método según la reivindicación 1, donde el otro agente es un inhibidor del ADN metiltransferasa.
6. El método según la reivindicación 5, donde el otro agente es azacitidina.
- 20 7. El método según la reivindicación 5, donde el otro agente es decitabina.
8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la enfermedad proliferativa es cáncer.
9. El método según la reivindicación 8, donde el cáncer
25 es cáncer de mama.

10. El método según la reivindicación 9, donde el paciente obtiene resultados negativos para ER, PR o HER2.

11. El método según la reivindicación 10, donde el paciente obtiene resultados negativos para ER, PR y HER2.

5 12. El método según la reivindicación 8, donde el cáncer es cáncer ovárico.

13. El método según la reivindicación 8, donde el cáncer es cáncer pulmonar amicrocítico.

14. El método según cualquiera de las reivindicaciones
10 1-13, donde la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y el otro agente, se administra simultáneamente.

15 15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la composición que comprende nanopartículas de taxano y albúmina, y el otro agente, se administra secuencialmente.

16. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la composición que comprende nanopartículas de taxano y albúmina, y el otro agente, se administra de forma
20 concomitante.

17. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el taxano es paclitaxel.

18. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el diámetro promedio de las nanopartículas en la
25 composición no es mayor que aproximadamente 200 nm.

19. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la proteína portadora es albúmina.

20. El método según la reivindicación 19, donde la proporción en peso de albúmina con respecto a taxano en la
5 composición de nanopartículas, es menor que de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1.

21. El método según la reivindicación 20, donde la proporción en peso de albúmina con respecto a taxano en la composición de nanopartículas, es menor que de
10 aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 9:1.

22. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el paciente es un humano.

23. Un kit que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína
15 portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifica la epigenética en una célula.

24. Un medicamento que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente
20 adicional que modifica la epigenética en una célula.

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos de terapia combinada para tratar una enfermedad proliferativa (como el cáncer) que comprenden una primera terapia que comprende la
5 administración a un paciente, de una cantidad efectiva de taxano en una composición de nanopartículas y una segunda terapia que puede incluir la administración de una cantidad efectiva de al menos otro agente adicional que modifique la epigenética en una célula.

10

15

20

25