



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

FORMA DE PRESENTACION

21. EXPEDIENTE No. _____

FORMA COMBINADA PARA EL ASPECTO TECNICO

54. TITULO _____

FORMA DE PRESENTACION

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

FORMA DE PRESENTACION

DOMICILIO _____

FORMA DE PRESENTACION

74. APODERADO _____

FORMA DE PRESENTACION

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

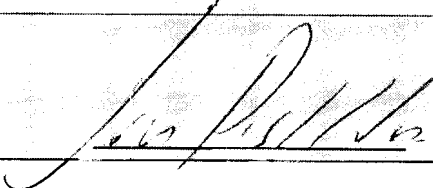


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-001846- -00000-0000 Fecha: 2013-01-04 16:23:05 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 169 de radicación
---	---

AS. 122.923

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/037450	Fecha 20.05.2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/156119	Fecha 15.12.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODOS DE TERAPIA COMBINADA PARA TRATAR ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1 ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, 90025	No. TELÉFONO
CIUDAD		Los Angeles	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		CA	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		US	US
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1 DESAI		Neil, P.	US
2 SOON-SHIONG		Patrick	US
3.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. US		CA	Los Angeles 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, 90025
2. US		CA	Los Angeles 149 South Barrington Avenue, #311, 90049
3.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1 US		US	61/352,333 2010.06.07
2 US		US	61/446,909 2011.02.25
3			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS	
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>		
☐ SI ☒ NO		
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.		
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES	
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>		
☐ SI ☒ NO		
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.		
13	REDUCCIÓN DE TASAS	
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>		
☐ SI ☒ NO		
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.		
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐		
Universidades públicas o privadas ☐		
Entidades sin ánimo de lucro ☐		
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos		
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO	
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.		
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-112152, 12-136310, 12-14801 Fecha: 04.01.2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>	
		
17	ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 4-152 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 24 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 156-162 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar: 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/7068* (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/037450

(22) International Filing Date:
20 May 2011 (20.05.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/352,333 7 June 2010 (07.06.2010) US
61/446,909 25 February 2011 (25.02.2011) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DESAL, Neil, P.
[US/US]; 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000, Los An-
geles, CA 90025 (US). SOON-SHIONG, Patrick
[US/US]; 149 South Barrington Avenue, #311, Los Ange-
les, CA 90049 (US).
- (74) Agents: POLIZZI, Catherine M. et al.; Morrison & Fo-
erster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA
94304-1018 (US).

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

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

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

(54) Title: COMBINATION THERAPY METHODS FOR TREATING PROLIFERATIVE DISEASES

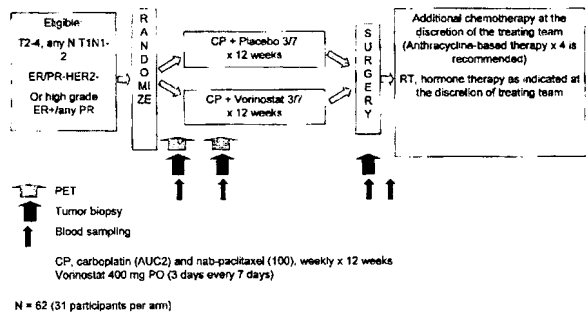


Figure 1

(57) Abstract: The present invention provides combination therapy methods of treating a proliferative disease (such as cancer) comprising a first therapy comprising administering to an individual an effective amount of a taxane in a nanoparticle composition, and a second therapy which may include the administration of an effective amount of at least one other agent that modifies the epigenetics in a cell.

WO 2011/156119 A1

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. Nos. 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, por este medio se incorporan por 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 una 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 esperan para diagnosticarse en mujeres en el E.U., junto con 62,280 nuevos casos de cáncer de mama no invasivo (*in situ*). Aproximadamente se espera que 40,170 mujeres en E.U. mueran 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 para ninguno de estos receptores, éstos son generalmente insensibles al patrón de tratamientos regulados por el receptor. La quimioterapia es actualmente el tratamiento más efectivo de pacientes con cáncer de mama negativo triple. Sin embargo, muchos pacientes continúan padeciendo la recidiva y muerte a pesar de la terapia pronunciada, enfatizando la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas.

Las alternaciones epigenéticas en el genoma contribuyen a la iniciación del cáncer y su progresión. Por ejemplo, la hipoacetilación de histona y la metilación

del DNA 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. Las funciones de modificadores epigenéticos en el tratamiento contra diversos cánceres se han investigado. 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) se han mostrado tener efectos antineoplásicos y contra el cáncer significativos en una amplia variedad de cánceres. Por ejemplo, paclitaxel actúa al interferir con la función normal de la disgregación del microtúbulo. Paclitaxel se une con la subunidad de la beta de tubulina, los componentes básicos de microtúbulos, causando la hiperestabilización de las estructuras del microtúbulo. El paclitaxel resultante / estructura del microtúbulo es incapaz de desmontar, así deteniendo mitosis e inhibir la angiogénesis. La baja solubilidad acuosa para taxanos, sin embargo, presenta desafíos significativos para desarrollar la terapéutica de cáncer basada en taxano efectiva. Más aún, la interacción de diferentes formulaciones de taxano con otros agentes terapéuticos en el contexto de terapia combinada queda por estudiarse.

Las composiciones de la nanopartícula basadas en albúmina se han desarrollado como un sistema de administración de fármacos para administrar fármacos insolubles sustancialmente hídricos 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 en Publicación de la Patente de EE.UU. Números 2007/0082838. La tecnología de nanopartículas basadas en albúmina utiliza las propiedades naturales de albúmina protéica de transportar y administrar fármacos insolubles sustancialmente hídricos al sitio de enfermedad. Estas nanopartículas fácilmente se incorporan en los propios procesos de transporte del cuerpo y son capaces de explotar la atracción de tumores por 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 potencialmente al mejorar la seguridad a través de la eliminación de efectos secundarios relacionados con el

solvente.

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

Las descripciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas referidas a aquí por este medio se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona métodos de terapia combinada para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración a a) individual 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 aquí como un "modificador epigenético" o "el otro agente"). En algunas modalidades, la invención proporciona un método a tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración a a) individual una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane o "agarre-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 (como inhibiciones) la metilación de DNA. En algunas modalidades, el otro agente modifica la modificación de la histona, que incluye, entre otras cosas, la acetilación de la histona, la metilación de la histona, histona sumoilation 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 administrado por sí solo o junto con un agente además del modificador epigenético. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es resistente o refractaria al tratamiento cuando el modificador epigenético se administra por sí solo o junto con un agente además 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 administra simultáneamente, 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 ese del otro traslapo de agente entre sí. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra para al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquier de 2, 3, o 4 ciclos) antes de la administración del otro agente. En algunas modalidades, el otro agente se administra para el al menos cualquier de un, dos, tres, o cuatro semanas después de la terminación de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas y el modificador epigenético se administran sobre 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 se despide antes de que se administre el otro agente. En algunas modalidades, la administración del otro agente se despide antes de que se administre la composición de la nanopartícula.

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 a a) individual 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 a a) individual 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 azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración a a) individual 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 decitabina.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama en un paciente, que comprende la administración a a) individual 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 resultados negativos para ER, PR y HER2, que comprende la administración a a) individual 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 la cirugía definitiva que lleva a cabo dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 siguiente la terapia preoperativa.

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 aquí tienen un diámetro promedio de no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que sobre cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo al menos sobre cualquiera del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99%) de todas las nanopartículas en la composición tiene un diámetro de no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor que sobre cualquiera

de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo al menos cualquiera del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99%) de todas las nanopartículas en la composición se incluye dentro el intervalo aproximado 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 sulfhydryl que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo por ejemplo al menos sobre cualquiera del 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80% o el 90%) de 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 la no nanopartícula, donde al menos sobre cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, o el 99% de taxano en la composición está en forma de la nanopartícula. En algunas modalidades, taxano en las nanopartículas constituye más que sobre cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99% de las nanopartículas en peso. En algunas modalidades, las nanopartículas 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 tan 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 sobre 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 proteína portadora (como albúmina) y taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como sobre 15:1 o menos, por ejemplo sobre 9:1 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, sobre 2:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 3:1 hasta aproximadamente 13:1, sobre 4:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 5:1 hasta aproximadamente 10:1, sobre 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 tres veces negativo), que comprende la administración a a) individual 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 tres veces negativo), que comprende la administración a a) individual 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 tres veces negativo), que comprende la administración a a) individual una cantidad efectiva de Abraxane y b) una cantidad efectiva de vorinostat. En algunas modalidades, el método comprende además la administración al paciente 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 tres veces negativo), que comprende: a) que intravenosamente administra una cantidad efectiva de Abraxane al paciente y b) que oralmente administra una cantidad efectiva de vorinostat al paciente. En algunas modalidades, el método comprende además intravenosamente la administración 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 tres veces negativo), que comprende: a) que intravenosamente administra aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) de Abraxane al paciente

y b) que oralmente administra aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 mg. (como aproximadamente 400 mg.) de vorinostat al paciente. En algunas modalidades, el método comprende además intravenosamente la administración al paciente 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 tres veces negativo), que comprende: a) que intravenosamente administra aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) de Abraxane al paciente cada semana y b) que oralmente administra aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 mg. (como aproximadamente 400 mg.) de vorinostat a los tres individuales de cada siete días. En algunas modalidades, el método comprende además intravenosamente la administración 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 durante el día una de cada semana, y vorinostat se administra durante días 1-3 de cada semana.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el Cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC)), que comprende la administración a a) individual 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 a a) individual 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) que intravenosamente administra una cantidad efectiva de Abraxane al paciente y b) que intravenosamente administra una cantidad efectiva de decitabina al paciente. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) que intravenosamente administra aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (como aproximadamente 90 o 100mg/m²) de Abraxane al paciente y b) que intravenosamente administra sobre 1mg/m² hasta aproximadamente 15mg/m² (como 4.5mg/m²) de decitabina al paciente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) que intravenosamente administra aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre

100mg/m²) de Abraxane al paciente y b) que intravenosamente administra sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina al paciente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC), que comprende: a) que intravenosamente administra aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (como aproximadamente 90 o 100mg/m²) de Abraxane al paciente durante cinco días consecutivos y b) que intraperitonealmente administra sobre 1mg/m²/día hasta aproximadamente 15mg/m²/día (como 4.5mg/m²/día) de decitabina al paciente 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) que intravenosamente administra aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) de Abraxane al paciente para semanal y b) que intravenosamente administra sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) de decitabina al paciente 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) que intravenosamente administra aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) de Abraxane al paciente para semanal y b) que intravenosamente administra sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) de decitabina al paciente diariamente durante cinco días consecutivos. En algunas modalidades, el tratamiento de decitabina se repite cada cuatro semanas para cuatro o más ciclos.

También proporcionado están kits y composiciones útiles para métodos descritos aquí.

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 amicrocítico), 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 el tumor sólido. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es tumor

líquido.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

La Figura 2 muestra resultados de FDG-PET antes de terapia del neoadjuvante y terapia del neoadjuvante del montante de D7 de 2 pacientes. 1 del paciente (parte superior) muestra FDG-PET antes de terapia del neoadjuvante (dejada) documentando una masa de pecho colindada por el derecho (SUV de 12.4) y terapia del neoadjuvante del montante de D7 (que derecha) revela una reducción de SUV a 6.7. 1 del paciente tiene respuesta parcial a la terapia. Los 2 del paciente (parte inferior) muestran FDG-PET antes de terapia del neoadjuvante (dejada) documentando una masa de pecho colindada del modo izquierdo (SUV de 31) y terapia del neoadjuvante del montante de D7 (que derecha) revela una reducción de SUV a 9.9. Los 2 del paciente tienen 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 y xenoinjertos NSCLC. Las células de H460 se someten a tratamiento con decitabina (5 μ M) in vitro durante 3 días (H460 w/DEC). Los productos del PCR se visualizan en geles de la agarosa del 1.5%. M₁ representa metilado y UM representa no metilado.

La Figura 4 muestra un análisis de Western blot que demuestra que la expresión SPARC en xenoinjertos y líneas celulares NSCLC se regula aceleradamente en el tratamiento con decitabina. El panel A muestra un western blot (transferencia western) de líneas celulares NSCLC A549, H460 y H157, sometido a tratamiento con 5 decitabina μ M durante 3 días in vitro y luego recolectados para el RT-PCR. El panel B muestra a PD xenoinjertos de NSCLC y xenoinjertos H460 sometidos a tratamiento con o sin decitabina en 1.5mg/kg/d. Los xenoinjertos se recolectan para el análisis de la expresión SPARC. GAPDH se

usa como el control endógeno. GAPDH es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.

La Figura 5 muestra la eficacia de Abraxane comparado con taxol en PD xenoinjertos de NSCLC. Ratones de SCID que albergan xenoinjertos SPARC-positivos (NSCLC_16372) (Panel A), xenoinjertos SPARC-intermedios (NSCLC_15946) (Panel B) o xenoinjertos SPARC-negativos, NSCLC_16465 (Panel C) y NSCLC_16591 (Panel D). Las células se someten a tratamiento con vehículo, dosis equitóxica de taxol (13.4mg/kg) o Abraxane (30mg/kg) (ABX). La eficacia antitumoral total de fármacos se cuantifica como volúmenes tumorales cada 2 a 3 días. Los bares de error representaron el error de la norma de la media.

La Figura 6 muestra la eficacia antitumoral potenciada de taxol y Abraxane por el pretratamiento con decitabina en xenoinjertos SPARC-negativos. Las Páneles A-C, ratones de SCID que albergan xenoinjertos 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) por sí solo o la combinación de decitabina y taxol o decitabina y Abraxane. La eficacia antitumoral total de fármacos se cuantifica como volúmenes tumorales cada 2 a 3 días. Los bares de error representaron el error de la norma de la media.

La Figura 7 muestra un análisis de la tasa de muerte celular con líneas celulares NSCLC A549 y aditivo de exposición in vitro H460 actividad antitumoral de Abraxane (ABX) o taxol por el pretratamiento con decitabina. Las Páneles A y C muestran los resultados de células H460 sometidas a tratamiento con concentraciones cada vez mayores de Abraxane o taxol después de decitabina 5μM pretratamiento. Las Páneles B y D muestran los resultados de células A549 sometidas a tratamiento con concentraciones cada vez mayores de Abraxane de 0 a 50 nM o taxol, 0 a 50 nM, después de decitabina 5 pretratamiento μM. Las células tratadas se recolectan para el ensayo de tasas de muerte celular (* $p < 0.05$, comparado con Abraxane o tratamiento taxol por sí solo). Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar 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 formas de las 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 descritos aquí requieren que un agente o composición se administren junto con otro agente. "Junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, como la administración de una composición de nanopartículas descrita aquí además de la administración del otro agente al mismo paciente. Como tal, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al paciente.

Los métodos descritos aquí son generalmente útiles para el tratamiento contra enfermedades proliferativas. Como se utiliza aquí, "el tratamiento" es un enfoque para obtener beneficioso o deseado resultados clínicos. Los resultados clínicos Para propósitos de esta invención, beneficiosos o deseados incluyen, entre otras cosas, a cualquiera o más de: el alivio de uno o más síntomas, la disminución del grado de la enfermedad, impidiendo o retardando la diseminación (p.ej, metástasis, por ejemplo metástasis al pulmón o al nódulo linfático) de la enfermedad, impidiendo o retardando la recidiva de la enfermedad, tarda o reduciendo de la progresión de la enfermedad, la mejora del estado de enfermedad y remisión (o parcial o total). También abarcado por "el tratamiento" es 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 un" o "modificador epigenético celular" 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 de la secuencia de DNA. Un estado epigenético de una célula incluye, por ejemplo, la metilación de DNA, la modificación (ones) de

la histona y el silenciamiento asociado por ARN.

Los pacientes que tienen “el cáncer de mama tres veces negativo” usado aquí se refieren 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" usada aquí se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente a tratar un trastorno especificado, afección o enfermedad tales que mejoran, palian, disminuyen, y/o retraso uno o más de sus síntomas. En la referencia a cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para hacer que tumor encoja y/o disminuya la tasa de crecimiento de tumor (por ejemplo, suprimir el crecimiento tumoral) o prevenir o retardar otra proliferación celular no deseada.

El término "paciente" es un mamífero, incluyendo a humanos. Un paciente incluye, entre otras cosas, de humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. En algunas modalidades, el paciente es de humano.

Los métodos pueden llevarse a la práctica en un adyuvante ponerse. “El adyuvante ponerse” se refiere a ponerse clínico donde un paciente tiene un historial de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, y generalmente (pero no necesariamente) sido sensible a la terapia, que incluye, entre otras cosas, la cirugía (como la resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historial de la enfermedad proliferativa (como cáncer), estos pacientes se consideran en riesgo del desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o la administración en el “adyuvante ponerse” se refieren a un modo subsecuente del tratamiento. El nivel de riesgo (es decir, cuando un paciente en el adyuvante ponerse se considera como "de alto riesgo" o "de bajo riesgo") depende mediante varios factores, el más por lo general el grado de la enfermedad cuando primero sometido a tratamiento.

Los métodos proporcionados aquí también pueden llevarse a la práctica en un “neoadyuvante ponerse,” es decir, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas modalidades, el paciente previamente ha 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 comprende” y/o “que comprende esencialmente en” aspectos y modalidades.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro aquí incluye (y describe) las variaciones que conciernen a lo que valora o parámetro en sí. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones anexadas, formas singulares "a", "o", e incluir referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Se entiende que los aspectos y las variaciones de la invención descrita aquí incluyen "que comprende" y/o "que comprende esencialmente en" aspectos y variaciones.

Métodos de terapia combinada

La presente invención proporciona métodos a tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y los 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 se inician en aproximadamente el mismo período de tiempo (por ejemplo, dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se despiden en aproximadamente el mismo período de tiempo (por ejemplo, dentro de cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días). En algunas modalidades, la administración del otro agente sigue (por ejemplo para el aproximadamente cualquiera de 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 (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, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician y se despiden en aproximadamente el mismo período de tiempo. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician en aproximadamente el mismo período de tiempo y la administración del otro agente sigue (por ejemplo para el aproximadamente cualquiera de 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 de agente en aproximadamente el mismo período de tiempo y la administración del otro agente se inician después (por ejemplo después del aproximadamente cualquiera de 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 (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, taxano es cualquier de (y en algunas modalidades que comprende esencialmente en) paclitaxel, docetaxelo y ortataxel. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, taxano es el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) recubierto de una proteína portadora (como albúmina); y el 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: a) una cantidad efectiva Abraxane; y el 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 administra de forma concomitante. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que comprende el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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 DNA o la modificación de la histona. En algunas modalidades, el otro agente modifica (como inhibiciones) la metilación de DNA. En algunas modalidades, el otro agente modifica la modificación de la histona, que incluyen, entre otros, la acetilación de la histona, la metilación de la histona, histona sumoilation 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 a a) individual 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 de DNA. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración a a) individual 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 otras cosas, 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 a a) individual 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 modificación de la histona. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración a a) individual 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 a a) individual 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 a a) individual 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 histona sumoilation. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración a a) individual 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 a a) individual 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"). HDACs se clasifican en cuatro grupos basados en su homología a deacetilasas de la histona de la levadura. La clase I incluye HDAC1,-2,-3 y-8, que se relacionan con la levadura gen de RPD3. La clase II incluye HDAC4,-5,-6,-7,-9 y-10, que se relacionan con la levadura gen de 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 la amba 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 la clase I y II HDACs. En algunas modalidades, el inhibidor de histona deacetilasa inhibe la clase III HDAC.

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 la clase I y II histona deacetilasa de mamífero (HDAC) familias de enzimas, pero no la clase III HDACs (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, trapoxin B FK228 (romidepsina), trapoxin A, apicidin, depsipeptide, 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 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 ácido alifático, incluyendo, entre otros, butirato, fenilbutyrate, ácido valproico (vpa) y fenilacetate.

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 describieron aquí pueden estar los propios agentes, sales farmacéuticamente aceptables ésteres de lo mismo, y farmacéuticamente aceptables de lo mismo, así como estereoisómero, enantiómeros, mezclas racémicas, y lo similar. El otro agente o los agentes como describieron puede administrarse así como una composición farmacéutica que contiene al agente (s), donde la composición farmacéutica comprende un vehículo del portador farmacéuticamente aceptable, o lo similar.

La referencia a un agente aquí aplica al 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, entre otras cosas, 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 mantiene la propiedad química y/o física similar (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: 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: 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el 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: 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: 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) aproximadamente 50-1000 mg/día (incluyendo por ejemplo aproximadamente 200-500, tal como 400 mg/día) vorinostat. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² for el ejemplo sobre 100mg/m²), y b) aproximadamente 50-1000 mg/día (incluyendo por ejemplo aproximadamente 200-500, tal como 400 mg/día) 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el 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: 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 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 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; b) intravenosamente o subcutáneamente administración de 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: 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: 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y los 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: 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² por ejemplo sobre 50-100mg/m² por ejemplo sobre 75mg/m²) 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el cáncer de mama del tipo B luminal.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²); b) intravenosamente o subcutáneamente administración de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) cada semana; b) intravenosamente o subcutáneamente administrando aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200mg/m² (como aproximadamente 50-100 mg. / m², por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina diariamente. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el azacitidina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra durante 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: 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 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 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; b) intravenosamente o intraperitonealmente administración de 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: 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: 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina); y los 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: 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 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 sobre 10-200mg/m² por ejemplo sobre 50-100mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² por ejemplo sobre 50-100mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (como cáncer) en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en

el intervalo aproximado de la dosis 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 sobre 10-200mg/m² por ejemplo sobre 15-20mg/m²) 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 el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar amicrocítico), 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, cáncer es el cáncer de mama, como el cáncer de mama tres veces negativo. En algunas modalidades, cáncer es el cáncer de mama del tipo B luminal. En algunas modalidades, cáncer es cáncer ovárico.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²); b) intravenosamente o intraperitonealmente administración de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) cada semana; b) intravenosamente o intraperitonealmente administración de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 15-20mg/m²) decitabina diariamente. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (como el cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) cada semana; b) intravenosamente o

intraperitonealmente administración de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 15-20mg/m²) decitabina cada ocho horas durante tres días. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente administrando una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) cada semana; b) intravenosamente o intraperitonealmente administración de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 15-20mg/m²) 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 tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante 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) intravenosamente o intraperitonealmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 13-30mg/kg; b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando sobre 0.5mg/kg hasta aproximadamente 4mg/kg (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) intravenosamente o intraperitonealmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 13-30mg/kg; b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando sobre 1.5mg/kg 0.5mg/kg hasta aproximadamente 4.0mg/kg (como 1.5mg/kg) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente o intraperitonealmente la administración de una composición

que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 13-30mg/kg/día durante cinco días consecutivos; b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando sobre 0.5mg/kg/día hasta aproximadamente 4.0mg/kg/día (como 1.5mg/kg/día) 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) intravenosamente o intraperitonealmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² por ejemplo sobre 100mg/m²) b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón (como el NSCLC) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente o intraperitonealmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 60-300mg/m²/día durante cinco días consecutivos; b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 15mg/m²) 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) intravenosamente o intraperitonealmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² por ejemplo sobre 100mg/m²); b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como 20mg/m²) 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 aquí son adecuados para tratar diversos cánceres, como cánceres descritos aquí, incluyendo cáncer seleccionado del grupo que

comprende el neoplasma linfoide, cáncer ovárico, cáncer endometrial, el cáncer de pulmón, el sarcoma, el cáncer pancreático y el cáncer de mama.

Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica / pequeña leucemia linfocítica (CLL/SLL) o linfoma, como el linfoma del linfocito B difuso espacioso (DLBC) refractario) en un paciente que comprende la administración al paciente: 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 orlymphoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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 la leucemia linfocítica crónica o el pequeño linfoma linfocítico.

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un neoplasma del linfocito B. Los ejemplos de neoplasmas del linfocito B incluyen, entre otras cosas, neoplasmas del linfocito B precursores (p.ej, leucemia/linfoma del precursor B-lymphoblastic) 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 la repisa de chimenea, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (p.ej, grados citológicos: I (pequeña célula), II (mezcla la célula pequeña y espaciosa), III (la célula espaciosa) y/o subtipo: difúndase y predominantemente pequeño tipo celular), linfoma no de Hodgkin (NHL) de bajo grado/folicular, NHL de grado intermedio/folicular, linfoma del linfocito B zonal marginal (p.ej, extranodal (p.ej, TIPO DE MALT +/-linfocitos B monocitoides) y/o Nodular (p.ej, +/-linfocitos B monocitoides)), linfoma zonal marginal esplénico (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), el linfoma del linfocito B difuso espacioso (p.ej, linfoma del linfocito B (tímico) mediastínico primario), el linfoma del linfocito B difuso refractario espacioso, NHL difuso de grado intermedio, el linfoma de Burkitt, linfoma del linfocito B de Calidad superior, NHL inmunoblástico parecido a Burkitt, de alto grado, NHL linfoblástico de alto grado, célula pequeña no hendida de alto grado NHL, enfermedad abultada NHL, linfoma relacionado con los AUXILIARES y la macroglobulinemia de Waldenstrom).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un linfocito T y/o neoplasma de la célula asesina natural putativo. Los ejemplos de linfocito T y/o neoplasmas de la célula asesina natural putativos incluyen, entre otras cosas, el neoplasma del linfocito T precursor (linfoma/leucemia del precursor T-lymphoblastic) y linfocito T periférico y neoplasmas de la célula asesina natural (p.ej, leucemia linfocítica crónica del linfocito T / leucemia prolinfocítica y la leucemia del linfocito granular espaciosa (LGL) (p.ej, tipo del linfocito T y/o tipo de la célula asesina natural), linfoma del linfocito T cutáneo (p.ej, micosis fungoides/Sezary síndrome), linfomas del linfocito T primarios no especificados (p.ej, categorías citológicas (p.ej, célula de tamaño medio, célula mezclada media y espaciosa), célula espaciosa, célula linfoepiteloides, subtipo hepatosplénico. Gamma.. delta. Linfoma del linfocito T 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 espacioso (ALCL) (p.ej, CD30 +, T-y tipos celulares nulos), linfoma espacioso y celular anaplástico, y Hodgkin similar).

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, la esclerosis nodular, la celularidad mezclada, la reducción del linfocito, y/o rico en el linfocito.

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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) 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: 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 la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre azacitidina 75mg/m². En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del azacitidina. En algunas modalidades, el azacitidina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas y el azacitidina es concomitante. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra durante días 1-5 en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) que subcutáneamente administra al paciente sobre 50-100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina subcutáneamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma o por ejemplo, el linfoma del linfocito B difuso refractario espacioso) tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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: 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, cáncer ovárico es cáncer epitelial ovárico. Cáncer epitelial ovárico ejemplificante clasificaciones histológicas incluye: 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) celulares depurados (p.ej. Tumores celulares depurados benignos, tumores celulares depurados con la actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin el crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas celulares depurados), tumores no clasificados que no pueden asignarse a uno de los grupos anteriores u otros tumores de neoplasia maligna. En diversas modalidades, cáncer epitelial ovárico es la etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), la etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), la etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o la 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, cáncer ovárico es tumor de la célula germinal ovárico. Los subtipos histológicos ejemplificantes incluyen disgerminomas u otros tumores de la célula germinal (p.ej, tumores del seno endodérmicos como tumores hepatoideos o intestinales, carcinomas embrionarios, oliembriomas, coriocarcinomas, teratomas o tumores de forma mezclados). Teratomas ejemplificantes son 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 estruma ovarii, carcinoides, estruma ovarii y carcinoides, u otros (p.ej, de neoplasia maligna neuroectodérmico y ependimomas). En algunas modalidades, tumor de la célula germinal ovárico es la etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), la etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), la etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o la etapa IV.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del azacitidina. En algunas modalidades, el azacitidina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el azacitidina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina se administra durante los días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) que subcutáneamente administra al paciente sobre 50-100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina subcutáneamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico tiene no más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece

de cáncer ovárico tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 (cáncer p.ej uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 (cáncer p.ej uterino) 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 cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) 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 azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el azacitidina se administra intravenosamente o subcutáneamente.

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

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

100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del azacitidina. En algunas modalidades, el azacitidina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el azacitidina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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 (cáncer p.ej uterino) 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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 (cáncer p.ej uterino) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) que subcutáneamente administra al paciente sobre 50-100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina subcutáneamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 (cáncer p.ej uterino) no tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (p.ej. cáncer uterino) tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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: 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 cáncer de pulmón es un cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC). Los ejemplos de NSCLC incluyen, entre otras cosas, carcinoma espacioso y celular (p.ej, carcinoma neuroendócrino espacioso y celular, carcinoma neuroendócrino espacioso y celular combinado, basaloid carcinoma, carcinoma parecido a lymphoepithelioma, carcinoma celular depurado, y carcinoma espacioso y celular con el fenotipo rhabdoid), adenocarcinoma (p.ej, acinar, papilar (p.ej, carcinoma broncoalveolar, tipo celular mucínico y no mucínico e indeterminado no mucínico, mucínico, mezclado), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal diferenciado del pocillo, adenocarcinoma (coloide) mucínico, quistoadenocarcinoma mucínico, adenocarcinoma del anillo de sello y adenocarcinoma celular depurado), tumores pulmonares neuroendócrinos y carcinoma escamocelular (p.ej, célula papilar, depurada, pequeña célula y basaloid). En algunas modalidades, el NSCLC puede ser, según 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 (común 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, carcinomas con huso y/o células gigantes, carcinoma de la célula del huso, carcinoma celular gigantesco, carcinosarcoma, o blastoma pulmonar). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es el cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC; también llamado carcinoma de la célula de la avena). El cáncer pulmonar de células pequeñas puede ser la etapa limitada, la etapa extensa o el 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 asociarse 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, □□□□, 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 el cáncer de

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

comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) que subcutáneamente administra al paciente sobre 50-100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina subcutáneamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 pulmón no tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de pulmón tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de pulmón tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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: 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 sarcoma incluye, entre otras cosas, sarcomas 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 o rabdomiosarcoma.

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

la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el azacitidina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) que subcutáneamente administra al paciente sobre 50-100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina subcutáneamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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: 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 cáncer pancreático incluye, entre otras cosas, la adenoma microcística serosa, el neoplasma mucínico papilar intraductal, el neoplasma cístico mucínico, el neoplasma pseudopapilar sólido, el 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo

sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del azacitidina. En algunas modalidades, el azacitidina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el azacitidina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) que subcutáneamente administra al paciente sobre 50-100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina subcutáneamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

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 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, 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 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, 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 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 cáncer de mama es temprano el cáncer de mama de la etapa, el cáncer de mama no metastásico, cáncer de mama de la etapa IV, localmente avanzó el cáncer de mama, el cáncer de mama metastásico,

positivo del receptor hormonal cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en la remisión, cáncer de mama en un adyuvante ponerse, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma ductal invasivo (IDC) o cáncer de mama en un neoadyuvante ponerse. En algunas modalidades, el cáncer de mama es el positivo del receptor hormonal cáncer de mama metastásico. En algunas modalidades, el cáncer de mama (que puede ser el positivo HER2 o negativo HER2) es el 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 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y albúmina, donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m²) 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 50-100mg/m² o por ejemplo sobre 75mg/m²) 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), donde taxano

está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del azacitidina. En algunas modalidades, el azacitidina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el azacitidina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el azacitidina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, la azacitadina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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, 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 50mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina se administra durante días 1-5 seguidos por la administración de la composición de nanopartículas durante 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, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) que subcutáneamente administra al paciente sobre 50-100mg/m² (como el 75mg/m²) azacitidina, donde la azacitadina subcutáneamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama negativo triple)

no tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama negativo triple) tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama negativo triple) tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un neoplasma linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica / pequeña leucemia linfocítica (CLL/SLL) o linfoma, como el linfoma del linfocito B difuso espacioso (DLBC) refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 orlymphoma, como el linfoma DLBC refractario) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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, el neoplasma linfoide es la leucemia linfocítica crónica o el pequeño linfoma linfocítico.

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un neoplasma del linfocito

B. Los ejemplos de neoplasmas del linfocito B incluyen, entre otras cosas, neoplasmas del linfocito B precursores (p.ej, leucemia/linfoma del precursor B-lymphoblastic) 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 la repisa de chimenea, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (p.ej, grados citológicos: I (pequeña célula), II (mezcla la célula pequeña y espaciosa), III (la célula espaciosa) y/o subtipo: difundase y predominantemente pequeño tipo celular), linfoma no de Hodgkin (NHL) de bajo grado/folicular, NHL de grado intermedio/folicular, linfoma del linfocito B zonal marginal (p.ej, extranodal (p.ej, TIPO DE MALT +/-linfocitos B monocitoides) y/o Nodular (p.ej, +/-linfocitos B monocitoides)), linfoma zonal marginal esplénico (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), el linfoma del linfocito B difuso espacioso (p.ej, linfoma del linfocito B (tímico) mediastínico primario), el linfoma del linfocito B difuso refractario espacioso, NHL difuso de grado intermedio, el linfoma de Burkitt, linfoma del linfocito B de Calidad superior, NHL inmunoblástico parecido a Burkitt, de alto grado, NHL linfoblástico de alto grado, célula pequeña no hendida de alto grado NHL, enfermedad abultada NHL, linfoma relacionado con los AUXILIARES y la macroglobulinemia de Waldenstrom).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide es un linfocito T y/o neoplasma de la célula asesina natural putativo. Los ejemplos de linfocito T y/o neoplasmas de la célula asesina natural putativos incluyen, entre otras cosas, el neoplasma del linfocito T precursor (linfoma/leucemia del precursor T-lymphoblastic) y linfocito T periférico y neoplasmas de la célula asesina natural (p.ej, leucemia linfocítica crónica del linfocito T / leucemia prolinfocítica y la leucemia del linfocito granular espaciosa (LGL) (p.ej, tipo del linfocito T y/o tipo de la célula asesina natural), linfoma del linfocito T cutáneo (p.ej, micosis fungoides/Sezary síndrome), linfomas del linfocito T primarios no especificados (p.ej, categorías citológicas (p.ej, célula de tamaño medio, célula mezclada media y espaciosa), célula espaciosa, célula linfoepiteloides, subtipo hepatoesplénico. Gamma.. delta. Linfoma del linfocito T 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 espacioso

(ALCL) (p.ej, CD30 +, T-y tipos celulares nulos), linfoma espacioso y celular anaplástico, y Hodgkin similar).

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, la esclerosis nodular, la celularidad mezclada, la reducción del linfocito, y/o rico en el linfocito.

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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) 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: 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 la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del decitabina. En algunas modalidades, el decitabina se administra primero seguido 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 tres de cuatro semanas y el decitabine se administra durante tres veces por día durante días 1-3 en un ciclo de seis semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante días 1-5 en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra cada ocho horas durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el

100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina donde el decitabina intravenosamente se administra cada ocho horas durante días 1-3, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina donde el decitabina intravenosamente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, CLL/SLL o linfoma, como el linfoma DLBC refractario) tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma o por ejemplo, el linfoma del linfocito B difuso refractario espacioso) tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer ovárico en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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: 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, cáncer ovárico es cáncer epitelial ovárico. Cáncer epitelial ovárico ejemplificante clasificaciones histológicas incluye: 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) celulares depurados (p.ej. Tumores celulares depurados benignos, tumores celulares depurados con la actividad que prolifera de las células epiteliales y anormalidades nucleares pero sin el crecimiento destructivo infiltrativo o quistoadenocarcinomas celulares depurados), tumores no clasificados que no pueden asignarse a uno de los grupos anteriores u otros tumores de neoplasia maligna. En diversas modalidades, cáncer epitelial ovárico es la etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), la etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), la etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o la 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, cáncer ovárico es tumor de la célula germinal ovárico. Los subtipos histológicos ejemplificantes incluyen disgerminomas u otros

tumores de la célula germinal (p.ej, tumores del seno endodérmicos como tumores hepatoideos o intestinales, carcinomas embrionarios, oliembriomas, coriocarcinomas, teratomas o tumores de forma mezclados). Teratomas ejemplificantes son 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 estruma ovarii, carcinoides, estruma ovarii y carcinoides, u otros (p.ej, de neoplasia maligna neuroectodérmico y ependimomas). En algunas modalidades, tumor de la célula germinal ovárico es la etapa I (p.ej, etapa IA, IB o IC), la etapa II (p.ej, etapa IIA, IIB o IIC), la etapa III (p.ej, etapa IIIA, IIIB o IIIC), o la etapa IV.

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

la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el 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 tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto día en un ciclo de seis semanas. En algunas modalidades, el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el

100mg/m²) y b) intravascularmente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5-100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravascularmente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5-100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer ovárico tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 (cáncer p.ej uterino) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 (cáncer p.ej uterino) 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 cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino) 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 decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

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

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

administra primero seguida de la administración del decitabina. En algunas modalidades, el decitabina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el 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 tres de cuatro semanas y el decitabina se administra cada ocho horas durante los primeros, segundos, terceros cuartos y quintos días (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, el decitabina se administra cada ocho horas durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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 (cáncer p.ej uterino) 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra cada ocho horas durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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 (cáncer p.ej uterino) 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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 (cáncer p.ej. uterino) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5-100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 (cáncer p.ej. uterino) no tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (cáncer p.ej. uterino) tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece de cáncer endometrial (p.ej. cáncer uterino) tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón 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 decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el decitabina se administra

intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es un cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC). Los ejemplos de NSCLC incluyen, entre otras cosas, carcinoma espacioso y celular (p.ej, carcinoma neuroendócrino espacioso y celular, carcinoma neuroendócrino espacioso y celular combinado, basaloid carcinoma, carcinoma parecido a lymphoepithelioma, carcinoma celular depurado, y carcinoma espacioso y celular con el fenotipo rhabdoid), adenocarcinoma (p.ej, acinar, papilar (p.ej, carcinoma broncoalveolar, tipo celular mucínico y no mucínico e indeterminado no mucínico, mucínico, mezclado), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal diferenciado del pocillo, adenocarcinoma (coloide) mucínico, quistoadenocarcinoma mucínico, adenocarcinoma del anillo de sello y adenocarcinoma celular depurado), tumores pulmonares neuroendócrinos y carcinoma escamocelular (p.ej, célula papilar, depurada, pequeña célula y basaloid). En algunas modalidades, el NSCLC puede ser, según 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 (común 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, carcinomas con huso y/o células gigantes, carcinoma de la célula del huso, carcinoma celular gigantesco, carcinosarcoma, o blastoma pulmonar). En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es el cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC; también llamado carcinoma de la célula de la avena). El cáncer pulmonar de células pequeñas puede ser la etapa limitada, la etapa extensa o el 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 asociarse 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, □□□□, 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 el cáncer de pulmón en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una

cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 15 a 20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del decitabina. En algunas modalidades, el decitabina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el 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 tres de cuatro semanas y el decitabina se administra cada ocho horas durante los primeros, segundos, terceros cuartos y quintos días (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, el decitabina se administra cada ocho horas durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de

nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 20mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente

sobre 5-100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 pulmón no tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de pulmón tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de pulmón tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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: 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, el sarcoma incluye, entre otras cosas, sarcomas 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 o

rabdomiosarcoma.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el sarcoma 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (tal como 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del decitabina. En algunas modalidades, el decitabina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el decitabina se administra 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 tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante días 8, 15, y 22 de un

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

150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5-100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del sarcoma tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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: 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: 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: 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, el cáncer pancreático incluye, entre otras cosas, la 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y una proteína portadora (como albúmina), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 5-100mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer pancreático 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del decitabina. En algunas modalidades, el decitabina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el decitabina se administra tres veces por día en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto (tal como durante días 1-3) en un ciclo de

cuatro semanas. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración intravenosa de la composición de

nanopartículas durante 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) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5-100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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 tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer pancreático tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

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 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, 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 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, 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, 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 decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas modalidades, el decitabina se administra intravenosamente o intraperitonealmente.

En algunas modalidades, el cáncer de mama es temprano el cáncer de mama de la etapa, el cáncer de mama no metastásico, cáncer de mama de la etapa IV, localmente avanzó el cáncer de mama, el cáncer de mama metastásico, positivo del receptor hormonal cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en la remisión, cáncer de mama en un adyuvante ponerse, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma ductal invasivo (IDC) o cáncer de mama en un neoadyuvante ponerse. En algunas modalidades, el cáncer de mama es el positivo del receptor hormonal cáncer de mama metastásico. En algunas modalidades, el cáncer de mama (que puede ser el positivo HER2 o negativo HER2) es el 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 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (como paclitaxel) y albúmina, donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. 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 una proteína portadora (como albúmina), donde el paclitaxel recubierto de albúmina está en el intervalo aproximado de la dosis 60-300mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 80-200mg/m² o por ejemplo sobre 100mg/m²), y b) sobre 5-500mg/m² (incluyendo por ejemplo sobre 10-200mg/m² o por ejemplo sobre 15-20mg/m²) decitabina. 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina. 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra primero seguida de la administración del decitabina. En algunas modalidades, el decitabina se administra primero seguido de la administración de la composición de la nanopartícula. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de nanopartículas y el decitabina son concomitantes. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas se administra tres de cuatro semanas y el decitabina se administra tres veces por día 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 tres de cuatro semanas y el decitabina se administra durante el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto día (tal como durante días 1-5) en un ciclo de cuatro semanas. En algunas modalidades, el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. En algunas modalidades, el decitabina se administra durante días 1-5, seguido de la administración de la composición de nanopartículas durante 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, 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra tres veces por día durante días 1-3 seguidos por la administración de la composición de nanopartículas durante 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, 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), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100mg/m² y b) sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina se administra durante días 1-5 seguidos por la administración de la composición de nanopartículas durante 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, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5mg/m² hasta aproximadamente 100mg/m² (como el 15mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra tres veces por día durante días 1-3, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) intravenosamente administrando al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que

comprenden paclitaxel recubierto de albúmina (como Abraxane), donde taxano está en el intervalo aproximado de la dosis 100-150mg/m² (como el 100mg/m²) y b) intravenosamente o intraperitonealmente administrando al paciente sobre 5-100mg/m² (como el 20mg/m²) decitabina, donde el decitabina intravenosamente o intraperitonealmente se administra durante días 1-5, seguido de la administración intravenosa de la composición de nanopartículas durante 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, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama negativo triple) no tiene tienen posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama negativo triple) tiene no tienen más que 2 posologías citotóxicas previas. En algunas modalidades, el paciente que padece del cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, cáncer de mama negativo triple) tiene tienen más de 2 posologías citotóxicas previas.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además la administración de uno o más agente adicional. 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 está un agente quimioterapéutico, como agentes quimioterapéuticos descritos en la Solicitud de Patente Estadounidense No.2006/0263434, incorporado aquí 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 la dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, la gemcitabina, capecitabina, lenalidomide, sunitinib, paclitaxel y el 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: 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 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 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina; b) que oralmente administra una cantidad efectiva de vorinostat y c) que intravenosamente administra 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y

albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²); b) que oralmente administra aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 (como aproximadamente 400 mg.) vorinostat y c) que intravenosamente administra 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 tres veces negativo) en un paciente, que comprende: a) que intravenosamente administra una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina en la dosis de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 200mg/m² (tal como sobre 100mg/m²) cada semana; b) oralmente administrando aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 (como aproximadamente 400 mg.) vorinostat tres de siete días y c) que intravenosamente administra carboplatino en la dosis de ABC (área bajo la curva) 2-6 (como AUC₂) cada semana. En algunas modalidades, las administraciones de la composición de la nanopartícula, el vorinostat y el carboplatino son concomitantes. 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 días 1-3 de cada semana.

La presente invención en algunas modalidades proporciona un método a tratar una enfermedad proliferativa en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 el 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 el cáncer de pulmón (como el 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, 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 cualquier 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 de 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 la composición de nanopartículas y el 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) inhibición, el retraso, lento hasta cierto punto y preferentemente finaliza la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; (iv) inhibición (es decir, lento hasta cierto punto y preferentemente finalizan) la metástasis tumoral; (v) crecimiento de tumor de inhibición; (vi) previenen o retardan la ocurrencia y/o la recidiva de tumor; y/o (vii) alivian hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con cáncer.

Así, en algunas modalidades, se proporciona un método de inhibir proliferación celular (como el crecimiento tumoral) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 sinérgicamente inhiben proliferación celular (como el crecimiento de la célula tumoral). En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) proliferación celular se inhibe. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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: 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 sinérgicamente inhiben la metástasis tumoral. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se inhibe. En algunas modalidades, el método de inhibir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, el método de inhibir la metástasis al pulmón se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir (como el eradiating) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 sinérgicamente reducen (tales que erradican) la metástasis tumoral. En algunas modalidades, al menos

aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%) la metástasis se reduce. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al nódulo linfático se proporciona. En algunas modalidades, el método de reducir la metástasis al pulmón se proporciona. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir la incidencia o la carga de la metástasis tumoral preexistente (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método de reducir el tamaño tumoral en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 sinérgicamente reducen el tamaño tumoral. En algunas modalidades, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10% (incluyendo por ejemplo al menos sobre cualquier del 20%, el 30%, el 40%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%). En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método de 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: 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 el al menos cualquier de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 semanas. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el otro agente se administra intravenosamente o subcutáneamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método de prolongar la supervivencia de un paciente que tiene una enfermedad proliferativa (como cáncer), que comprende la administración al paciente: 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 el al menos cualquier de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, o de 24 meses. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración 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 de reducir (como el eradiating) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente: los 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 de reducir (como el eradiating) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente: los 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 de reducir (como el eradiating) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente: los 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 de reducir (como el eradiating) la preexistencia de la metástasis tumoral (como metástasis pulmonar o metástasis al nódulo linfático) en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 administra de forma concomitante.

La eficacia de los métodos de la presente invención puede evaluarse por uno o más criterios, que incluyen, entre otras cosas, marcadores de proliferación y/o apoptosis, metilación génica, perfil de la expresión génica y acetilación de la histona tisular. En algunas modalidades, la eficacia del método puede evaluarse por formación de imágenes funcional, como el PET/CT explora y/o fludeoxiglucose F tomografía de la emisión de 18 posiciones (FDG-PET) (Sol, 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 a) individual 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 la absorción de la norma (SUV) determinado en FDG-PET explora en el paciente se disminuye por al menos sobre cualquier del 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 95%. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación de un valor de SUV basal en el paciente antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación del valor de 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 a a) individual 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 disminuye por al menos sobre cualquier del 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 95%. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración 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 a a) individual 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 DNA en uno o más genes en el paciente se disminuye por al menos sobre cualquier del 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 95%. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración oral. En algunas modalidades, el método comprende además la

determinación de un nivel de la metilación de DNA basal en el paciente antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método comprende además la determinación del nivel de la metilación de DNA en el paciente después del tratamiento. En algunas modalidades, el nivel de la metilación de DNA 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 el 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 *individual 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 sobre cualquier del 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 95%. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración 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 a a) individual 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 disminuye por al menos sobre cualquier del 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 95%. En algunas modalidades, 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, taxano en la nanopartícula en la composición se administra por la administración intravenosa. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el otro agente se administra por la administración 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 tisular células mononucleares.

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

Los métodos descritos aquí son útiles para tratar diversas enfermedades. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es una enfermedad no cáncerosa, incluyendo, entre otros, fibrosis (sobre todo pulmonar, pero también otros tipos de la fibrosis, como la fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación muscular lisa en los vasos sanguíneos, como estenosis o restenosis siguiente la angioplastia. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cualquiera de las enfermedades que siguen: restenosis, estenosis, fibrosis, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis 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. Donde anteriormente y posteriormente tumor, una enfermedad tumoral, carcinoma o cáncer se mencionan, también la metástasis en el órgano original o

tejido y/o en cualquier otra ubicación se implica alternativamente o además, todo lo que la ubicación de tumor y/o metástasis es.

En algunas modalidades, el método se usa para el tratamiento contra tumor primario. En algunas modalidades, un método para tratar cáncer metastásico (es decir cáncer que se ha diseminado por metástasis de tumor primario) se proporciona. 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 temprano cáncer de mama de la etapa. Los métodos pueden llevarse a la práctica en un adyuvante ponerse. Los métodos proporcionados aquí también pueden llevarse a la práctica en un neoadyuvante ponerse, *es decir*, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas modalidades, el método comprende además la cirugía de conducción en el paciente siguiente la finalización del tratamiento. Por ejemplo, en algunas modalidades cuando cáncer es el cáncer de mama, la cirugía de conservación de pecho o la 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 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. En algunas modalidades, el cáncer de mama ha ocurrido de nuevo después de una remisión.

En algunas modalidades, cáncer es el 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 temprano el cáncer de mama de la etapa, cáncer de mama no metastásico, avanzó el cáncer de mama, el cáncer de mama de la etapa IV, localmente avanzó el cáncer de mama, el cáncer de mama metastásico, el cáncer de mama en la remisión, el cáncer de mama en un adyuvante ponerse, o el cáncer de mama en un neoadyuvante ponerse. En algunas modalidades, el método es útil para la terapia sistémica preoperativa (PST).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama (que puede ser el positivo HER2 o negativo HER2), incluyendo, por

ejemplo, el cáncer de mama avanzado, cáncer de mama de la etapa IV, localmente avanzó el cáncer de mama y el cáncer de mama metastásico. En algunas modalidades, el cáncer de mama es el cáncer de mama tipo B luminal. En algunas modalidades, el cáncer de mama es el cáncer de mama de célula basal. En algunas modalidades, el paciente se diagnostica con T2, T3, o lesión 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 al pecho ipsilateral. En algunas modalidades, el paciente ha experimentado a la terapia previa (como la terapia hormonal). En algunas modalidades, el paciente no ha experimentado a la terapia previa (como la terapia hormonal). En algunas modalidades, el paciente espera la cirugía definitiva. En algunas modalidades, el cáncer de mama es el cáncer de mama reseccionado. En algunas modalidades, el cáncer de mama es el cáncer de mama no reseccionado, como el cáncer de mama de la 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 éstos factor (es) de riesgo. Estos factores de riesgo incluyen, entre otras cosas, la edad, el sexo, el surco, la dieta, el historial de la enfermedad anterior, la presencia de la enfermedad precursora, genética (es decir, hereditarios) consideraciones y exposición ambiental. En algunas modalidades, el paciente puede ser un humano que genéticamente u otra cosa se predispone al cáncer de mama en vías de desarrollo quien tiene o no se ha diagnosticado con el cáncer de mama. Los pacientes en riesgo para el 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 negativo HER2. En algunas modalidades, el cáncer de mama es negativo ER. En algunas modalidades, el cáncer de mama es negativo PR. En algunas modalidades, el cáncer de mama es negativo negativo y HER2 EP. En algunas modalidades, el cáncer de mama es negativo negativo y HER2 PR. En algunas

modalidades, el cáncer de mama es negativo negativo y PR ER. En alguna modalidad, el cáncer de mama es negativo ER, PR negativo negativo, y HER2.

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 amicrocítico (NSCLC, tal NSCLC tan avanzado), cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC, tal como avanzado SCLC), y neoplasia maligna avanzada de tumor sólido en el pulmón. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cualquier de 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 aguda.

En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer de cualquiera de lo siguiente: 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 amicrocítico), 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, cáncer se selecciona a partir del grupo que comprende el páncreas adenocarcinoma ductal, adenocarcinoma del colon y quistoadenocarcinoma del ovario. En algunas modalidades, cáncer es el páncreas adenocarcinoma ductal. En algunas modalidades, cáncer es tumor que mal se perfunde y/o mal vascularizado.

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

Otros ejemplos de cánceres que pueden someterse a tratamiento por los métodos de la invención incluyen, entre otras cosas, carcinoma adenocortical,

metaplasia mieloide agnogénica, cánceres relacionados con los AUXILIARES (p.ej, linfoma relacionado con los AUXILIARES), 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, cavidad nasal y cáncer 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), linfangiomatosis 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, cáncer es un tumor sólido (como el tumor sólido avanzado). El tumor sólido incluye, entre otras cosas, 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, mezcló carcinoma de la célula renal granular, angiomiolipomas renales o carcinoma de la célula renal del huso.), 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. Los ejemplos de neoplasmas del linfocito B incluyen,

entre otras cosas, neoplasmas del linfocito B precursores (*p.ej.* leucemia/linfoma del precursor B-lymphoblastic) 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 la repisa de chimenea, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (*p.ej.* grados citológicos: yo (pequeña célula), II (mezcló la célula pequeña y espaciosa), III (la célula espaciosa) y/o subtipo: difúndase y predominantemente pequeño tipo celular), linfoma no de Hodgkin (NHL) de bajo grado/folicular, NHL de grado intermedio/folicular, linfoma del linfocito B zonal marginal (*p.ej.* extranodal (*p.ej.* TIPO DE MALT +/-linfocitos B monocitoides) y/o Nodular (*p.ej.* +/-linfocitos B monocitoides)), linfoma zonal marginal esplénico (*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), el linfoma del linfocito B difuso espacioso (*p.ej.* linfoma del linfocito B (tímico) mediastínico primario), NHL difuso de grado intermedio, el linfoma de Burkitt, linfoma del linfocito B de Calidad superior, NHL inmunoblástico parecido a Burkitt, de alto grado, NHL linfoblástico de alto grado, célula pequeña no hendida de alto grado NHL, enfermedad abultada NHL, linfoma relacionado con los AUXILIARES y la macroglobulinemia de Waldenstrom).

En algunas modalidades el neoplasma linfoide (*p.ej.* linfoma) es un linfocito T y/o neoplasma de la célula asesina natural putativo. Los ejemplos de linfocito T y/o neoplasmas de la célula asesina natural putativos incluyen, entre otras cosas, el neoplasma del linfocito T precursor (linfoma/leucemia del precursor T-lymphoblastic) y linfocito T periférico y neoplasmas de la célula asesina natural (*p.ej.* leucemia linfocítica crónica del linfocito T / leucemia prolinfocítica y la leucemia del linfocito granular espaciosa (LGL) (*p.ej.* tipo del linfocito T y/o tipo de la célula asesina natural), linfoma del linfocito T cutáneo (*p.ej.* micosis fungoides/síndrome de Sezary), linfomas del linfocito T primarios no especificados (*p.ej.* categorías citológicas (*p.ej.* célula de tamaño medio, célula mezclada media y espaciosa), célula espaciosa, célula linfoepiteloide, subtipo linfoma del 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 espacioso (ALCL) (*p.ej.* CD30 +, T-y tipos celulares nulos), linfoma espacioso y celular anaplástico, y Hodgkin similar).

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, la esclerosis nodular, la celularidad mezclada, la reducción del linfocito, y/o rico en el linfocito.

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

En algunas modalidades, cáncer es tumor líquido o plasmocitoma. La plasmocitoma incluye, entre otras cosas, la mieloma. La mieloma incluye, entre otras cosas, una plasmocitoma extramedular, una mieloma solitaria y mieloma múltiple. En algunas modalidades, la plasmocitoma es mieloma múltiple.

En algunas modalidades, cáncer es mieloma múltiple. Los ejemplos de mieloma múltiple incluyen, entre otras cosas, mieloma múltiple de IgG, mieloma múltiple de IgA, mieloma múltiple de IgD, mieloma múltiple de IgE y mieloma múltiple no secretora. En algunas modalidades, mieloma múltiple es mieloma múltiple de IgG. En algunas modalidades, mieloma múltiple es mieloma múltiple de IgA. En algunas modalidades, mieloma múltiple es ardor sin llama o mieloma múltiple indolente. En algunas modalidades, mieloma múltiple es mieloma múltiple progresiva. En algunas modalidades, 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 que 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 describió 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 sobre el de 15 minutos (s), tal como no más que sobre 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 “secuencial de administración” 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 sobre 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 se contienen en composiciones separadas, que pueden contenerse en los envases iguales o diferentes.

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

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

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

La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el otro agente puede ajustarse sobre el curso del tratamiento, basado en el juicio del médico de administración. Cuando administrado por separado, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el otro agente pueden administrarse en diferente frecuencia de dosificación o intervalos. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco puede administrarse cada semana, mientras otro agente puede administrarse más o menos con frecuencia. En algunas modalidades, la formulación de liberación continua prolongada de la nanopartícula que contiene el fármaco y/o otro agente se puede usar. Diversas formulaciones y los dispositivos para lograr la liberación prolongada se conocen en la técnica. Las frecuencias de dosificación ejemplificantes se proporcionan adicionalmente aquí.

La composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse al usar la misma ruta de administración o diferentes rutas de administración. Rutas

de administración ejemplificantes se proporcionan adicionalmente aquí. En algunas modalidades (tanto para administraciones simultáneas como para secuenciales), taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente se administra en una proporción predeterminada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la proporción en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es de aproximadamente 1 a 1. En algunas modalidades, la proporción en peso puede estar entre aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 1 y 100 hasta aproximadamente 1. En algunas modalidades, la proporción en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es menor que de aproximadamente cualquier de 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, y 1:1. En algunas modalidades, la proporción en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es más que sobre cualquier de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Otras proporciones se contemplan.

Las dosis requeridas para taxano y/o el otro agente pueden (pero no necesariamente) ser inferiores que lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra por sí solo. Así, en algunas modalidades, una cantidad subterapéutica del fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente se administra. “La cantidad subterapéutica” o “el nivel subterapéutico” se refieren a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir 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, bastante otro agente se administra por tanto como para permitir la reducción de la dosis normal del fármaco en la composición de nanopartículas requerida efectuar el mismo nivel del tratamiento por al menos sobre cualquier del 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, o más. En algunas modalidades, bastante fármaco en la composición de nanopartículas se administra por tanto como para permitir la reducción de la dosis normal del otro agente requerido efectuar el mismo nivel del tratamiento por al menos sobre cualquier del 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 50%, el 60%, el 70%,

el 80%, el 90%, o más.

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

En algunas modalidades, la dosis de 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 aproximadamente del 50%, el 40%, el 30%, el 20% o el 10% del MTD del agente cuando administrado por sí solo.

En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición se incluye en cualquier de los intervalos que siguen: aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 mg., aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg., aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 mg., aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125 mg., aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150 mg., aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175 mg., aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225 mg., aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250 mg., aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350 mg., aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 450 mg. o aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 mg. En algunas

modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, paclitaxel) o derivado de lo mismo en la cantidad efectiva de la composición (p.ej, una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo aproximado 5 mg. hasta aproximadamente 500 mg., como aproximadamente 30 mg. hasta aproximadamente 300 mg. o aproximadamente 50 mg. hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, la concentración de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición es diluyen (aproximadamente 0.1 mg/ml) o concentrado (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 sobre cualquier de 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml.

Las cantidades efectivas ejemplificantes de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluyen, entre otras cosas, al menos sobre cualquier de 25mg/m², 30mg/m², 50mg/m², 60mg/m², 75mg/m², 80mg/m², 90mg/m², 100mg/m², 120mg/m², 125mg/m², 150mg/m², 160mg/m², 175mg/m², 180mg/m², 200mg/m², 210mg/m², 220mg/m², 250mg/m², 260mg/m², 300mg/m², 350mg/m², 400mg/m², 500mg/m², 540mg/m², 750mg/m², 1000mg/m², o 1080mg/m² de taxano (p.ej, paclitaxel). En diversas modalidades, la composición incluye menor que cualquier valor de 350mg/m², 300mg/m², 250mg/m², 200mg/m², 150mg/m², 120mg/m², 100mg/m², 90mg/m², 50mg/m², o 30mg/m² de taxano (p.ej, paclitaxel). En algunas modalidades, la cantidad de taxano (p.ej, 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 se incluye en cualquier de los intervalos que siguen: aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5mg/m², aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10mg/m², aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25mg/m², aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50mg/m², aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75mg/m², aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100mg/m², aproximadamente 100

hasta aproximadamente 125mg/m², aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150mg/m², aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175mg/m², aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200mg/m², aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225mg/m², aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250mg/m², aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300mg/m², aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350mg/m² o aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, 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 lo anterior, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición incluye al menos sobre cualquier de 1mg/kg, 2.5mg/kg, 3.5mg/kg, 5mg/kg, 6.5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, o 20mg/kg. En diversas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición incluye menor que cualquier valor de 350mg/kg, 300mg/kg, 250mg/kg, 200mg/kg, 150mg/kg, 100mg/kg, 50mg/kg, 25mg/kg, 20mg/kg, 10mg/kg, 7.5mg/kg, 6.5mg/kg, 5mg/kg, 3.5mg/kg, 2.5mg/kg, o 1mg/kg de taxano (p.ej, paclitaxel).

Las frecuencias de dosificación ejemplificantes para la composición de nanopartículas (y como se indica a continuación para el otro agente) incluyen, entre otras cosas, cada semana sin el brote; cada semana, tres de cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; cada semana, dos de tres semanas. En algunas modalidades, la composición se administra sobre tan cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas modalidades, la composición se administra al menos sobre cualquier de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7x (es decir, diariamente) una semana, o tres veces diariamente, dos veces diariamente. En algunas modalidades, los intervalos entre cada administración son menor que de aproximadamente cualquier 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 sobre cualquier de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6

meses, 8 meses o 12 meses. En algunas modalidades, no hay ningún brote en la pauta posológica. En algunas modalidades, el intervalo entre cada administración no es más que aproximadamente una semana.

En algunas modalidades, taxano en la composición de nanopartículas se administra cada semana. En algunas modalidades, taxano en una composición de nanopartículas se administra cada dos semanas. En algunas modalidades, 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 dos de tres semanas. En algunas modalidades, taxano es paclitaxel. En alguna modalidad, el otro agente es vorinostat. En algunas modalidades de las dosis anteriores y/o administraciones, taxano es paclitaxel y el otro agente es vorinostat.

La administración de la composición de nanopartículas (y para el otro agente) puede extenderse durante un largo periodo del período de tiempo, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas modalidades, la composición se administra por el período de al menos sobre cualquier de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, o 84 meses. En algunas modalidades, taxano (p.ej, paclitaxel) se administra por el período 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, sobre 260mg/m²) al ser proporcionado en un programa de tres semanas.

Otras pautas posológicas ejemplificantes para la administración de la composición de nanopartículas (p.ej, paclitaxel / composición de nanopartículas de albúmina) incluyen, entre otras cosas, 100mg/m², cada semana, sin el brote; 75mg/m² cada semana, 3 de cuatro semanas; 100mg/m², cada semana, 3 de 4 semanas; 125mg/m², cada semana, 3 de 4 semanas; 125mg/m², cada semana, 2 de 3 semanas; 130mg/m², cada semana, sin brote; 175mg/m², una vez cada 2

semanas; 260mg/m², una vez cada 2 semanas; 260mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300mg/m², cada tres semanas; 60-175mg/m², cada semana, sin brote; 20-150mg/m², dos veces a la semana; y 150-250mg/m² dos veces a la semana. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse sobre el curso del tratamiento basado en el juicio del médico de administración.

En algunas modalidades, el paciente se somete a tratamiento durante aproximadamente cualquier período de un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez ciclos de tratamiento. Las composiciones descritas aquí permiten la infusión que de la composición a un paciente durante un período de tiempo de la infusión que es más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición se administra durante un período de la infusión menor que de 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 la infusión de aproximadamente 30 minutos.

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

La frecuencia de dosificación del otro agente puede ser el igual o diferente de esa de la composición de la nanopartícula. Las frecuencias ejemplificantes se proporcionan anteriormente. Como el ejemplo adicional, el otro agente puede administrarse tres veces por día, dos veces por día, diariamente, 6 veces por semana, 5 veces por semana, 4 veces por semana, 3 veces por semana, dos veces por semana, cada semana. En algunas modalidades, el otro agente se administra dos veces al día o tres veces diariamente. Las cantidades ejemplificantes del otro agente incluyen, entre otras cosas, cualquier de los intervalos que siguen: aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 mg., aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg., aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 mg., aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 mg., aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25 mg., aproximadamente 20 hasta

aproximadamente 50 mg., aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75 mg., aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100 mg., aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125 mg., aproximadamente 125 hasta aproximadamente 150 mg., aproximadamente 150 hasta aproximadamente 175 mg., aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200 mg., aproximadamente 200 hasta aproximadamente 225 mg., aproximadamente 225 hasta aproximadamente 250 mg., aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300 mg., aproximadamente 300 hasta aproximadamente 350 mg., aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400 mg., aproximadamente 400 hasta aproximadamente 450 mg. o aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 mg., 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, sobre 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, sobre 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, sobre 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, sobre 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). Por ejemplo, en algunas modalidades, vorinostat se administra (por ejemplo por la 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, azacitidina se administra (por ejemplo por la 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, decitabina se administra (por ejemplo por la 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 sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, sobre 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, sobre 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, sobre 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, sobre 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 350mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, sobre 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, sobre 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, sobre 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, sobre 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 80mg/m² hasta aproximadamente 300mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, sobre 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg, sobre 100mg/kg hasta aproximadamente 120mg/kg, sobre 120mg/kg hasta aproximadamente 140mg/kg, sobre 140mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas está entre aproximadamente 150mg/m² hasta aproximadamente 350mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 1mg/kg hasta aproximadamente 200mg/kg (incluyendo por ejemplo sobre 1mg/kg hasta aproximadamente 20mg/kg, sobre 20mg/kg hasta aproximadamente 40mg/kg, sobre 40mg/kg hasta aproximadamente 60mg/kg, sobre 60mg/kg hasta aproximadamente 80mg/kg, sobre 80mg/kg hasta aproximadamente 100mg/kg,

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

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

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

En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (p.ej, paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 260mg/m². En algunas modalidades de métodos de cualquiera de lo anterior, la cantidad efectiva del otro agente es de aproximadamente 20-30mg/kg, sobre 30-40mg/kg, sobre 40-

50mg/kg, sobre 50-60mg/kg, sobre 60-70mg/kg, sobre 70-80mg/kg, sobre 80-100mg/kg, o sobre 100-120mg/kg.

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

liberación continua prolongada de la composición se puede 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 aire sistemas de administración nacidos y lo 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 lo similar. 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 los 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 se somete a tratamiento. Como se describe 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 mal hidrosolubles (como taxano) se han descrito en, por ejemplo, Números 5,916,596 de la Patente de EE.UU.; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579 y 7,820,788 y también en Piquera de la 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 diametro medio o promedio de ningunos mayores que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor que sobre cualquier de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, y 100 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 150 nm. En algunas modalidades, los diámetros medios o promedios de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 100 nm. En algunas modalidades, el diametro medio o

promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400 nm. En algunas modalidades, el diametro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 hasta aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, las nanopartículas son estériles y filtrables.

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

En algunas modalidades, la proteína portadora tiene grupos sulfhydryl que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo por ejemplo al menos sobre cualquiera del 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80% o el 90%) de 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 sobre cualquiera del 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, o el 99% de taxano en la composición está en forma de la nanopartícula. En algunas modalidades, taxano en las nanopartículas constituye más que sobre cualquiera del 50%, el

60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95% o el 99% de las nanopartículas en peso. En algunas modalidades, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (como la matriz polimérica).

En algunas modalidades, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal tan 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 sobre 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 proteína portadora (como albúmina) y taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como sobre 15:1 o menos, por ejemplo sobre 10:1 o menos. En algunas modalidades, la proporción en peso de proteína portadora (como albúmina) y taxano en la composición se incluye dentro el intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 2:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 3:1 hasta aproximadamente 13:1, sobre 4:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 5:1 hasta aproximadamente 10:1. En algunas modalidades, la proporción en peso de 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 lo siguiente: sobre 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 10:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 9:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 8:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 7:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 6:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 5:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 4:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 3:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 2:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

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

Las nanopartículas descritas aquí pueden encontrarse en una formulación deshidratada (como la composición liofilizada) o suspendido en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, entre otras cosas, el agua, amortiguó medios acuosos, solución salina, amortiguó solución salina, opcionalmente las soluciones amortiguadas de los aminoácidos, opcionalmente

las soluciones amortiguadas de las proteínas, opcionalmente soluciones amortiguadas de los azúcares, opcionalmente las soluciones amortiguadas de las vitaminas, opcionalmente las soluciones amortiguadas de los polímeros sintéticos, emulsiones que contienen el lípido, y lo similar.

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 ramificado, comprender aminoácidos modificados y/o ser interrumpido por no aminoácidos. El término también abarca un polímero aminoacídico que se ha modificado naturalmente o por la intervención; por ejemplo, formación del enlace disulfuro, glucosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación. También incluido dentro de este término son, 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 por el sintetizado por métodos del ADN recombinante).

Los ejemplos de proteínas portadoras adecuadas incluyen proteínas normalmente descubierta en la sangre o plasma, que incluyen, entre otras cosas, albúmina, inmunoglobulina IgA que incluye, lipoproteínas, apolipoproteína B, glucoproteína alfa y ácida, beta-2-macroglobulin, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y lo similar. En algunas modalidades, la proteína portadora es la proteína de origen no sanguíneo, como la caseína, α -lactalbumin, y β -lactoglobulin. Las proteínas portadoras pueden ser o naturales en el origen o sintéticamente preparadas. 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 Sr. 65K y comprende 585 aminoácidos. HSA es la proteína más abundante en plasma y representa el 70-80% de la presión osmótica coloide de plasma 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 hypovolumic (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 de bovino. El uso de tales albúminas no humanas podría ser adecuado, por ejemplo, en el contexto de uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tal como el veterinario (incluyendo animales domésticos domésticos y contexto agrícola).

La albúmina sérica humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrofóbicos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y une un conjunto diverso de taxanos, sobre todo neutros y negativamente cargó compuestos hidrofóbicos (Goodman et al., *La Base Farmacológica de Terapéutica*, 9no editor, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Dos sitios de unión de la elevada afinidad se han propuesto en subdominios IIA e IIIA de HSA, que muy se alargan bolsas hidrofóbicas con lisina cargada y residuos de arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características del ligando polares (ver, p.ej, Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Toro.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Toro.*, 1441, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Proteína. Eng.*, 12, 439-46 (1999), Él et al., *Naturaleza*, 358, 209-15 (199b), y Carter et al., *Adv. Proteína. Chem.* 45, 153-203 (1994)). Paclitaxel y propofol se han mostrado para unir HSA (ver, p.ej, a Paal et al., *Eur. J.Biochem.*, 268 (7), 2187-91 (200a), Purcell et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478 (a), 61-8 (2000), Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), y Garrido et al., *el Rev Esp. Anestesiol. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Además, el docetaxelo se ha mostrado para unirse con proteínas plasmáticas 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 a un portador para taxano, es decir, la proteína portadora en la composición elabora taxano 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 taxano, y así puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración de taxano en un paciente (como un humano). Así, en algunas modalidades, la composición descrita aquí está sustancialmente libre (tal tan libre) de surfactantes, como Cremophor (incluyendo Cremophor EL (BASF)). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas está

sustancialmente libre (tal como libre) de surfactantes. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de surfactante" si la cantidad de Cremophor o surfactante en la composición no es suficiente para causar el uno o más efecto (s) secundarios en un paciente cuando la composición de nanopartículas se administra al paciente.

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 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 de taxano.

Taxano "se estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin la precipitación o sedimentación visible) durante un largo periodo del periodo de tiempo, tal en cuanto a al menos sobre alguno de 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para la administración a un paciente (como el humano). La estabilidad de la suspensión es generalmente (pero no necesariamente) evaluada a una temperatura de almacenamiento (como temperatura ambiente (como 20-25 °C) o afecciones refrigeradas (como 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no muestra ninguna floculación o aglomeración de la partícula visible a simple vista o cuando observado bajo el microscopio óptico en 1000 veces, en aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en afecciones de pruebas aceleradas, tal como a una temperatura que es más elevado que aproximadamente 40 °C.

En algunas modalidades, la proteína portadora se encuentra en una cantidad que es suficiente para estabilizar taxano en una suspensión acuosa en una cierta concentración. Por ejemplo, la concentración de taxano en la composición es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 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 sobre cualquier 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 que una cantidad suficiente de taxano se une con o se transporta por, la célula. Mientras la proporción en peso de proteína portadora a taxano tendrá que optimizarse para 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, sobre 0.02:1 hasta aproximadamente 50:1, sobre 0.05:1 hasta aproximadamente 20:1, sobre 0.1:1 hasta aproximadamente 20:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 2:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 3:1 hasta aproximadamente 12:1, sobre 4:1 hasta aproximadamente 10:1, sobre 5:1 hasta aproximadamente 9:1, o sobre 9:1. En algunas modalidades, 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 lo siguiente: sobre 1:1 hasta aproximadamente 18:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 15:1, sobre 1:1

hasta aproximadamente 12:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 10:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 9:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 8:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 7:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 6:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 5:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 4:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 3:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 2:1, sobre 1:1 hasta aproximadamente 1:1.

En algunas modalidades, la 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 taxano, así como efectos secundarios causados por vehículos de administración (como solventes que hacen taxanos adecuados para la inyección) usaba administrar taxano. Tales efectos secundarios incluyen, por ejemplo, la mielosupresión, la neurotoxicidad, la hipersensibilidad, la inflamación, la irritación venosa, la flebitis, el dolor, la irritación dérmica, la neuropatía periférica, neutropenic fiebre, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de lo mismo. Estos efectos secundarios, sin embargo, son efectos secundarios simplemente ejemplificantes y otros, o la combinación de efectos secundarios, asociados con taxanos puede reducirse.

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

Los métodos de 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 de elevada presión, o lo similar). Estos métodos se describen en, por ejemplo, Números 5,916,596 de la Patente de EE.UU.; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 7,820,788 y también en Piquera de la Patente de EE.UU. No.2007/0082838, 2006/0263434 y Solicitud de PCT WO08/137148.

Brevemente, 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 la homogeneización de elevada presión. El solvente orgánico puede eliminarse luego por la evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. El solvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, trataron con cloro solventes y otros solventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el solvente orgánico puede ser cloruro del metileno o cloroformo/etanol (por ejemplo con una proporción de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1.

Otros componentes en las composiciones de la nanopartícula

Las nanopartículas descritas aquí pueden encontrarse en una composición que incluyen a otros agentes, excipientes o estabilizadores. Por ejemplo, que aumente la estabilidad que aumenta el potencial zeta negativo de nanopartículas, los componentes ciertos negativamente cargados pueden agregarse. Tales componentes negativamente cargados incluyen, entre otras cosas sales de la bilis de los ácidos de la bilis que comprende el ácido glycocholic, cholic ácido, chenodeoxicholic ácido, taurocholic ácido, glycochenodeoxicholic ácido, taurochenodeoxicholic ácido, lithocholic ácido, ursodeoxicholic ácido, dehidrocholic ácido y otros; los fosfolípidos que incluyen la lecitina (yema de huevo) fosfolípidos con base que incluyen las fosfatidilcolinas que siguen: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoillinoilphosphatidilcholine, stearoillinoilphosphatidilcholine stearoiloleoilphosphatidilcholine, stearoilarachidoilphosphatidilcholine, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimyristoilphosphatidilcholine (DMPC), dioleoilphosphatidilcholine (DOPC), distearyolphosphatidilcholine (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 cholesterol sulfato y lo similar.

En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración para un humano. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración para un mamífero tal como, en el contexto veterinario, animales domésticos domésticos y animales agrícolas. Hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (ver, p.ej, Números 5,916,596 de la Patente de EE.UU., 6,096,331 y 7,820,788). Las formulaciones que siguen y los métodos son simplemente ejemplificantes y no limitan de ninguna manera. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender soluciones líquidas (a), como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, como agua, solución salina o zumo de naranja, (b) cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada uno que contiene una cantidad predeterminada del 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, humedeciendo a agentes, 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 lo similar conteniendo, además del ingrediente activo, tales excipientes como se conocen en la técnica.

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

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

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

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

Kits, medicamentos y composiciones

La invención también proporciona composiciones (como composiciones farmacéuticas), medicamento, kits y dosis unitarias útiles para métodos descritos aquí. También proporcionado están cualquier uso descrito aquí si en el contexto de uso como un medicamento y/o 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, comprenda además instrucciones de usarlos de acuerdo con cualquier de los métodos descritos aquí. El kit puede comprender además una descripción de selección un paciente adecuado o tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son instrucciones por lo común escritas de un marcador o inserto del envase (p.ej, una hoja de papel incluida en el kit), pero instrucciones de lectura por máquina (p.ej, las instrucciones continuaron un disco de almacenamiento magnético u óptico) también son aceptables.

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, taxano es cualquier 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), 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 a un 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 a un 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 a un 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 lo similar. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales como amortiguadores e información interpretativa. La presente solicitud así también proporciona artículos fabricados, que incluyen viales (como viales sellados), frascos, frascos, envase flexible, y lo similar.

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

También proporcionado son 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, taxano es cualquier 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 proporcionado son 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, 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 el 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 el 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 proporcionado son 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, 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 el 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 el decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de cáncer ovárico.

También proporcionado son medicamentos para tratar cáncer endometrial (cáncer p.ej 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, 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 el azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de cáncer endometrial (cáncer p.ej 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 el decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo de cáncer endometrial (cáncer p.ej uterino).

También proporcionado son 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, 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 el 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 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 el decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer de pulmón.

También proporcionado son 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, 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 el 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 el decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del sarcoma.

También proporcionado son 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, 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 el 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 el decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer pancreático.

También proporcionado son medicamentos para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, triplique el cáncer de mama 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, 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 el azacitidina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama negativo o por ejemplo, triplique el cáncer de mama 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 el decitabina simultáneamente, secuencialmente, y/o de forma concomitante, para el tratamiento efectivo del cáncer de mama (por ejemplo, HER2 cáncer de mama

negativo o por ejemplo, triplique el cáncer de mama 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 a otro agente.

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

Modalidades ejemplificantes

En un aspecto, la invención proporciona un método a tratar una enfermedad proliferativa en un paciente, que comprende la administración al paciente: 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 otra modalidad, el otro agente es decitabina.

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

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

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

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

En una modalidad de modalidades de cualquiera de lo anterior, la

composición que comprende nanopartículas de taxano y albúmina y el otro agente se administra secuencialmente.

En otra modalidad de modalidades de cualquiera de lo anterior, la composición que comprende nanopartículas de taxano y albúmina y el otro agente se administra de forma concomitante.

En una modalidad de modalidades de cualquiera de lo anterior, taxano es paclitaxel.

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

En una modalidad de modalidades de cualquiera de lo anterior, 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 a taxano en la composición de nanopartículas es menor que de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 9:1.

En una modalidad de modalidades de cualquiera de lo anterior, 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 en mayores detalles por referencia al seguir no limitar ejemplos. Los siguientes ejemplos adicionalmente ilustran la invención, pero, por supuesto, no deberían interpretarse como en ninguna forma limitar su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. El tratamiento con el carboplatino y Cap-paclitaxel (CP) con

o sin vorinostat en el cáncer de mama operable primario HER2-negativo.

Este estudio incluyó una serie - en fase para investigar la seguridad de 12 dosis semanales de carboplatino ("C") (ABC (área bajo la curva) 2) y agarrar-paclitaxel ("P") (100mg/m²) con vorinostat 400 mg. oralmente ("po") diariamente (primero 3 de cada 7 días) en mujeres con la etapa II-III no resecada cáncer de mama HER2-negativo y una porción de la fase II aleatorizada. El objetivo del estudio de la fase II doble ciego aleatorizado es evaluar respuesta y biomarcadores sustitutos al carboplatino y agarrar-paclitaxel (CP) con o sin vorinostat como la terapia sistémica preoperativa (PST) en el cáncer de mama operable primario HER2-negativo.

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

La serie no aleatorizada - en la fase ocurrió antes del estudio primario donde 6-12 pacientes son enrolarse para confirmar la dosis de vorinostat para estudiarse. El estudio primario es un estudio de la fase II aleatorizado, doble ciego con un 1:1 aleatorización a quimioterapia y placebo o a quimioterapia y vorinostat. Los pacientes elegibles son 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 la muestra de 31 pacientes por brazo permitiría la detección de una tasa del PCR del 25% de una tasa de respuesta nula del 10% al usar a Simon diseño de dos etapas con la energía del 80% y un índice de errores Tipo I del 10%.

El diseño de estudio se muestra en la Figura 1. Los pacientes elegibles se aleatorizan para recibir a cualquiera (i) 12 dosis semanales del carboplatino ("C") (ABC (área bajo la curva) 2) y agarrar-paclitaxel ("P") (100mg/m²) o (ii) 12 dosis semanales del carboplatino ("C") (ABC (área bajo

la curva) 2) y agarrar-paclitaxel ("P") (100mg/m²) con vorinostat 400 mg. oralmente ("po") diariamente (primero 3 de cada 7 días). N = 62 (31 participantes para cada brazo).

Las mujeres elegibles son 18 años o cirugía definitiva de mayor edad que espera o terapia sistémica preoperativa. Los criterios de elegibilidad para el estudio incluyeron: cáncer de mama invasivo histológicamente confirmado; cualquier EP o estado PR; hER2-negativo; T2, T3, o lesión T4, cualquier N, M0 o T1c, N1-3, M0; estado de desempeño de ECOG 0-1; recuentos sanguíneos adecuados y función orgánica (incluyendo 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) con depuración de la creatinina $\geq 50 \text{ mL/min}$; bilirrubina con límites normales; y aminotransferasa de aspartato ("aspartato aminotransferasa") y alanina aminotransferasa ("alanina transaminasa") ≤ 2.5 veces (límite superior de lo normal)); ninguna quimioterapia previa, terapia de la radiación o terapia hormonal para cáncer actual.

Seis mujeres completaron la serie en la fase sin pacientes de toxicidades 6 que limitan la dosis tienen sido aleatorizado en la porción de la fase II, 2 mujeres completaron la porción de la 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. La evaluación de respuesta y biomarcadores sustitutos al tratamiento con carboplatino y Cap-paclitaxel (CP) con o sin vorinostat como la quimioterapia preoperatoria en el cáncer de mama operable primario HER2-negativo.

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

Hay dos brazos para este estudio. Brazo soy Comparativo con tratamiento activo: los pacientes reciben el carboplatino intravascular ("IV") y paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina IV durante el día 1 y un placebo oral durante días 1-3. El tratamiento repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El

fármaco usó para el Brazo que soy: carboplatino administrado por vía IV; paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina administrada por vía IV; y placebo proporcionado oralmente. El brazo II es Experimental: los pacientes reciben el carboplatino y paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina como en el brazo I y vorinostat oral durante días 1-3. El tratamiento repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El fármaco usado para el Brazo II es: carboplatino administrado por vía IV; paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina administrada por vía IV; proporcionan vorinostat oralmente.

El objetivo principal del estudio es determinar tasas de respuesta completa patológica (pCR) en pacientes con el cáncer de mama operable primario HER2-negativo sometido a tratamiento con la terapia del neoadjuvante que comprende el carboplatino y paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina (CP) con contra sin vorinostat. Los objetivos secundarios del estudio son: evaluar la seguridad de estas posologías en estos pacientes; estimar tasas de respuesta completa clínica (cCR) en pacientes sometidos a tratamiento con estas posologías; correlacionar el período inicial y el cambio (día 15) en valores de la absorción sustituta (SUV) en FDG-PET con respuesta patológica y clínica en pacientes sometidos a tratamiento con estas posologías, y determinar con qué los por ciento de mujeres con el $25\% \geq$ o $\geq 50\%$ de reducción en SUV durante el día 15 logran un PCR y un cCR a CP contra sin vorinostat; correlacionar período inicial y cambio de marcadores de proliferación con respuesta patológica y clínica en pacientes sometidos a tratamiento con estas posologías; y evaluar resultados a largo plazo (p.ej, recidiva del cáncer de mama, desarrollo de nuevo cáncer o muerte) para pacientes sometidos a tratamiento con estas posologías. Los objetivos terciarios son: evaluar período inicial y cambio de metilación del gen candidato y perfiles de la expresión; evaluar período inicial y cambio de sangre periférica y tisular acetilación de la histona celular mononuclear; comparar cCR y PCR en mujeres con básicas características similares contra otros subtipos.

La elegibilidad del paciente del estudio incluye: 18 Años y de mayor edad; femenino; ningunos voluntarios sanos. Los criterios para características de enfermedad incluyen: el cáncer de mama ductal histológicamente confirmado que se infiltra por la biopsia de la aguja principal (mezcló la enfermedad ductal y lobular permitida; la infiltración lobular cáncer permitido en la serie - en porción

sólo); enfermedad no resecada, clínicamente cuantificable, cumpliendo uno de los criterios de estadiaje clínicos que siguen: (i) T2, T3, o lesión T4, cualquier N, M0 (ii) T1c, N1-3, M0; los pacientes con metástasis dérmicas al pecho ipsilateral para quien la quimioterapia se planea 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 del estrógeno (ER) - negativo y receptor de la progesterona (PR) - negativo (ii) ER-positivo (grado II o III) y PR-positivo o PR-negativo (observe: cualquier ER o estado PR para la serie - en porción).

Las características del paciente incluyen: estado de desempeño de ECOG 0-1; estado menopáusico no especificado; 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 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; la función cardíaca adecuada definida como ningunas pruebas de la prolongación PR o AV se obstruye en el electrocardiograma basal (electrocardiograma); complaciente a usar anticoncepción efectiva, no hormonal mientras en tratamiento y durante al menos 3 meses a partir de entonces; no embarazado o de enfermería; ninguna neuropatía periférica preexistente $\geq$ grado 2; ningún historial de reacción de hipersensibilidad grave a cualquier fármaco formulado con polisorbato 80 o a productos E.coli-derivados; ningún historial de reacciones alérgicas atribuidas a compuestos de composición química o biológica similar a vorinostat; ninguna enfermedad que, en la opinión del investigador, ponga al paciente en riesgo de complicaciones potencialmente serias mientras en esta terapia

Los criterios para la terapia concomitante previa de los pacientes incluyen: al menos 4 semanas ácido valproico ya que previo u otro inhibidor de histona deacetilasa; ninguna quimioterapia previa, radioterapia o terapia endocrina para este cáncer (tamoxifeno previo o raloxifeno u otro agente para la prevención del cáncer de mama permitido mientras el paciente ha discontinuado el tratamiento ≥ 1 mes antes de la biopsia de estudio basal); ningún tratamiento contra sistémico de cáncer previo dentro de los 5 años pasados (porción de estudio primaria);

ningún tratamiento contra sistémico previo o en curso de este cáncer (porción de estudio primaria); ninguna combinación concomitante terapia antiretroviral para pacientes positivos para VIH; ningún otro inhibidor de histona deacetilasa concomitante; ninguna otra quimioterapia concomitante, terapia del antiestrógeno, radioterapia u otra terapia sistémica en fase de investigación clínica; ninguna otra terapia biológica concomitante; ningunos otros fármacos en fase de investigación clínica concomitantes.

El estudio comprende un estudio de la fase II aleatorizado (porción de estudio primaria) y un 6-12 paciente separado por electroforésis - en la porción. Para la serie - en la porción, los pacientes reciben el carboplatino IV y paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina IV durante el día 1 y vorinostat oral durante días 1-3. El tratamiento repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Una vez que la seguridad de la combinación de quimioterapia y vorinostat es confirmada, los pacientes posteriormente enrolados se 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 grupos de estudio del tratamiento. Brazo I: los Pacientes reciben el carboplatino IV y paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina IV durante el día 1 y un placebo oral durante días 1-3. El tratamiento repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Brazo II: los Pacientes reciben el carboplatino y paclitaxel formulación de la nanopartícula estabilizada por albúmina como en el brazo I y vorinostat oral durante días 1-3. El tratamiento repite cada semana durante 12 semanas en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dentro de 2-4 semanas después de la finalización de la quimioterapia del neoadyuvante, los pacientes experimentan a la cirugía de conservación de pecho o la mastectomía en la discreción del médico tratante.

Los pacientes experimentan a la 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 para

respuesta y perfiles moleculares que pueden ser relevantes para una comprensión de mecanismos del fármaco. La metilación de genes relevantes (p.ej, ERalpha, APC-1, RARbeta, ciclina D2, Torcedura, RASSF1A e HIN-1) es evaluada por el multiplexor cuantitativo PCR específico para la metilación. Los cambios de la expresión génica a consecuencia del tratamiento se determinan mediante IHC o las muestras de TEMPERATURA-AMBIENTE-PCR.BLOOD cuantitativas se recolectan 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 DNA, estudios farmacogenómicos y ensayos de la acetilación de la histona. Los pacientes también experimentan a fludeoxiglucose F 18 tomografía por emisión de positrones (FDG-PET) o PET/CT en el período inicial y día 15 para evaluar respuesta de tratamiento como se cuantifica por valores de la absorción estandarizados.

Ejemplo 3. La utilización de FDG-PET antes de terapia del neoadjuvante y terapia del neoadjuvante postal para pronosticar respuesta a la terapia en pacientes del cáncer de mama.

Este estudio usó formación de imágenes funcional, FDG-PET, para pronosticar respuesta a la terapia del neoadjuvante en pacientes con temprano el cáncer de mama de la etapa. Para los pacientes con temprano el cáncer de mama de la etapa, FDG-PET se lleva a cabo en el período inicial y 7 días después del comienzo de la terapia del neoadjuvante en mujeres con temprano el cáncer de mama. La Figura 2 muestra que FDG-PET resulta a partir de 2 pacientes. 1 del paciente (parte superior, Figura 2) tienen una masa de pecho colindada por el derecho (Valor de la Absorción Estandarizado ("SUV") de 12.4) antes de la terapia del neoadjuvante y una reducción de SUV a 6.7 con base en FDG-PET. Patient 1 tienen respuesta parcial a la terapia. Los 2 del paciente (parte inferior, Figura 2) tienen una masa de pecho colindada del modo izquierdo (SUV de 31) antes de la terapia del neoadjuvante y una reducción de SUV a 9.9 con base en FDG-PET. Patient 2 tienen 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 del tumor sólido.

Los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos, incluyendo a pacientes del cáncer de mama avanzados y serios, se reclutan por este estudio.

Los pacientes del cáncer de mama que son HER2 y negativo neu se reclutan.

Azacitidina se administra subcutáneamente o intravenosamente en concentraciones de dosis de 50, 75, y 100mg/m². La administración se lleva a cabo diariamente durante cinco días consecutivos. Abraxane se administra intravenosamente en la dosis de 100mg/m² durante días 8, 15, y 22 en un ciclo de cuatro semanas. El tratamiento se lleva a cabo para 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 la progresión 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 del cáncer pulmonar amicrocítico que se someten a tratamiento con la combinación de Abraxane y azacitidina o decitabina.

Los pacientes con el cáncer pulmonar amicrocítico se reclutan y se dividen en tres grupos. El grupo I pacientes se administra con Abraxane por sí solo. El grupo II pacientes se administra con la combinación de Abraxane y azacitidina. El grupo III pacientes se administra con Abraxane y decitabina.

Azacitidina se administra 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.

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

Abraxane se administra intravenosamente en la dosis de 100mg/m² durante 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 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 atímic.

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 de humano (OVCAR-3) en ratones atimic.

Abraxane es reconstituido con solución salina del 0.9% estéril y luego diluido a la concentración 50mg adecuada de Decitabina liofilizado el/Dacogen es reconstituido en 20 ml de solución salina estéril. Almacene 1.5 partes alícuotas de ml congeladas en -80°C. Antes de la dosificación, las partes alícuotas de la solución madre se diluyen 1:10 (diluya al volumen total de 15 ml) con solución salina para obtener 0.25 mg/ml para IP o IV dosificación en 2mg/kg (aproximadamente 50 ml/mouse).

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 desnudos NCr femeninos de Taconic se usan en el estudio. Peso: 20-30 gramos durante el día de 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 inyectado intraperitonealmente con células OVCAR-3 $1-4 \times 10^6$. Las células re suspendido en 0.5ml de Solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

Artículo de prueba que Dosifica (IP): los Animales se inyectan intraperitonealmente (IP) con 10 ml/kg de Abraxane o de DAC o ambo comienzo 1 semana después del implante. Los animales de control se les proporcionan 10ml/kg IP. Abraxane se administra qdx5 que comienza durante el Día 8 después del implante celular (Dosificando el Día 1). DAC se les proporciona durante días -4, -3, -2 y días 8, 9, y 10.

Artículo de prueba que Dosifica (IV): los Animales se inyectan intravenosamente (IV) vía vena de la cola con 10 ml/kg de Abraxane o de DAC o ambo comienzo 1 semana después del implante. Los animales de control se les proporcionan 10ml/kg IP. Abraxane se administra qdx5 que comienza durante el Día 8 después del implante celular (Dosificando el Día 1). DAC se les proporciona durante días -4, -3, -2 y días 8, 9, y 10.

Evaluación de Crecimiento tumoral: los Animales se examinan enormemente en el período de tiempo éstos se pesan. Las observaciones de distention abdominal evidente y palpación para masas abdominales intra se llevan a cabo y conclusiones registradas.

Pesos corporales: los Animales se pesan antes de la inyección de la célula tumoral, luego 2-3 veces por semana hasta el sacrificio.

Observaciones clínicas: los animales se observan una vez al día para apariencia general, caquexia y otras anormalidades.

Mortalidad/Morbilidad: Todos los animales se examinan dos veces al día de la mortalidad/morbilidad. Cualquier animal juzgado moribundo por el director de estudio se somete a eutanasia. Los animales sometidos a eutanasia y cualquier animal descubrieron muerto antes de la rigidez cadavérica son sometidos a necropsia, en la discreción del Director de Estudio y Patrocinador Representativo.

Necropsia: Después de la eutanasia, el líquido de la ascitis se recolecta si presente. Tumores espaciosos se extirpan y se dividen igualmente en 3 secciones. Un tercero de tumor se coloca en formalina amortiguada neutra del 10% durante la noche, transferido a etanol del 95% y almacenado temperatura ambiente para el análisis IHC. Las otras 2 secciones se suministran en 2 tubos separados y rápidamente congelado en el nitrógeno líquido para matriz génica y análisis de la metilación. Las cintas de Cryo se usan para marcar cada recipiente por marcadores permanentes negros.

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

Tabla 2			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. Un Estudio Fase I/II del agente azacitadina 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 de paclitaxel y 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 el linfoma, la función orgánica adecuada, PS 0-2 y quimioterapias citotóxicas previas ilimitadas, incluyendo taxanos, son elegibles. Las cohortes de 3-6 pacientes se enrolan y se tratan.

Las dosis que se intensifican de azacitidina (75-100mg/m²) se administran a pacientes subcutáneamente durante días 1-5, seguido de una dosis fija de paclitaxel (100 mg/mg/m²) durante días 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días, para un total de 6 ciclos. Las muestras séricas y/o tisulares, donde adecuado, se recolectan para estudios correlativos.

A los pacientes les permiten inicialmente tener una cantidad ilimitada de quimioterapias previas. Sin embargo, el protocolo se enmienda no para permitir más que 2 posologías citotóxicas previas después de que dos de los cinco primeros pacientes experimentaron las toxicidades limitadas de la dosis y la reducción de la dosis de paclitaxel ocurrió en 3 pacientes. Todos los pacientes afectados tienen 4 o más posologías citotóxicas previas. La cohorte 2 se somete a tratamiento en la misma concentración de dosis (azacitidina 75mg/m²) sin la dosis limitó toxicidades. La cohorte 3 se somete a tratamiento en la siguiente concentración de dosis (azacitidina 100mg/m²). Dos de 4 tienen la dosis limitó toxicidades del grado prolongado 4 neutropenia. Por lo tanto, la dosis máxima tolerada (MTD) de azacitidina en esta posología es 75mg/m². Tres pacientes adicionales se someten a tratamiento en la dosis MTD sin el grado 4 toxicidad en el ciclo 1. Hasta ahora, 16 pacientes han enrolado en la fase que separo. Dos pacientes se eliminan antes de completar el ciclo 1 debido a la progresión de la enfermedad. Un paciente se elimina después del ciclo 4 para el incumplimiento.

La actividad clínica incluyó 1 respuesta completa duradera en el linfoma del linfocito B difuso refractario espacioso, 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 la 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 todavía obtienen tratamientos.

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

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

Este estudio evalúa la expresión de SPARC en líneas celulares NSCLC y derivado por los pacientes (PD) especímenes de NSCLC. La expresión de SPARC

es examinada por el RT-PCR en 13 líneas celulares NSCLC y 22 PD xenoinjertos de tumor de NSCLC. Los especímenes se consideran el positivo SPARC cuando la expresión SPARC es el 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. Levels se considera el producto intermedio de SPARC. como se muestra en la Tabla 3, 8 del 13 líneas celulares de NSCLC (del 62%) son negativo SPARC con relación a la expresión de GAPDH de control interno. Cuatro del 13 líneas celulares de NSCLC (del 31%) son el positivo SPARC. Para el 22 PD xenoinjertos de NSCLC, 15 de ellos (el 68%) son negativo SPARC; dos son el producto intermedio de SPARC. Los demás son el positivo SPARC. Estos resultados son concordantes con un informe anterior (Suzuki, M. et al. Br J Cáncer 2005 92:942-948).

Materiales y métodos

Líneas celulares sometidas a pases de atenuación (Menos de 10)
Especimen Tumoral derivado de Paciente Primario

Las líneas celulares de NSCLC (H226, H358, H441, H522, H661, H727, H1299, H1650, H1703, H2935, H460, H157 y A549) se adquieren de la Colección Americana de Tipos de Cultivo (Manassas, Virginia) y se mantienen en el medio del Instituto de la Esquela del parque Roswell 1640 con el suero fetal de bovino del 10% (Sigma, San Louis, Misuri), 100 penicilina unidades/ml y estreptomycin 100µg/ml (Cellgro, Manassas, Virginia) en 37°C en CO₂ del 5%.

Todos los especímenes de tumor de NSCLC de derivado por los pacientes (PD) se derivan de pacientes cuyas cirugías se llevan a cabo en el Instituto de cáncer del parque Roswell (RPCI; Búfalo, Nueva York). Los especímenes se procesan a través de la Instalación de Consecución Tisular para la evaluación patológica. Las muestras quirúrgicas se obtienen con el consentimiento informado de pacientes y según un protocolo de investigación aprobado por el comité examinador institucional y el comité del ética de investigación en RPCI. Samples se examinan de la presencia de áreas de neoplasia maligna/normales antes del trasplante en animales. Los experimentos de animal son aprobados por el Comité de Uso y Cuidado de los animales Institucional.

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

ARN total se extrae de las muestras con el reactivo de Trizol (Invitrogen; Carlsbad, California), y ADN complementario de la primera hebra se genera al

usar SuperScript III Sistema de Síntesis de la Primera Hebra (Invitrogen). El cebador de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) avanzado de SPARC es 5'-AAGATCCATGAGAATGAGAAG-3' (Ex8-S), y cebador inverso es 5-AAAAGCGGGTGGTGCAATG-3' (Ex9-AS). El PCR semicuantitativo se lleva a cabo durante 4 minutos en 95°C para la desnaturalización inicial, seguida de 33 ciclos de 94°C durante 25 segundos, 56°C durante 25 segundos, y 68°C durante 40 segundos. Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) se usa 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 ABI 7300 sistema del RT-PCR (Invitrogen), y GAPDH se usa como un gen de gobierno de la casa con el objetivo de la normalización.

Tabla 3. Análisis de estado de expresión SPARC en líneas celulares NSCLC y xenoinjertos 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 demetilante

El objetivo de este estudio es determinar si demetilación de la región promotora del gen SPARC da como resultado la nueva expresión del gen SPARC en células cancerígenas. La metilación de DNA 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 se investiga. Las muestras representativas de líneas celulares NSCLC o xenoinjertos de PD se someten a tratamiento con decitabina (5μM) in vitro durante tres días y la metilación promotora se analiza.

El ADN genómico se obtiene de líneas celulares y tumores primarios al usar a DNeasy Blood y Tissue Kit (Qiagen; Valencia, California) según el libro de instrucciones del fabricante. El patrón de la metilación de DNA en la isla de CpG de SPARC se determina mediante la utilización del método de PCR específico para la metilación (MSP) y con el EZ Metilación de DNA Kit (investigación de Zymo, Irvine, California). Los cebadores para la reacción metilada son Sparc-unmsp-F: 5'-TTTTTTAGATTGTTTGGAGAGTG-3' (sentido), Sparcunmsp-R: 5'-AACTAACAACATAAACAAAAATATC-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 DNA tratado por el bisulfito como una plantilla al usar secuencias del cebador específicas para el estado metilado y no metilado del gen. Las soluciones testigo hídricas se incluyen 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 la agarosa del 1.5%.

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

usan como el control endógeno. Los productos de la lisis del xenoinjerto se preparan y sometido al análisis inmunoblot al usar 50µg de la proteína celular como 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. Inmunoblots se desarrollan 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, la 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 (la Tabla 3), es metilado 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 aumento del promotor no metilado de SPARC en H460 (Figura 3), que se manifestó como regulación por incremento de la proteína SPARC (Figura 4A). Los resultados similares también son observados in vitro con líneas celulares NSCLC (A549, H460 y H157) e in vivo con xenoinjertos de PD (NSCLC_16325 y NSCLC_16384) y xenoinjerto 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 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 PD xenoinjertos de NSCLC con el diferente estado de la expresión SPARC. La expresión de SPARC en tumores se ha mostrado para 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 xenoinjerto NSCLC_16372 es suprimido por el tratamiento con taxol o con Abraxane comparado con el vehículo control. Abraxane es más efectivo que taxol en la inhibición del crecimiento del xenoinjerto ($p = 0.0239$). Los resultados similares se observan en NSCLC_15946, un espécimen SPARC-intermedio. El crecimiento tumoral considerablemente se

inhibe con cualquiera taxol ($p = 0.0004$) o Abraxane ($p < 0.0001$) comparado con el vehículo control. Nuevamente, la exposición a Abraxane mostró una supresión de crecimiento más profunda que 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 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 xenoinjertos NSCLC_16465, Abraxane demostró el considerablemente mayor efecto antitumoral comparado con taxol ($p < 0.0001$), que no mostró ninguna diferencia comparado con el vehículo control. Abraxane es, así, generalmente más efectivo que taxol en dosis equitóxicas en la inhibición del crecimiento de PD xenoinjertos de NSCLC, y este efecto consecuentemente no se correlaciona con el estado de la expresión de SPARC tumoral.

Reactivos

Abraxane se proporciona por BioScience Abraxis. Taxol se adquiere de Laboratorios de Ben Venue (Bedford, Ohio). Decitabina se adquiere de Sigma-Aldrich (San Luis, Misuri). Todos los fármacos se preparan y repartido en partes alícuotas y almacenado en -80°C para el uso dentro de 1 semana. Para experimentos de decitabina con líneas celulares NSCLC in vitro, las células se cultivan en el medio con DEC ($5\text{ }\mu\text{M}$) durante 5 días, con cambios medios durante días 1 y 3. Abraxane o taxol se agregan 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 medios. Las células se recolectan para extracción de ARN, análisis de la expresión de SPARC o evaluación de la tasa de muerte celular durante el día 5.

Experimentos con xenoinjertos tumorales *in vivo*

Los estudios experimentales se llevan a cabo al usar 6-a la inmunodeficiencia combinada grave CB.17 de 8 semanas (SCID)/SCID con peso corporal promedio $\sim 25\text{ g}$. H460 (5×10^6 células) o PD xenoinjertos de NSCLC (vía del ratón a ratón), que se cortan en pequeños fragmentos (2-3 mm en el tamaño), se implantan subcutáneamente en la región del flanco. El crecimiento tumoral es monitorizado por la inspección visual periódica con el sitio de implante, y las dimensiones de los xenoinjertos se cuantifican cada 2 a 3 días. El volumen tumoral se calcula al usar la fórmula que sigue: $V = LD \times (\text{desviación estándar})^2/2$, donde V es el volumen tumoral, LD es el diámetro tumoral más largo, y

desviación estándar es el diámetro tumoral más corto.

Para establecer un máximamente dosis 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 eliminan 48 horas después de completar el tratamiento de decitabina por sí solo y xenoinjertos tumorales recolectados para afirmar el estado de la SPARC-expresión. Para el tratamiento medicamentoso de la combinación, Abraxane se administra por la inyección de la vena de la cola en 30mg/kg/d durante 5 días consecutivos. Taxol y decitabina se usan en 13.4mg/kg/d y 1.5mg/kg/d, respectivamente. Las dosis para Abraxane y taxol se han demostrado previamente para ser equitóxicas a estos niveles (Desai N et al. *Cáncer de Clin Res* 2006 12:1317-1324). al extremo de tratamiento medicamentoso, los ratones se eliminan. Los xenoinjertos se recolectan y se realizan ensayos de evaluación para determinar el estado SPARC.

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

El estudio evalúa regulación por incremento de la expresión de SPARC tumoral en el tratamiento con decitabina in vitro e in vivo. Para establecer una dosis tolerable para usarse en experimentos in vivo, 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, respectivamente. Esto se basa en la publicación previa mostrando que decitabina administrado dos veces al día intraperitonealmente durante 5 días es tóxico en 10mg/kg/dosis, y la dosis 2mg/kg se asocia con la toxicidad leve (Guo, ZS et al *Cáncer Res* 2006 22:1105-1113). Hay nueva expresión dependiente de la dosis de SPARC en xenoinjertos H460 en el tratamiento con decitabina. Sin embargo, decitabina en 2 y 4mg/kg es tóxico con el 6/8 (el 75%) ratones muertos entre 8 y 12 días después de sólo una dosis de decitabina (sin el tratamiento de Abraxane). la dosis de Decitabina en 1.5mg/kg se usa posteriormente en los experimentos de la combinación.

Para elucidar adicionalmente el efecto del estado de la expresión SPARC en la eficacia antitumoral diferencial de Abraxane en comparación con la dosis equitóxica del taxol in vivo, experimentos en dos PD SPARC-negativo NSCLC los xenoinjertos primarios (NSCLC_16325 o NSCLC_16384) y la línea celular NSCLC

establecida de un negativo SPARC (H460) se llevan a cabo. En primer lugar, la expresión de SPARC en xenoinjertos se regula aceleradamente en la exposición a decitabina (1.5mg/kg; Figura 4B). En segundo lugar, comparado con el vehículo, en el tratamiento con Abraxane o con taxol por sí solo, sólo la administración con Abraxane en NSCLC_16325 mostró la eficacia antitumoral significativa ($p = 0.0065$). No hay, sin embargo, ninguna diferencia significativa entre Abraxane comparado con taxol en la supresión del crecimiento de estos xenoinjertos de PD SPARC-negativos ($p = 0.4577$ en NSCLC_16325 y $p = 0.9897$ de NSCLC_16384; Figuras 6A, B). En tercer lugar, descubrimos que las actividades antitumorales tanto de taxol como de Abraxane son potenciadas a un grado similar por el pretratamiento con DEC; sin embargo, esta actividad no alcanzó la significancia estadística ($p = 0.1374$ 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 xenoinjertos H460, Abraxane mostró la actividad superior que suprime el crecimiento comparado con el vehículo o taxol ($p = 0.0002$). Sin embargo, el pretratamiento de decitabina dio como resultado el cambio mínimo en la actividad de antitumor de Abraxane, mientras que un efecto sinérgico se observa combinado con taxol ($p = 0.0097$). Sin embargo, la inhibición de crecimiento tumoral lograda por Abraxane por sí solo pareció mayor comparado con decitabina con la 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 líneas celulares NSCLC SPARC-negativas A549 y H460 in vitro. como se muestra en la Figura 7, decitabina potenció la citotoxicidad tanto de taxol como de 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 se siembran en placas de 24 pocillos y someten a tratamiento con DMSO u otros agentes. Las células se recolectan luego y se tiñen con azul tripano y se observan bajo el microscopio ocular. Las células tratadas se recolectan y se suspenden de nuevo en azul tripano/solución salina amortiguada con fosfato. La cantidad de células

muertas/no viables (células azules) y células viables (leucocitos) se cuenta 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 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 prueba de 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 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 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 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.

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 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.

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 1-13, donde la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, y el otro agente, se administra simultáneamente.

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 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 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 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 aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 9:1.

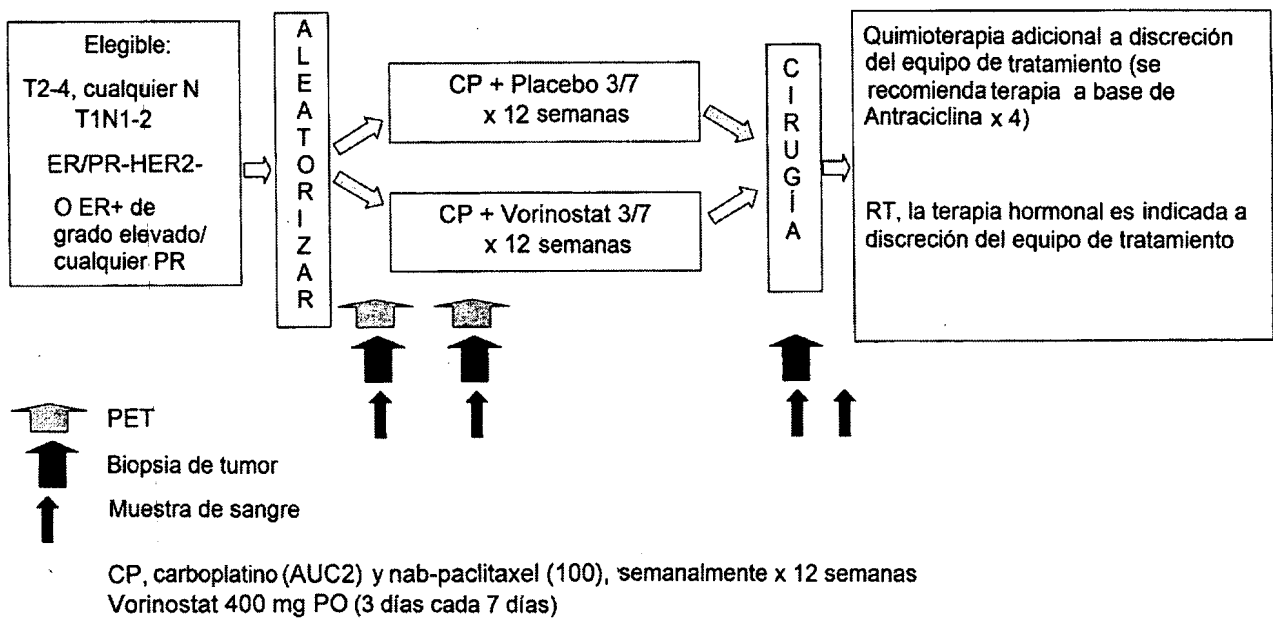
22. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el paciente es un humano.

23. Un kit que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína 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 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 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.



N = 62 (31 participantes por brazo)

Figura 1

217

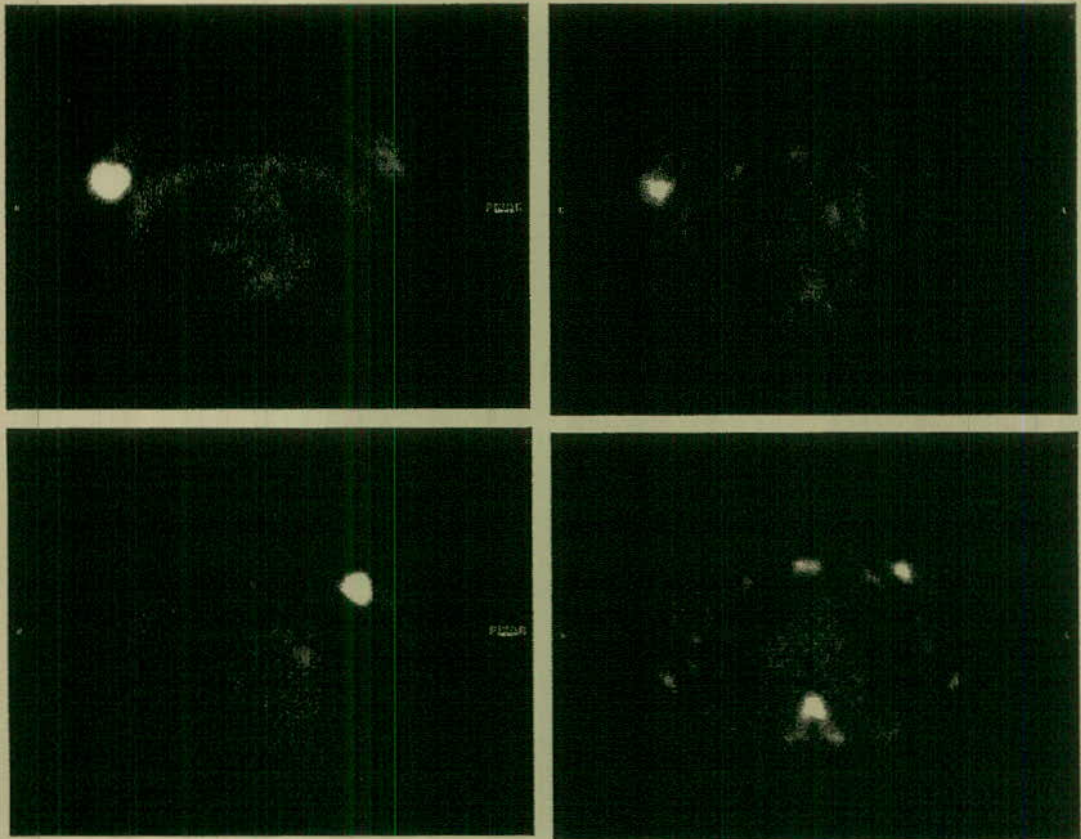


Figura 2

3/7

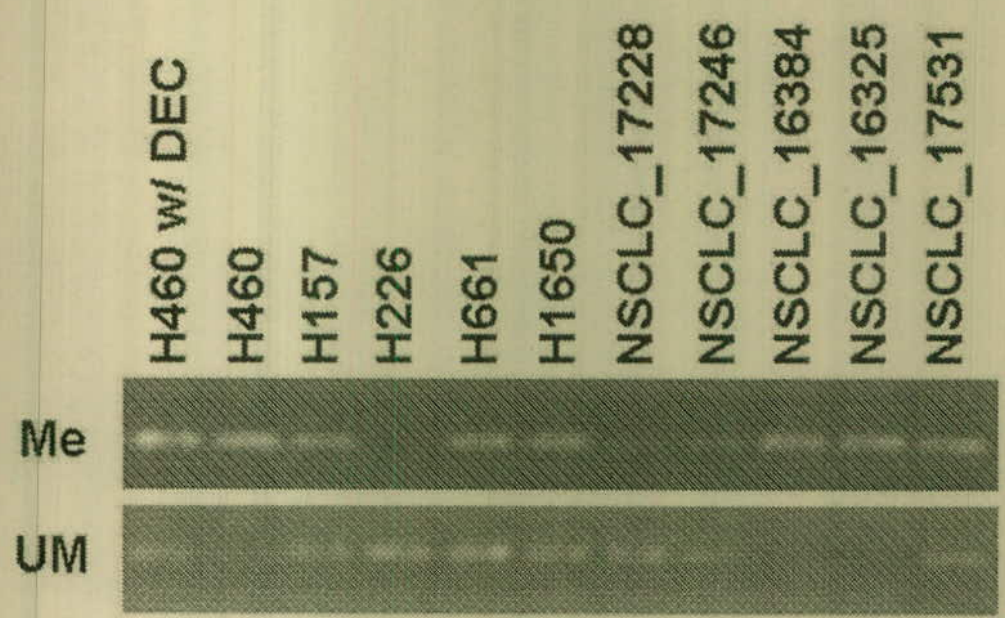
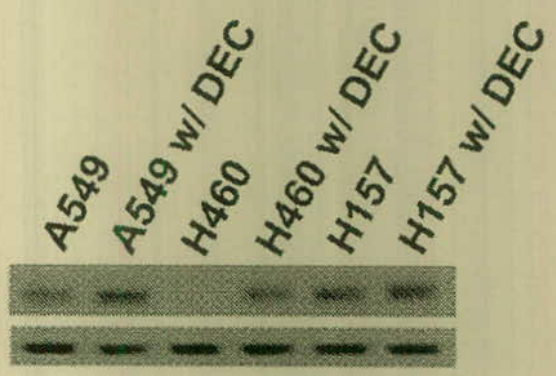


Figura 3

A



B

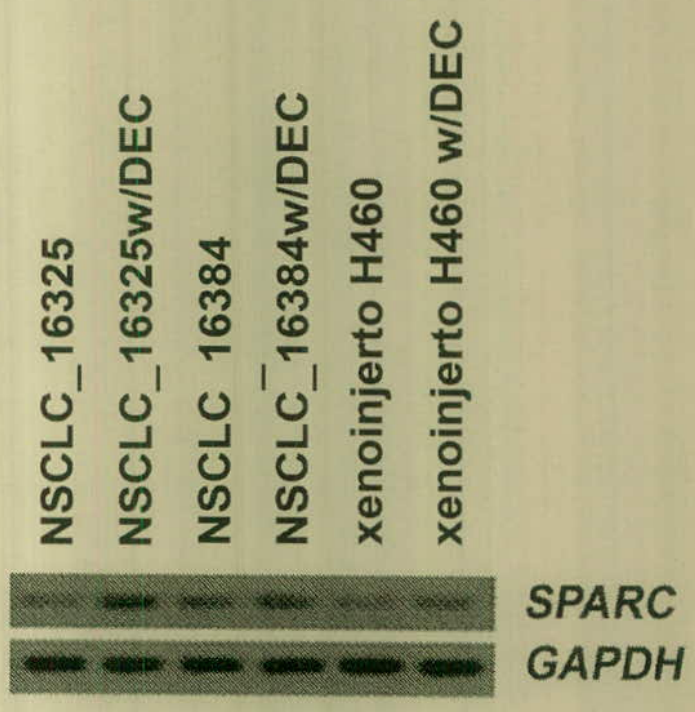


Figura 4

5/7

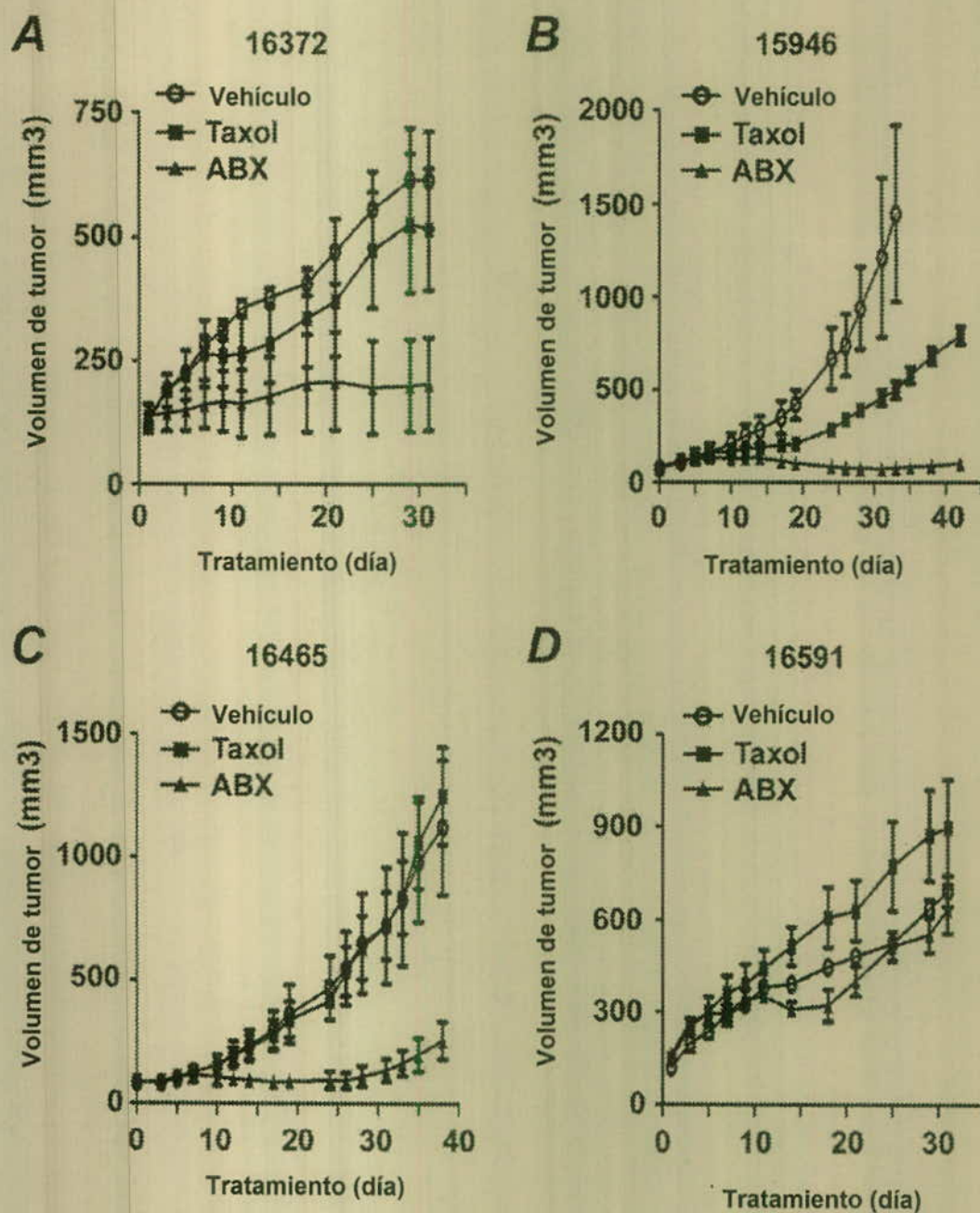


Figura 5

6/7

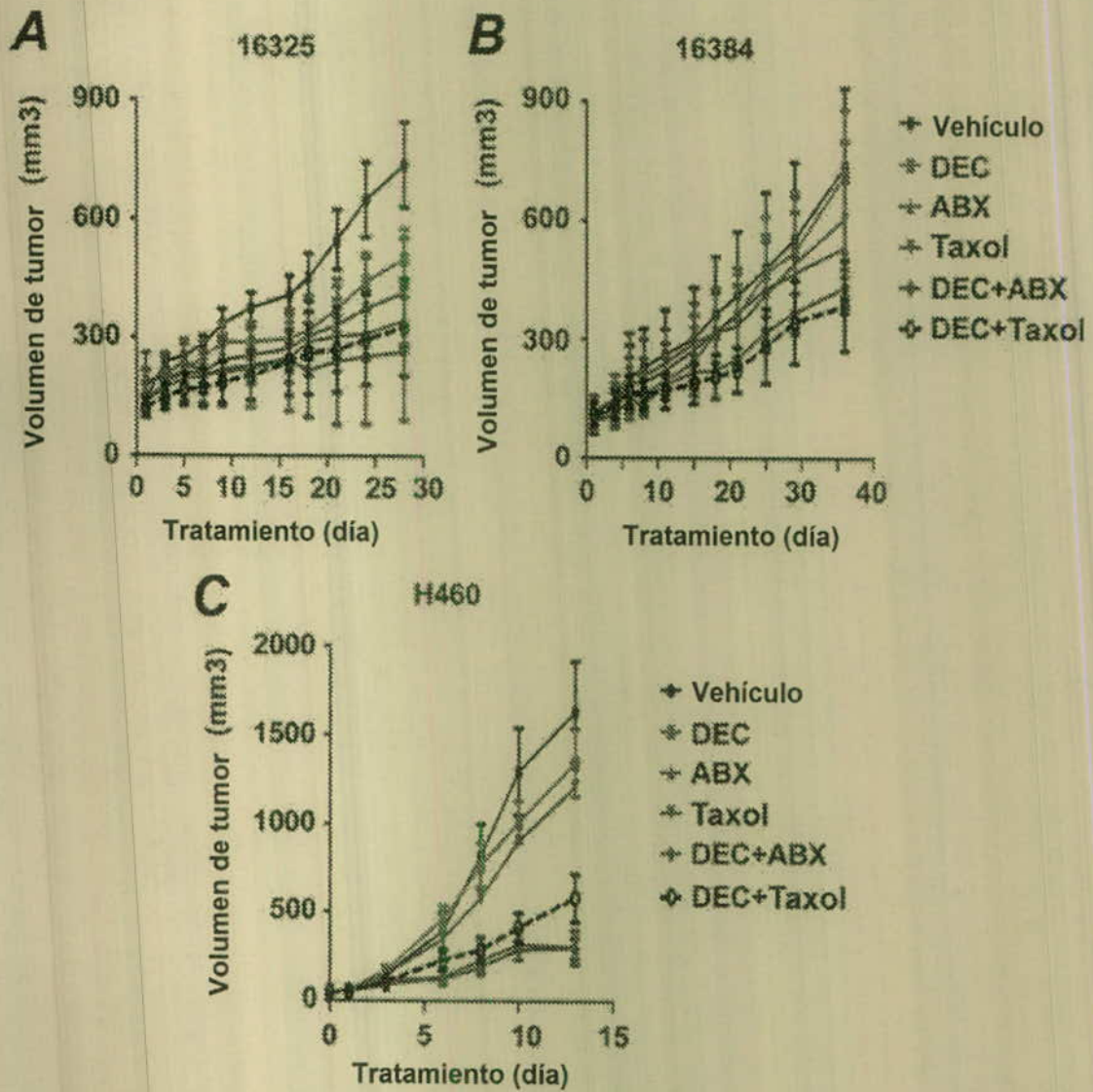


Figura 6

7/7

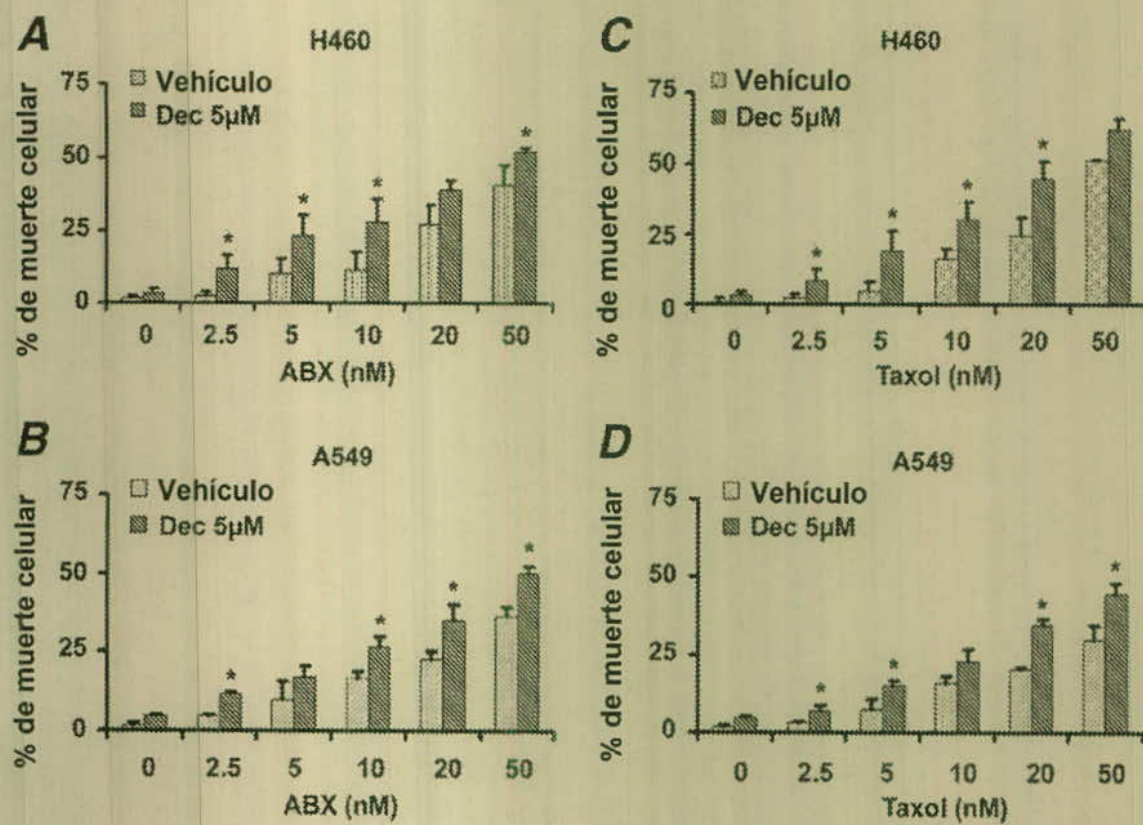


Figura 7

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

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

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo**POWER OF ATTORNEY**I (We), **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**

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

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

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

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

Granted and signed in

this 33rd day April of 12 2002

Signature

Name
Title

[Signature]
Perry Hansen
President

CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

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

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

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

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

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

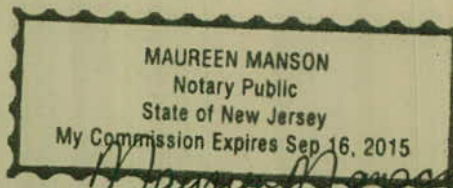
The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Hoy
Día de

Date

April 23rd, 2012

.....
Notario Público



Public Notary

SE REQUIERE LEGALIZACION POR APOSTILLA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



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

Certificate Number: 124787085

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

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

APOSTILLA

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

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

Certificado

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

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 124787085

Verifique este sello en línea en

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

CERTIFICADO NOTARIAL

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

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

168

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 000855

Bogotá D.C., Enero 04 de 2013 - 16:10:29

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	119861	19/11/2012		10.000.00
RECIBO DE CA	999999999	136370	10/12/2012		490.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001846- -00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:23:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 4 de 2013 - 16:10:29

122923.

169

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 112152

Bogotá D.C., Octubre 25 de 2012 - 18:02:14

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495378973	25/10/2012	24.401.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
14 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	420.000.00
			\$420.000.00

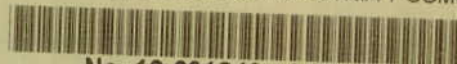
=====

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001846- -00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:23:05 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 25 de 2012 - 18:02:21

PATENTE DE INVENCION ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Decisión 486/00



No. 13-001846-00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:23:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI ud
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

☐ Indicación que se solicita

☐ Datos de identificación

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

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

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

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

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

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

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

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

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

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

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

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐