

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 897 991**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61K 38/38	(2006.01) G01N 33/574	(2006.01)
A61K 47/42	(2007.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 9/08	(2006.01)	
A61K 9/10	(2006.01)	
A61K 9/19	(2006.01)	
A61K 9/14	(2006.01)	
A61K 9/51	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2016 PCT/US2016/040170**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17004249**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2016 E 16818717 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021 EP 3313401**

54 Título: **Nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en tratamiento de tumores de células epitelioides**

30 Prioridad:

29.06.2015 US 201562186252 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DESAI, NEIL P.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 897 991 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en tratamiento de tumores de células epitelioides

Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 62/186.252, depositada el 29 de junio de 2015.

Campo técnico

La presente descripción se refiere a procedimientos y composiciones para el tratamiento de enfermedades proliferativas que pertenecen a la familia de tumores de células epitelioides, tales como tumores de células epitelioides perivascuales (PEComa), mediante la administración de composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR, tal como un fármaco de limus, y una albúmina. La presente invención se refiere a una composición que comprende una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para su uso en un procedimiento para tratar un tumor maligno de células epitelioides perivascuales (PEComa) en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa.

Antecedentes

Los tumores de células epitelioides perivascuales (PEComa) son una familia de neoplasias mesenquimales raras compuestas de células epitelioides histológica e inmunohistoquímicamente distintivas. La familia de tumores de PEComa incluye, por ejemplo, linfangioleiomiomatosis (LAM), angiomiolipoma (AML), tumores de 'azúcar' de células claras pulmonares y PEComa no especificado de otra manera (PEComa-NOS; un término que se refiere a PEComa no tan bien caracterizados de una variedad de otros orígenes anatómicos). Los PEComa comparten un tipo celular distintivo, a saber, la célula epiteliode perivascular, y a menudo se estructuran como nidos y láminas, o ocasionalmente células fusiformes, con una asociación focal con las paredes de los vasos sanguíneos. Véase, Hornick, J. L. y col., *Histopathology*, 48:75-82 (2006); Wildgruber, M. y col., *World J Surg Oncol*, 12:1-4 (2014).

Si bien la mayoría de los PEComa son benignos, un subconjunto de PEComa agresivos exhiben un comportamiento maligno y desarrollan, por ejemplo, metástasis localmente invasivas o distantes. Véase, Gennatas, C. y col., *World J Surg Oncol*, 10:1-4 (2012); Wagner, A. J. y col., *J Clin Oncol*, 28:835-840 (2010); Koenig, A. M y col., *J Med Case Reports*, 3: 1-5 (2009).

El tratamiento de primera línea de los PEComa es la resección quirúrgica. Véase, Martignoni, G. y col., *Virchows Arch*, 452:119-132 (2008). El régimen de tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia sigue siendo controvertido. La rareza de los PEComa documentados ha impedido el uso de ensayos terapéuticos diseñados para investigar un nuevo régimen para el tratamiento de los PEComa. Véase, Selvaggi, E. y col., *BMC Surg*, 11 (2011); Waters, P. S. y col., *Int J Surg Case Reports*, 3:89-91 (2012). Actualmente no existe un tratamiento de segunda línea para los PEComa inoperables, agresivos, avanzados, localmente avanzados, metastásicos o malignos. Por consiguiente, estos subconjuntos de PEComa siguen siendo muy difíciles de tratar. El pronóstico para los pacientes dentro de estos subconjuntos de pacientes es precario, con una mediana de supervivencia estimada de 12-17 meses después del diagnóstico de enfermedad avanzada. Además, por ejemplo, la tasa de supervivencia a 5 años del PEComa uterino metastásico es aproximadamente del 16 %. Véase, Khaja, F. y col., *Case Reports in Medicine*, 2013:1-4 (2013).

El documento WO-A-2008 109163 describe nanopartículas que comprenden rapamicina y albúmina como una proteína vehículo para su uso en el tratamiento del cáncer. Dickson y col. informan en *Int. J. Cancer*, 132(7), 2012, 1711-1717 el tratamiento del PEComa maligno con sirolimus por administración por vía oral. Benson y col. describen en *Anticancer Research*, 2014, 3663-3668 que los inhibidores de mTOR, como el sirolimus y el tenisirolimus, deben ser el tratamiento de primera línea recomendado en el PEComa.

Breve resumen de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier objeto que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. La presente solicitud en algunas realizaciones proporciona un procedimiento para tratar un tumor epiteliode en un individuo, donde el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. Según la invención, el tumor epiteliode es un tumor maligno de células epitelioides perivascuales (PEComa). En algunas realizaciones, el PEComa se selecciona de entre el grupo que consiste en un tumor de 'azúcar' de células claras pulmonares, un PEComa no especificado de otro modo (PEComa-NOS), angiomiolipoma y linfangioleiomiomatosis. En algunas realizaciones, el tumor epiteliode es maligno. En algunas realizaciones, el tumor epiteliode está localmente avanzado. En algunas realizaciones, el tumor epiteliode es metastásico.

En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus, tal como sirolimus. Según la invención, el inhibidor de mTOR es sirolimus.

- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, la cantidad efectiva del inhibidor de mTOR en la composición de nanopartículas es de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² (lo que incluye, por ejemplo, alrededor de 45- 100 mg/m², alrededor de 75-100 mg/m² o alrededor de 45, 50, 75 o 100 mg/m²). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra 2 de cada 3 semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra en 3 de 4 semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, la composición de nanopartículas se administra por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intravesicular, subcutánea, intratecal, intrapulmonar, intramuscular, intratraqueal, intraocular, transdérmicamente, oralmente, intraportalmente, intrahepáticamente, infusión arterial hepática o por inhalación. Según la invención, la composición de nanopartículas se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra por vía subcutánea.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm, tal como no más de alrededor de 120 nm.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el inhibidor de mTOR en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el individuo es humano.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el individuo se selecciona para el tratamiento en función de un nivel (por ejemplo, un nivel alto) de un marcador melanocítico (que incluye, por ejemplo, HMB45, MelanA y factor de transcripción de microftalmía) y un marcador de músculo liso (que incluye, por ejemplo, actina de músculo liso, actina de músculo pan, h- caldesmón y calponina). En algunas realizaciones, el nivel del marcador melanocítico y el marcador de músculo liso se determina mediante inmunohistoquímica.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el individuo se selecciona para el tratamiento en función del estado de mutación de un gen que se selecciona de entre el grupo que consiste en TSC1, TSC2, TFE3, RHEB, MTOR, AKT, PIK3CA y PTEN. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para tratamiento si el individuo tiene una mutación en el gen, por ejemplo, como se determina mediante secuenciación génica. En algunas realizaciones, la secuenciación génica se basa en la secuenciación de un ADN circulante o libre de células en una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la secuenciación génica se basa en la secuenciación de ADN en una muestra tumoral.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el individuo se selecciona para el tratamiento en función del estado de fosforilación de una proteína que se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K y4EBP1. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para tratamiento si la proteína en el individuo está fosforilada. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para tratamiento si la proteína en el individuo no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación de la proteína se determina mediante inmunohistoquímica.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el individuo se selecciona para tratamiento basándose en un nivel de un marcador de proliferación o un marcador de apoptosis, tal como el marcador de proliferación, Ki-67, o el marcador de apoptosis, PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para el tratamiento en función del nivel del marcador de proliferación y el marcador de apoptosis, por ejemplo, según lo determinado por inmunohistoquímica.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el individuo no se ha tratado previamente con un inhibidor de mTOR.
- En algunas realizaciones según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, el individuo se trató previamente con quimioterapia, radiación o cirugía.
- Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes en la siguiente descripción detallada y reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que una, alguna, o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en esta invención se pueden combinar para formar otras realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

- La presente invención se refiere a una composición que comprende una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para su uso en un procedimiento de tratamiento de un tumor maligno de células epiteloides perivasculares (PEComa) en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa. La presente descripción proporciona procedimientos y composiciones para

tratar tumores de células epitelioides, tales como tumores de células epitelioides perivasculares (PEComa), en un individuo que lo necesita que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (en lo sucesivo también denominado "composición de nanopartículas de mTOR") y una albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco de limus y una albúmina (en lo sucesivo también denominada "composición de nanopartículas de limus").

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo que lo necesita, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina humana (tal como albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que alrededor de 150 nm (tal como no mayor que alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que alrededor de 150 nm (tal como menos de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus está recubierto con la albúmina, y donde el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que alrededor de 150 nm (tal como no mayor que alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intravenosa. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intraportal. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intraarterial. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intrahepática. En algunas realizaciones, la composición se administra mediante infusión arterial hepática. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intravesicular. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma subcutánea. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intratecal. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intrapulmonar. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intramuscular. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intratraqueal. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intraocular. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma transdérmica. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma oral. En algunas realizaciones, la composición se administra mediante inhalación.

Los PEComa que se pueden tratar con los procedimientos descritos en esta invención incluyen, entre otros, linfangioleiomiomatosis (LAM), angiomiolipoma (AML), tumores de 'azúcar' de células claras pulmonares, un PEComa no especificado de otro modo (PEComa-NOS) y formas malignas de los mismos. En algunas realizaciones, el PEComa es cualquiera de PEComa en etapa temprano, PEComa no metastásico, PEComa primario, PEComa avanzado, PEComa localmente avanzado, PEComa metastásico, PEComa en remisión, PEComa recurrente, PEComa en un entorno adyuvante o PEComa en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el PEComa es resistente al tratamiento con una formulación sin nanopartículas de un agente quimioterapéutico (tal como la formulación sin nanopartículas de un fármaco de limus). Según la invención, el PEComa es maligno.

Los procedimientos descritos en esta invención se pueden utilizar para cualquiera de uno o más de los siguientes propósitos: aliviar uno o más síntomas de un PEComa, retrasar la progresión de un PEComa, reducir el tamaño del tumor en un paciente con PEComa, inhibir el crecimiento tumoral de un PEComa, prolongar la supervivencia general, prolongar la supervivencia libre de enfermedad, prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad para un PEComa, impedir o retrasar una metástasis tumoral de PEComa, reducir una metástasis tumoral de PEComa preexistente, reducir la incidencia o carga de una metástasis tumoral de PEComa preexistente e impedir la recurrencia de un PEComa.

También se proporcionan composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicamentos, kits y dosificaciones unitarias útiles para los procedimientos descritos en esta invención.

Además, se proporcionan procedimientos para tratar los PEComa según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, donde el tratamiento se basa en un nivel de expresión o actividad o estado de mutación de uno o más

biomarcadores. Los biomarcadores incluyen, pero no se limitan a, genes de la vía de mTOR, que incluyen, pero no se limitan a PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, RHEB y TFE3, fosfoproteínas que incluyen, pero no se limitan a, p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1 y p-SPARC, marcadores de proliferación que incluyen, pero no se limitan a Ki-67 y marcadores de apoptosis que incluyen, pero no se limitan a, PARP.

5 Definiciones

Como se usa en esta invención, "tratamiento" o "tratar" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. A los efectos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, de modo no taxativo, uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminuir la extensión de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), impedir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad, impedir o retrasar la reaparición de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más medicamentos adicionales necesarios para tratar la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. También está comprendido por "tratamiento" una reducción de una consecuencia patológica de un PEComa. Los procedimientos de la descripción contemplan uno o más de estos aspectos del tratamiento.

El término "individuo" se refiere a un mamífero e incluye, entre otros, humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate, en algunas realizaciones, el individuo es humano.

Como se utiliza en esta invención, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar un PEComa. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad detectable y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los llamados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de un PEComa, que se describen en esta invención. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

"Entorno adyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que un individuo ha tenido un historial de un PEComa y generalmente (pero no necesariamente) ha respondido a la terapia, que incluye, entre otros, cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historia de un PEComa, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o administración en el "entorno adyuvante" se refiere a un modo de tratamiento posterior. El grado de riesgo (por ejemplo, cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera como de "alto riesgo" o "bajo riesgo") depende de varios factores, más generalmente la extensión de la enfermedad cuando se trata por primera vez.

"Entorno neoadyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que el procedimiento se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.

Como se usa en esta invención, "retrasar" el desarrollo de un PEComa significa diferir, obstaculizar, retrasar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo que se esté tratando. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un procedimiento que "retrasa" el desarrollo de un PEComa es un procedimiento que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo dado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco de tiempo dado, en comparación con no usar el procedimiento. Tales comparaciones se basan típicamente en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo de PEComa puede ser detectable utilizando procedimientos estándar, que incluyen, pero no se limitan a, tomografía axial computarizada (TAC), imágenes por resonancia magnética (RM), ultrasonido abdominal, pruebas de coagulación, arteriografía o biopsia. El desarrollo también puede referirse a la progresión del PEComa que puede ser inicialmente indetectable e incluye la ocurrencia, la recurrencia y el inicio.

El término "cantidad efectiva" usado en esta invención se refiere a una cantidad de un compuesto o una composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificados tal como para mejorar, paliar, disminuir y/o retardar uno o más de sus síntomas. En referencia a un PEComa, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se reduzca y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento tumoral) o para impedir o retrasar otra proliferación celular no deseada en un PEComa. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo de un PEComa. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para impedir para retardar el desarrollo. Una cantidad efectiva se puede administrar en una o más administraciones. En el caso de los PEComa, la cantidad efectiva del fármaco o composición puede: (i) reducir la cantidad de células epitelioideas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener una infiltración de células de cáncer de PEComa en órganos periféricos; (iv) inhibir (por ejemplo, retardar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) impedir o retardar la aparición y/o recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con un PEComa.

Tal como se usa en esta invención, por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se entiende un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, *por ejemplo*, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico no deseado significativo o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido.

5 Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o se incluyen en la Guía de ingredientes inactivos preparada por la administración de alimentos y fármacos de los Estados Unidos.

10 Como se emplea en esta invención, el término "Nab" significa nanopartícula unida a albúmina (*nanoparticle albumin-bound*). Por ejemplo, Nab-sirolimus es una formulación unida a la albúmina de nanopartículas de sirolimus. Nab-sirolimus también se conoce como Nab-rapamicina, que se ha descrito previamente, por ejemplo, véase, WO2008109163A1, WO2014151853, WO2008137148A2 y WO2012149451A1.

Como se emplea en esta invención, el término "estado de mutación" se refiere al estado de una secuencia génica (por ejemplo, que contiene una mutación) con respecto a una secuencia génica de tipo salvaje o de referencia.

15 Se entiende que los aspectos y realizaciones de la descripción descrita en esta invención incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y realizaciones.

La referencia a "alrededor de" un valor o parámetro en esta invención incluye (y describe) variaciones que se refieren a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "alrededor de X" incluye la descripción de "X".

20 Como se usa en esta invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «una» y «el/la» incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Procedimientos para tratar PEComas

La presente descripción proporciona procedimientos para tratar un PEComa en un individuo (tal como humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, la descripción proporciona procedimientos para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

"Inhibidor de mTOR" utilizado en esta invención se refiere a inhibidores de mTOR. mTOR es una proteína quinasa específica de serina/treonina corriente abajo de la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y Akt (proteína quinasa B), y un regulador clave de la supervivencia, proliferación, estrés y metabolismo celular. Se ha encontrado desregulación de la vía de mTOR en muchos carcinomas humanos y la inhibición de mTOR produjo efectos inhibitorios sustanciales sobre la progresión tumoral. Los inhibidores de mTOR descritos en esta invención incluyen, pero no se limitan a, BEZ235 (NVP-BEZ235), everolimus (también conocido como RAD001, Zortress, Certican y Afinitor), rapamicina (también conocido como sirolimus o Rapamune), AZD8055, temsirolimus (también conocido como CCI-779 y Torisel), PI-103, Ku-0063794, INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, PF04691502, CH5132799, GDC-0980 (RG7422), Torin 1, WAY-600, WYE-125132, WYE-687, GSK2126458, PF-05212384 (PKI- 587), PP-121, OSI-027, Palomid 529, PP242, XL765, GSK1059615, WYE-354 y eforolimus (también conocido como ridaforolimus o deforolimus).

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus, que incluye sirolimus y sus análogos. Ejemplos de fármacos de limus incluyen, pero no se limitan a, temsirolimus (CCI- 779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-

23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506). En algunas realizaciones, el fármaco de limus se selecciona de entre el grupo que consiste en temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506). Según la invención, el inhibidor de mTOR es sirolimus.

- 5 En algunas realizaciones, el PEComa es linfangioleiomiomatosis. En algunas realizaciones, el PEComa es un gliomolipoma. En algunas realizaciones, el PEComa es un tumor de 'azúcar' de células claras pulmonares. En algunas realizaciones, el PEComa es un tumor de 'azúcar' extrapulmonar de células claras. En algunas realizaciones, el PEComa es un PEComa-NOS. Según la invención, el PEComa es maligno.

- 10 En algunas realizaciones, el PEComa es: PEComa en etapa temprana, PEComa no metastásico, PEComa no invasivo, PEComa invasivo, PEComa primario, PEComa avanzado, PEComa localmente avanzado, PEComa metastásico, PEComa recurrente o PEComa en remisión. En algunas realizaciones, el PEComa ha sido refractario a la terapia previa. En algunas realizaciones, el PEComa es resistente al tratamiento con una formulación sin nanopartícula de un agente quimioterapéutico (tal como formulación sin nanopartícula de un inhibidor de mTOR, tal como un fármaco de limus).

- 15 En algunas realizaciones, el PEComa es resecable localizado (por ejemplo, tumores que pueden extirparse completamente de forma quirúrgica), no resecable localizado (por ejemplo, los tumores localizados pueden no ser resecables porque están implicadas estructuras de vasos sanguíneos cruciales) o no resecable (por ejemplo, características tumorales o afecciones del paciente que impiden la extirpación quirúrgica).

- 20 En algunas realizaciones, el PEComa está ubicado o estrechamente asociado con un riñón, vejiga, próstata, útero, ovario, vulva, vagina, pulmón, páncreas, hígado, ganglio linfático y/o piel.

- 25 En algunas realizaciones, el PEComa es, según las clasificaciones TNM, un tumor en etapa I (tumor único sin invasión vascular), un tumor en etapa II (tumor único con invasión vascular, o tumores múltiples, ninguno mayor de 5 cm), un tumor en etapa III (tumores múltiples, cualquiera mayor de 5 cm), un tumor en etapa IV (tumores con invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar, o perforación del peritoneo visceral), tumor N1 (metástasis en ganglios linfáticos regionales), o tumor M 1 (metástasis distante). En algunas realizaciones, el PEComa es, según los criterios de estadificación de AJCC (American Joint Commission on Cancer), PEComa en etapa T1, T2, T3 o T4. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una etapa clínica de Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b o T4. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una etapa clínica de Tis, CIS, Ta o T1.

- 30 En algunas realizaciones, el PEComa se caracteriza por la expresión inmunohistoquímicamente positiva de un marcador melanocítico y un marcador de músculo liso. En algunas realizaciones, el marcador melanocítico se selecciona de entre el grupo que consiste en HMB45, MelanA, y factor de transcripción de microftalmia. En algunas realizaciones, el marcador de músculo liso se selecciona de entre el grupo que consiste en actina de músculo liso, actina de músculo pan, h-caldesmon, y calponina. En algunas realizaciones, la caracterización de PEComa se realiza en la biopsia tumoral primaria. En algunas realizaciones, la caracterización de PEComa se realiza en la biopsia tumoral metastásica.
- 35 En algunas realizaciones, al individuo se le diagnostica un PEComa mediante la caracterización de un tumor con expresión inmunohistoquímicamente positiva de un marcador melanocítico y un marcador de músculo liso. En algunas realizaciones, el marcador melanocítico se selecciona de entre el grupo que consiste en HMB45, MelanA, y factor de transcripción de microftalmia. En algunas realizaciones, el marcador de músculo liso se selecciona de entre el grupo que consiste en actina de músculo liso, actina de músculo pan, h-caldesmon, y calponina. En algunas realizaciones, el diagnóstico se realiza en la biopsia tumoral primaria. En algunas realizaciones, el diagnóstico se realiza en la biopsia tumoral metastásica.
- 40

- En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa resecable localizado en un individuo (por ejemplo, humano), que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina.
- 45 En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para tratar un PEComa resecable localizado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula
- 55
- 60

cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano), que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab- sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

Los procedimientos proporcionados en esta invención se pueden utilizar para tratar un individuo (por ejemplo, humano) al que se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene un PEComa. En algunas realizaciones, el individuo es humano. En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos aproximadamente cualquiera de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo es masculino. En algunas realizaciones, el individuo es femenino. En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido a una resección tumoral. En algunas realizaciones, el individuo ha rechazado la cirugía. En algunas realizaciones, el individuo es inoperable médicamente.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano que exhibe uno o más síntomas asociados con un PEComa. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una etapa temprana de un PEComa. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una etapa avanzada de un PEComa. En algunas de las realizaciones, el individuo está genéticamente o de otra manera predispuesto (por ejemplo, que tiene un factor de riesgo) a desarrollar un PEComa. Los individuos en riesgo de PEComa incluyen, por ejemplo, aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. Estos factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a, edad, sexo, raza, dieta, antecedentes de enfermedad previa, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, estado de mutación del complejo de esclerosis tuberosa (TSC)) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, los individuos en riesgo de PEComa incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen familiares que han experimentado PEComa, y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos (por ejemplo, nivel de expresión y actividad o estado de mutación). Los biomarcadores incluyen, pero no se limitan a, genes de la vía de MTOR, que incluyen, pero no se limitan a PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, RHEB y TFE3, fosfoproteínas que incluyen, pero no se limitan a, p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1, p-SPARC, marcadores de proliferación que incluyen, pero no se limitan a, Ki67 y marcadores de apoptosis que incluyen, pero no se limitan a, PARP o

fragmentos de los mismos. En algunas realizaciones, se usa una muestra de sangre o biopsia tumoral de un individuo para evaluar los biomarcadores.

Los procedimientos proporcionados en esta invención se pueden poner en práctica en un entorno adyuvante. En algunas realizaciones, el procedimiento se pone en práctica en un entorno neoadyuvante, es decir, el procedimiento puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza para tratar a un individuo que ha sido tratado previamente. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el procedimiento se utiliza como una terapia de segunda línea. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente con un inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente con un fármaco de limus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad de un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga la supervivencia del individuo por al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para aliviar uno o más síntomas en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, el individuo ha sido tratado previamente para un PEComa (también denominado "terapia previa"). En algunas realizaciones, el individuo es resistente al tratamiento de PEComa con otros agentes (tales como formulaciones sin nanopartículas de inhibidores de mTOR). En algunas realizaciones, el individuo responde inicialmente al tratamiento de PEComa con otros agentes, pero ha progresado después del tratamiento. Los tratamientos previos incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia, radiación y cirugía. En algunas realizaciones, la terapia previa se ha detenido durante más de o 28 días antes del inicio de los procedimientos descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la terapia previa se ha detenido durante más de 5 semividas de los agentes de la terapia previa antes del inicio de los procedimientos descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, el individuo tiene un PEComa recurrente después de una terapia previa. Por ejemplo, el individuo puede responder inicialmente al tratamiento con la terapia previa, pero desarrolla PEComa después de aproximadamente cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48 o 60 meses después del cese de la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo es refractario a una terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo ha progresado en la terapia previa en el momento del tratamiento. Por ejemplo, el individuo ha progresado dentro de cualquiera de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses después del tratamiento con la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo es resistente a la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo no es adecuado para continuar con la terapia previa, por ejemplo, debido a la falta de respuesta y/o debido a la toxicidad.

En algunas realizaciones, el individuo no responde a la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo responde parcialmente a la terapia previa o exhibe un grado menos deseable de respuesta.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) se administra a una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, y donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de

albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar el angiomiolipoma en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m², y de aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociada (por ejemplo, recubierta) con albúmina, y donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar tumores de "azúcar" de células claras pulmonares en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra en una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar PEComa-NOS en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar PEComa-NOS en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar PEComa-NOS en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina.

donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar PEComa-NOS en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar PEComa-NOS en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociada (por ejemplo, recubierta) con albúmina, y donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar PEComa-NOS en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa-NOS en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², que incluye, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa metastásico en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de

nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días), en algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

- 5 En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición
- 10 que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un
- 15 PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una
- 20 cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, y donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una
- 25 cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas
- 30 realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de
- 35 Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra
- 40 semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.
- 45 En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que
- 50 comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un
- 55 PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una
- 60 cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, y donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad

- efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², que incluye, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.
- En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recidivante en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recurrente en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recurrente en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recurrente en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recurrente en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recurrente en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recurrente en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa recurrente en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de *Nab-sirolimus*. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra en una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², que incluye, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.
- En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende

nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde el fármaco de limus en las nanopartículas está asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina, donde las nanopartículas comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, y donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con la albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para estabilizar el PEComa (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², que incluye, por ejemplo, alrededor de 45 mg/m² a alrededor de 100 mg/m² y alrededor de 75 mg/m² a alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de alrededor de 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

Los procedimientos descritos en esta invención son útiles para diversos aspectos del tratamiento de un PEComa. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación de células epiteloideas perivasculares (tal como crecimiento tumoral de PEComa) en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, se inhibe al menos alrededor de 10 % (que incluye, por ejemplo, al menos alrededor de cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de proliferación celular. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cuatro semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para impedir la recurrencia local (por ejemplo, recurrencia del tumor después de la resección) en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos alrededor de cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de metástasis se inhibe. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la composición de nanopartículas se administra mediante administración

intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para inhibir una metástasis tumoral de PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos alrededor de cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de metástasis se inhibe. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para inhibir la metástasis a los ganglios linfáticos. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para inhibir la metástasis al pulmón. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la composición de nanopartículas se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir (tal como erradicar) una metástasis tumoral de PEComa preexistente (tal como metástasis pulmonar o metástasis al ganglio linfático) en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, se reduce al menos alrededor de 10 % (que incluye, por ejemplo, al menos alrededor de cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de metástasis. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir la metástasis al ganglio linfático. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir la metástasis al pulmón. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la composición de nanopartículas se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir la incidencia o carga de una metástasis tumoral de PEComa preexistente (tal como metástasis pulmonar o metástasis al ganglio linfático) en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm).

nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir el tamaño de un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce al menos alrededor de 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos alrededor de cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %). En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la composición de nanopartículas se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad de un PEComa en un individuo, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la composición de nanopartículas se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento prolonga la supervivencia del individuo por al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la composición de nanopartículas se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para aliviar uno o más síntomas en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las

nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento de supresión de la progresión de lesiones de CIS (carcinoma in situ) en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus es sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco de limus en la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm (tal como no más de alrededor de 120 nm, por ejemplo, alrededor de 100 nm), donde la relación en peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de alrededor de 9:1 o menos (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m².

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m², y donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (por ejemplo, los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días).

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m², donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (por ejemplo, en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días), y donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubierto con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m², y donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días).

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m², donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (por ejemplo, en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), y donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubierto con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m².

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubierto con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m², y donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (por ejemplo, en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días).

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m².

donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (por ejemplo, en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días), y donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m² y donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubierto con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m², donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (por ejemplo, en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), y donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m². En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m², y donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (por ejemplo, en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubierto con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m², donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), y donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubierto con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m², y donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, humano) que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, Nab-sirolimus), donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m², donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (por ejemplo, en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), y donde la dosis se administra por infusión intravenosa durante 30 minutos.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) para su uso en cualquiera de los procedimientos de tratamiento de PEComa descritos en esta invención. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como fármaco de limus, por ejemplo sirolimus) y albúmina (tal como albúmina humana).

Uso de biomarcadores

La presente invención en un aspecto proporciona procedimientos para tratar un PEComa maligno, en función de un nivel de expresión o actividad o estado de mutación de uno o más biomarcadores, como se define en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un estado de mutación en un gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de la prueba ONCOPANEL™ (certificada por CLIA). En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía de mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de vía asociado a mTOR. Tal como se usa en esta invención, "gen de la vía asociada a mTOR" se refiere a un gen que codifica una molécula, tal como una proteína, que interactúa directa o indirectamente en o con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de entre el grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de exomas. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante análisis de mutación de biopsia tumoral. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en

una muestra del individuo mediante hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un estado de fosforilación de una proteína asociada con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1, y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína se fosforila en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no se fosforila. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de apoptosis. En algunas realizaciones, el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de apoptosis se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm, y donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un estado de mutación en un gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía de mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de vía asociado a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de entre el grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de exomas. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante análisis de mutación de biopsia tumoral. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un estado de fosforilación de una proteína asociada con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1, y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína se fosforila en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no se fosforila. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de

alrededor de 150 nm, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica, en algunas realizaciones, la muestra es una biopsia tumoral, en algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de apoptosis, en algunas realizaciones, el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de apoptosis se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; y (b) administrarle al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de tener el estado de mutación en el gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía de mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de vía asociado a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de entre el grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante análisis de mutación de biopsia tumoral. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación de una proteína en el individuo; y (b) administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de tener el estado de fosforilación de la proteína asociada con la vía de señalización de mTOR asociada con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1, y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína se fosforila en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no se fosforila. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de proliferación en el individuo; y (b) administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de proliferación que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de apoptosis en el individuo; y (b) administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de apoptosis. En algunas realizaciones, el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; (b) seleccionar (por ejemplo, identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de mutación en el gen; y (c) administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía de mTOR. En algunas

realizaciones, el gen es un gen de vía asociado a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de entre el grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de exomas. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante análisis de mutación de biopsia tumoral. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación de una proteína en el individuo; (b) seleccionar (por ejemplo, identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de fosforilación de la proteína; y (c) administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1, y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína se fosforila en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no se fosforila. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de proliferación en el individuo; (b) seleccionar (por ejemplo, identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación; y (c) administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de proliferación que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de apoptosis en el individuo; (b) seleccionar (por ejemplo, identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación; y (c) administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina. En algunas realizaciones, el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; y (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de mutación en el gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía de mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de vía asociado a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de entre el grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de exomas. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante análisis de mutación de biopsia tumoral. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación de una proteína en el individuo; y (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de fosforilación de la proteína asociada con la vía de señalización de mTOR. En

algunas realizaciones, la proteína se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1, y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína se fosforila en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no se fosforila. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de proliferación en el individuo; y (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de apoptosis en el individuo; y (b) seleccionar (por ejemplo, identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de mutación en el gen; y (c) administrar una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco de limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía de mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de vía asociado a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de entre el grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de exomas. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante análisis de mutación de biopsia tumoral. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación en una proteína en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de fosforilación en la proteína; y (c) administrar una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco de limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1, y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína se fosforila en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no se fosforila. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de proliferación en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación; y (c) administrar una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco de limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento

para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) para tratar con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, donde el procedimiento comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de apoptosis en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de apoptosis; y (c) administrar una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco de limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

También se proporcionan en esta invención procedimientos para evaluar si un individuo con un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) tiene más probabilidades de responder o menos probabilidades de responder al tratamiento en función del individuo que tiene un estado de mutación en un gen, donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, y donde el procedimiento comprende evaluar el estado de mutación del gen en el individuo. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunas realizaciones, la presencia de una mutación en el gen indica que es más probable que el individuo responda al tratamiento, y la ausencia de una mutación en el gen indica que es menos probable que el individuo responda al tratamiento. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía de mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de vía asociado a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de entre el grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante secuenciación de exomas. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante análisis de mutación de biopsia tumoral. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo mediante hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

También se proporcionan en esta invención procedimientos para evaluar si es más probable que un individuo con un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo, un PEComa metastásico o localmente avanzado) responda o menos probable que responda al tratamiento en función del individuo que tiene un estado de fosforilación en una proteína, donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, y donde el procedimiento comprende evaluar el estado de fosforilación de la proteína en el individuo. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunas realizaciones, la proteína fosforilada indica que es más probable que el individuo responda al tratamiento. En algunas realizaciones, la proteína no fosforilada indica que es más probable que el individuo responda al tratamiento.

También se proporcionan en esta invención procedimientos para evaluar si un individuo con un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo un PEComa metastásico o localmente avanzado) es más probable que responda o menos probable que responda al tratamiento en función del individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de proliferación, donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, y donde el procedimiento comprende evaluar el nivel de expresión del marcador de proliferación en el individuo. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación indica que es más probable que el individuo responda al tratamiento. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. En esta invención se proporcionan además procedimientos para evaluar si un individuo con un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo un PEComa metastásico o localmente avanzado) tiene más probabilidades de responder o menos probabilidades de responder al tratamiento en función del individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de apoptosis, donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina, y donde el procedimiento comprende evaluar el nivel de expresión del marcador de apoptosis en el individuo. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de la composición

que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de apoptosis indica que es menos probable que el individuo responda al tratamiento. En algunas realizaciones, el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor.

El estado de mutación de un gen se puede evaluar a partir de una variedad de fuentes de muestra. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, el ADN libre de células se aísla de la muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. El estado de mutación de un gen se puede evaluar a través de una variedad de procedimientos bien conocidos por un experto en esa materia. En algunas realizaciones, el estado de mutación del gen se evalúa usando procedimientos de secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación del gen se evalúa usando secuenciación de próxima generación. En algunas realizaciones, el estado de mutación del gen aislado de una muestra de sangre se evalúa usando secuenciación de próxima generación. En algunas realizaciones, el estado de mutación del gen se evalúa usando secuenciación del exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación de un gen se evalúa usando análisis de hibridación fluorescente in situ. En algunas realizaciones, el estado de mutación se evalúa antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, el estado de mutación se evalúa después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, el estado de mutación se evalúa antes y después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

El estado de fosforilación de una proteína se puede evaluar a partir de una variedad de fuentes de muestra. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia del tumor. El estado de fosforilación de una proteína se puede evaluar mediante una variedad de procedimientos bien conocidos por un experto en esa materia. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se evalúa usando inmunohistoquímica. El estado de fosforilación de una proteína puede ser específico del sitio. El estado de fosforilación de una proteína se puede comparar con una muestra de control. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se evalúa antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se evalúa después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación se evalúa antes y después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína no se fosforila. En algunas realizaciones, el aminoácido específico del sitio está fosforilado. En algunas realizaciones, el aminoácido específico del sitio no está fosforilado.

El nivel de expresión de una proteína (tal como una proliferación o un marcador de apoptosis) puede ser un nivel alto o bajo en comparación con una muestra de control. En algunas realizaciones, el nivel de la proteína en un individuo se compara con el nivel de la proteína en una muestra de control. En algunas realizaciones, el nivel de la proteína en un sujeto se compara con el nivel de la proteína en múltiples muestras de control. En algunas realizaciones, se utilizan múltiples muestras de control para generar una estadística que se utiliza para clasificar el nivel de la proteína en un individuo con PEComa. El estado de fosforilación de una proteína se puede comparar con una muestra de control. En algunas realizaciones, el nivel de expresión se evalúa antes del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, el nivel de expresión se evalúa después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. En algunas realizaciones, el nivel de expresión se evalúa antes y después del inicio de los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención.

La clasificación o clasificación del nivel de proteína (por ejemplo, alto o bajo) se puede determinar con respecto a una distribución estadística de los niveles de control. En algunas realizaciones, la clasificación o clasificación es relativa a una muestra de control obtenida del individuo. En algunas realizaciones, los niveles de la proteína se clasifican o clasifican con respecto a una distribución estadística de niveles de control. En algunas realizaciones, el nivel de la proteína se clasifica o clasifica con respecto al nivel de una muestra de control obtenida del sujeto.

Las muestras de control se pueden obtener utilizando las mismas fuentes y procedimientos que las muestras no de control. En algunas realizaciones, la muestra de control se obtiene de un individuo diferente (por ejemplo, un individuo que no tiene PEComa y/o un individuo que comparte identidad étnica, de edad y de género similar). En algunas realizaciones, cuando la muestra es una muestra de tejido tumoral, la muestra de control puede ser una muestra no cancerosa del mismo individuo. En algunas realizaciones, se utilizan múltiples muestras de control (por ejemplo, de diferentes individuos) para determinar un intervalo de niveles de biomarcadores en un tejido, órgano o población celular particular. En algunas realizaciones, la muestra de control es una célula o tejido cultivado que se ha determinado que es un control adecuado. En algunas realizaciones, el control es una célula que no expresa el biomarcador. En algunas realizaciones, un nivel normal clínicamente aceptado en una prueba estandarizada se utiliza como un nivel de control para determinar el nivel de biomarcador. En algunas realizaciones, el nivel de referencia del biomarcador en el sujeto se clasifica como alto, medio o bajo según un sistema de puntuación, tal como un sistema de puntuación basado en inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, el nivel de referencia del biomarcador en el sujeto se clasifica como una muestra baja cuando la puntuación es menor o igual que la puntuación media general.

En algunas realizaciones, el nivel de biomarcador se determina midiendo el nivel de un biomarcador en un individuo y comparándolo con un control o referencia (por ejemplo, el nivel mediano para la población de pacientes dada o el nivel de un segundo individuo). Por ejemplo, si se determina que el nivel de un biomarcador para el individuo individual está por encima del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel alto del biomarcador. Alternativamente, si se determina que el nivel de un biomarcador para el individuo individual está por debajo del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel bajo del biomarcador. En algunas realizaciones, el individuo se compara con un segundo individuo y/o una población de pacientes que responde al tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo se compara con un segundo individuo y/o una población de pacientes que no responde al tratamiento. En cualquiera de las realizaciones en esta invención, los niveles se pueden determinar midiendo el nivel de un ácido nucleico que codifica un biomarcador. Por ejemplo, si se determina que el nivel de un ARNm que codifica un biomarcador para el individuo individual está por encima del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel alto de un ARNm que codifica el biomarcador. De manera alternativa, si se determina que el nivel de ARNm que codifica el biomarcador para el individuo individual está por debajo del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel bajo de un ARNm que codifica el biomarcador.

En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador se determina obteniendo una distribución estadística de los niveles de biomarcador.

En algunas realizaciones, se utilizan procedimientos bioinformáticos para la determinación y clasificación de los niveles del biomarcador. Se han desarrollado numerosas estrategias bioinformáticas alternativas para evaluar perfiles de expresión de conjuntos de genes utilizando datos de perfiles de expresión génica. Los procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Segal, E. y col. *Nat. Genet.* 34:66-176 (2003); Segal, E. y col. *Nat. Genet.* 36:1090-1098 (2004); Barry, W. T. y col. *Bioinformatics* 21:1943-1949 (2005); Tian, L. y col. *Proc Nat'l Acad Sci USA* 102:13544-13549 (2005); Novak B A y Jain A N. *Bioinformatics* 22:233-41 (2006); Maglietta R y col. *Bioinformatics* 23:2063- 72 (2007); Bussemaker H J, *BMC Bioinformatics* 8 Suppl 6:S6 (2007).

En algunas realizaciones, el nivel de expresión de proteína se determina, por ejemplo, mediante inmunohistoquímica. Por ejemplo, los criterios para niveles bajos o altos se pueden realizar en función de la cantidad de células de tinción positivas y/o la intensidad de la tinción, por ejemplo, mediante el uso de un anticuerpo que reconoce específicamente la proteína biomarcadora. En algunas realizaciones, el nivel es bajo si menos de aproximadamente 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de las células tienen tinción positiva. En algunas realizaciones, el nivel es bajo si la tinción es 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % menos intensa que una tinción de control positivo.

En algunas realizaciones, el nivel es alto si más de alrededor de 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % o 90 %, las células tienen tinción positiva. En algunas realizaciones, el nivel es alto si la tinción es tan intensa como la tinción de control positivo. En algunas realizaciones, el nivel es alto si la tinción es 80 %, 85 % o 90 % tan intensa como la tinción de control positivo.

En algunas realizaciones, la tinción fuerte, la tinción moderada y la tinción débil son niveles calibrados de tinción, donde se establece un intervalo y la intensidad de la tinción se fija dentro del intervalo. En algunas realizaciones, la tinción fuerte es tinción por encima del percentil 75 del intervalo de intensidad, la tinción moderada es tinción del percentil 25 al 75 del intervalo de intensidad, y la tinción baja es tinción por debajo del percentil 25 del intervalo de intensidad. En algunos aspectos, un experto en la materia, y familiarizado con una técnica de tinción particular, ajusta el tamaño del recipiente y define las categorías de tinción.

En algunas realizaciones, se evalúa un biomarcador a partir de una muestra de sangre. En algunas realizaciones, un biomarcador se evalúa a partir de una muestra de ADN libre de células. En algunas realizaciones, un biomarcador se evalúa usando secuenciación de próxima generación. En algunas realizaciones, se evalúa un biomarcador a partir de una biopsia tumoral. En algunas realizaciones, un biomarcador se evalúa usando inmunohistoquímica.

También se proporcionan en esta invención procedimientos para dirigir el tratamiento de un PEComa mediante la entrega de una muestra a un laboratorio de diagnóstico para la determinación de los niveles de biomarcadores; proporcionar una muestra de control con un nivel conocido de un biomarcador; proporcionar un anticuerpo a un biomarcador; someter la muestra y la muestra de control a la unión del anticuerpo y/o detectar una cantidad relativa de unión del anticuerpo, donde el nivel de la muestra se usa para proporcionar una conclusión de que un paciente debe recibir tratamiento con cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención.

También se proporcionan en esta invención procedimientos para dirigir el tratamiento de una enfermedad, que comprenden además revisar o analizar datos relacionados con la presencia (o nivel) de un biomarcador en una muestra; y proporcionar una conclusión a un individuo, tal como un proveedor de atención médica o un administrador de atención médica, sobre la probabilidad o idoneidad del individuo para responder a un tratamiento, la conclusión se basa en la revisión o análisis de datos. En un aspecto de la divulgación la conclusión es la transmisión de los datos a través de una red.

La prueba ONCOPANEL™ se puede utilizar para examinar secuencias de ADN del exoma de genes relacionados con el cáncer y regiones intrónicas para la detección de aberraciones genéticas, incluyendo mutaciones somáticas, variaciones de número de copias y reordenamientos estructurales en el ADN de diversas fuentes de muestras (tal como una biopsia tumoral o muestra de sangre), proporcionando así una lista de candidatos de aberraciones genéticas que pueden ser aberraciones activadoras de mTOR. En algunas realizaciones, la aberración génica asociada a mTOR es una aberración genética o un nivel aberrante (tal como nivel de expresión o nivel de actividad) en un gen seleccionado de la prueba ONCOPANEL™. Véase, por ejemplo, Wagle N. y col. *Cancer discovery* 2.1 (2012): 82-93.

Una versión ejemplar de la prueba ONCOPANEL™ incluye 300 genes del cáncer y 113 intrones en 35 genes. Los 300 genes incluidos en el ejemplo de la prueba ONCOPANEL™ son: ABL1, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALOX12B, APC, AR, ARAF, ARID1A, ARID1B, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AURKA, AURKB, AXL, B2M, BAP1, BCL2, BCL2L1, BCL2L12, BCL6, BCOR, BCORL1, BLM, BMPR1 A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BUB1B, CADM2, CARD11, CBL, CBLB, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD274, CD58, CD79B, CDC73, CDH1, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CHEK2, CIITA, CREBBP, CRKL, CRLF2, CRTC1, CRTC2, CSF1R, CSF3R, CTNNB1, CUX1, CYLD, DDB2, DDR2, DEPDC5, DICER1, DIS3, DMD, DNMT3A, EED, EGFR, EP300, EPHA3, EPHA5, EPHA7, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ESR1, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EXT1, EXT2, EZH2, FAM46C, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FAS, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FKBP9, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FUS, GATA3, GATA4, GATA6, GLI1, GLI2, GLI3, GNA1 1, GNAQ, GNAS, GNB2L1, GPC3, GSTM5, H3F3A, HNFTA, HRAS, ID3, IDH1, IDH2, IGF1R, IKZF1, IKZF3, 1NSIG1, JAK2, JAK3, KCNIP1, KDM5C, KDM6A, KDM6B, KDR, KEAP1, KIT, KRAS, LINC00894, LMO1, LMO2, LMO3, MAP2K1, MAP2K4, MAP3K1, MAPK1, MCL1, MDM2, MDM4, MECOM, MEF2B, MEN1, MET, MITF, MLH1, MLL (KMT2A), MLL2 (KTM2D), MPL, MSH2, MSH6, MTOR, MUTYH, MYB, MYBL1, MYC, MYCL1 (MYCL), MYCN, MYD88, NBN, NEGR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFKBIA, NFKBIZ, NKX2-1, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NPRL2, NPRL3, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PALB2, PARK2, PAX5, PBRM1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PHF6, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3R1, PIM1, PMS1, PMS2, PNRC1, PRAME, PRDM1, PRF1, PRKAR1A, PRKCI, PRKCZ, PRKDC, PRPF40B, PRPF8, PSMD13, PTCH1, PTEN, PTK2, PTPN11, PTPRD, QKI, RAD21, RAF1, RARA, RB1, RBL2, RECQL4, REL, RET, RFWD2, RHEB, RHPN2, ROS1, RPL26, RUNX1, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SETBP1, SETD2, SF1, SF3B1, SH2B3, SLITRK6, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMC1 A, SMC3, SMO, SOCS1, SOX2, SOX9, SQSTM1, SRC, SRSF2, STAG1, STAG2, STAT3, STAT6, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, TCF3, TCF7L1, TCF7L2, TERC, TERT, TET2, TLR4, TNFATP3, TP53, TSC1, TSC2, U2AF1, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC, XPO1, ZNF217, ZNF708, ZRSR2. Las regiones intrónicas analizadas en el ejemplo de prueba ONCOPANEL™ están embalsadas en intrones específicos de ABL1, AKT3, ALK, BCL2, BCL6, BRAF, CIITA, EGFR, ERG, ETV1, EWSR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FUS, TGH, TGL, JAK2, MLL, MYC, NPM1, NTRK1, PAX5, PDGFRA, PDGFRB, PPARG, RAF1, RARA, RET, ROS1, SS18, TRA, TRB, TRG, TMPRSS2. Las aberraciones que activan mTOR (tales como aberración genética y niveles aberrantes) de cualquiera de los genes incluidos en cualquier realización o versión de la prueba ONCOPANEL™, que incluyen, pero no se limitan a los genes y regiones intrónicas enumeradas anteriormente, se contemplan en esta invención solicitud para servir como base para seleccionar un individuo para el tratamiento con las composiciones de nanopartículas inhibitoras de mTOR.

Dosificación y procedimiento de administración de las composiciones de nanopartículas

La dosis de las nanopartículas de mTOR (tal como composiciones de nanopartículas de limus) administradas a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el modo de administración y el tipo de PEComa que se está tratando. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es efectiva para dar como resultado una respuesta objetiva (tal como una respuesta parcial o una respuesta completa). En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) es suficiente para dar como resultado una respuesta completa en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) es suficiente para dar como resultado una respuesta parcial en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) administrada (por ejemplo, cuando se administra sola) es suficiente para producir una tasa de respuesta global de más de alrededor de cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 64 % entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus). Las respuestas de un individuo al tratamiento de los procedimientos descritos en esta invención se pueden determinar, por ejemplo, en función de los niveles de RECIST, cistoscopia (con o sin biopsia), biopsia, citología e imagenología por TC.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) es suficiente para producir una biopsia negativa en el individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia libre de progresión del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia general del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición (por ejemplo, cuando se administra sola) es suficiente para producir un beneficio clínico de más de alrededor de cualquiera de 50 %, 60 %, 70 % o 77 % entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus).

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir la cantidad de células cancerosas o disminuir la tasa de crecimiento de un tumor en al menos alrededor de cualquiera del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % en comparación con el tamaño del tumor correspondiente o la tasa de crecimiento del tumor en el mismo sujeto antes del tratamiento o en comparación con la actividad correspondiente en otros sujetos que no reciben el tratamiento. Se pueden usar procedimientos estándar para medir la magnitud de este efecto, como ensayos in vitro con enzimas purificadas, ensayos basados en células, modelos animales o pruebas en humanos.

En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto por encima de un nivel clínicamente aceptable de toxicidad) o está en un nivel en el que se puede controlar o tolerar un efecto secundario potencial cuando la composición se administra al individuo.

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

En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, un fármaco de limus) en la composición de nanopartículas incluyen, de modo no taxativo, al menos alrededor de cualquiera de 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m² o 1080 mg/m² de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus). En diversas realizaciones, la composición incluye menos de alrededor de cualquiera de 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m² o 30 mg/m² de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus). En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) por administración es menor que alrededor de cualquiera de 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m² o 1 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de alrededor de 1 a alrededor de 5 mg/m², de alrededor de 5 a alrededor de 10 mg/m², de alrededor de 10 a alrededor de 25 mg/m², de alrededor de 25 a alrededor de 50 mg/m², de alrededor de 50 a alrededor de 75 mg/m², de alrededor de 75 a alrededor de 100 mg/m², de alrededor de 100 a alrededor de 125 mg/m², de alrededor de 125 a alrededor de 150 mg/m², de alrededor de 150 a alrededor de 175 mg/m², de alrededor de 175 a alrededor de 200 mg/m², de alrededor de 200 a alrededor de 225 mg/m², de alrededor de 225 a alrededor de 250 mg/m², de alrededor de 250 a alrededor de 300 mg/m², de alrededor de 300 a alrededor de 350 mg/m², o de 350 a alrededor de 400 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) en la composición es de alrededor de 5 a alrededor de 300 mg/m², tal como alrededor de 100 a alrededor de 150 mg/m², alrededor de 120 mg/m², alrededor de 130 mg/m² o alrededor de 140 mg/m².

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) en la composición incluye al menos alrededor de cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg. En diversas realizaciones, la cantidad efectiva de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) en la composición incluye menos de alrededor de cualquiera de 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg o 1 mg/kg de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus).

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

En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días por una vez, dos veces, tres veces, veces de recorrido, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces y once veces. En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días por cinco veces. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) se administra durante un período de al menos diez días, donde el intervalo entre cada administración no es mayor que alrededor de dos días, y donde la dosis del inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) en cada administración es de alrededor de 0,25 mg/m² a alrededor de 250 mg/m²,

alrededor de 0,25 mg/m² a alrededor de 150 mg/m², alrededor de 0,25 mg/m² a alrededor de 75 mg/m², tal como alrededor de 0,25 mg/m² a alrededor de 25 mg/m², o alrededor de 25 mg/m² a alrededor de 50 mg/m².

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

En algunas realizaciones, la dosificación de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400 mg/m² cuando se administra en un programa de 3 semanas, o 5-250 mg/m² (tal como 80-150 mg/m², por ejemplo 100-120 mg/m²) cuando se administra en un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, sirolimus) es de alrededor de 60 a alrededor de 300 mg/m² (por ejemplo, alrededor de 260 mg/m²) en un programa de tres semanas.

En algunas realizaciones, los esquemas de dosificación ejemplares para la administración de la composición de nanopartículas (por ejemplo, composición de nanopartículas de sirolimus/albúmina) incluyen, de modo no taxativo, 100 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 100 mg/m², semanalmente, 2 de 3 semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de 4 semanas; 75 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 75 mg/m², semanalmente, 2 de 3 semanas; 75 mg/m², semanalmente, 3 de 4 semanas; 56 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 56 mg/m², semanalmente, 2 de 3 semanas; 56 mg/m², semanalmente, 3 de 4 semanas. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse a lo largo del tratamiento en función del criterio del médico que la administra.

En algunas realizaciones, el individuo se trata durante al menos aproximadamente cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez ciclos de tratamiento.

Las composiciones descritas en esta invención permiten la infusión de la composición a un individuo durante un tiempo de infusión menor que alrededor de 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de menos 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 realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos.

En algunas realizaciones, la dosis de ejemplo del inhibidor de mTOR (en algunas realizaciones un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición de nanopartículas incluye, entre otros, aproximadamente cualquiera de 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m² y 300 mg/m². Por ejemplo, la dosis de un inhibidor de mTOR en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de aproximadamente 100-400 mg/m² cuando se administra en un programa de 3 semanas, o aproximadamente 50-250 mg/m² cuando se administra en un programa semanal.

La composición de nanopartículas de mTOR (como una composición de nanopartículas de limus) se puede administrar a un individuo (como un ser humano) a través de varias vías, que incluyen, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutáneo, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. En algunas realizaciones, se puede utilizar la formulación de liberación continua sostenida de la composición. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intravenosa. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intravesicular. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intraarterial. En algunas realizaciones, la composición se administra de forma intraperitoneal.

En algunas realizaciones, cuando la composición de nanopartículas de limus se administra intravesicularmente, la dosificación de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de alrededor de 30 mg a alrededor de 400 mg en volumen de alrededor de 20 a alrededor de 150 ml, por ejemplo, retenido en la vejiga durante alrededor de 30 minutos a alrededor de 4 horas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se retiene en la vejiga durante alrededor de 30 minutos a alrededor de 4 horas, lo que incluye, por ejemplo, alrededor de 30 minutos a alrededor de 1 hora, alrededor de 1 hora a alrededor de 2 horas, alrededor de 2 horas a alrededor de 3 horas o alrededor de 3 horas a alrededor de 4 horas.

En algunas realizaciones, la dosificación de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) es de alrededor de 100 a alrededor de 400 mg, por ejemplo, alrededor de 100 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 300 mg o alrededor de 400 mg. En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg semanales, aproximadamente 200 mg semanales, aproximadamente 300 mg semanales, aproximadamente 100 mg dos veces a la semana o aproximadamente 200 mg dos veces a la semana. En algunas realizaciones, a la administración le sigue además una dosis de mantenimiento mensual (que puede ser la misma o diferente de las dosis semanales).

En algunas realizaciones, cuando la composición de nanopartículas de limus se administra por vía intravenosa, la dosificación de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de alrededor de 30 mg a alrededor de 400 mg. Las composiciones descritas en esta invención permiten la infusión de la composición a un individuo durante un tiempo de infusión que es menor que alrededor de 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición es administrable durante un período

de infusión de menos de aproximadamente 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 40 minutos.

Composiciones de nanopartículas

5 Las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden (en varias realizaciones que consisten esencialmente en) un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus). Las nanopartículas pueden comprender además una albúmina (tal como albúmina de suero humano o albúmina humana). Las nanopartículas de fármacos poco solubles en agua se han descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense N.º 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579, 7.820.788, y también en la patente estadounidense Pub. N.º 2006/0263434 y 2007/0082838; solicitud de patente PCT WO08/137148.

10 En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio de no más de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente (o menos de aproximadamente) cualquiera de 900, 800 700, 600, 500, 400, 300 200, 150, 120 y 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 150 nm (tal como no más de aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el diámetro promedio o promedio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas se pueden filtrar de forma estéril.

20 En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en esta invención tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm, que incluye, por ejemplo, no más de aproximadamente cualquiera de 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 50 % (por ejemplo, al menos alrededor de cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no mayor que alrededor de 150 nm, que incluye, por ejemplo, no mayor que alrededor de cualquiera de 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 50 % (por ejemplo, al menos cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas en la composición se encuentran dentro del intervalo de alrededor de 20 nm a alrededor de 150 nm, lo que incluye, por ejemplo, alrededor de 40 nm a alrededor de 120 nm.

30 En algunas realizaciones, la albúmina tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 5 % (que incluye, por ejemplo, al menos alrededor de cualquiera de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está reticulada (por ejemplo, reticulada a través de uno o más enlaces disulfuro).

35 En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) están asociadas (por ejemplo, recubiertas) con una albúmina (por ejemplo, albúmina humana o albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, la composición comprende un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en formas de nanopartícula y sin nanopartícula (por ejemplo, en forma de soluciones o en forma de complejos solubles de albúmina/nanopartícula), donde al menos alrededor de cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición está en forma de nanopartícula. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en las nanopartículas constituye más que alrededor de cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tal como matriz polimérica).

45 En algunas realizaciones, la composición comprende una albúmina en las partes de nanopartícula y sin nanopartícula de la composición, donde al menos alrededor de cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de la albúmina en la composición se encuentra en la parte sin nanopartícula de la composición.

50 En algunas realizaciones, la relación en peso de una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano) y un inhibidor de mTOR en la composición de nanopartículas es de alrededor de 18:1 o menos, tal como alrededor de 15:1 o menos, por ejemplo alrededor de 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano) y un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición se encuentra dentro del intervalo de cualquiera de alrededor de 1:1 a alrededor de 18:1, alrededor de 2:1 a alrededor de 15:1, alrededor de 3:1 a alrededor de 13:1, alrededor de 4:1 a alrededor de 12:1, alrededor de 5:1 a alrededor de 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de una albúmina y un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la parte de nanopartícula de la composición es de alrededor de cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 1:10, 1:15 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano) y el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición es cualquiera de los siguientes: alrededor de 1:1 a alrededor de 18:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 15:1, alrededor de 1:1 a alrededor

de 12:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 10:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 9:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 8:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 7:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 6:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 5:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 4:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 3:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 2:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1.

- 5 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende una o más de las características anteriores.

Las nanopartículas descritas en esta invención pueden estar presentes en una formulación seca (tal como una composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, soluciones opcionalmente tamponadas de aminoácidos, soluciones opcionalmente tamponadas de proteínas, soluciones

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

La albúmina de suero humano (HSA) es una proteína globular altamente soluble de Mr-65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80 % de la presión coloidal osmótica del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de HSA contiene un total de 17 puentes de disulfuro, un

- 15 tiol libre (Cys 34) y un único triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de la solución de HSA se ha indicado para la prevención y el tratamiento del choque hipovolumétrico (véase, por ejemplo, Tullis, *JAMA*, 237: 355-360, 460-463, (1977)) y Houser y col., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150: 811-816 (1980)) y junto con transfusión de intercambio en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (véase, por ejemplo, Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, como la albúmina de suero bovino.

- 20 El uso de estas albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, como los veterinarios (incluidas las mascotas domésticas y el contexto agrícola). La albúmina de suero humano (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrofóbica (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de fármacos, especialmente compuestos hidrofóbicos neutros y cargados negativamente (Goodman y col., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed, McGraw-Hill New York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsas hidrofóbicas altamente alargadas con residuos cargados de lisina y arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para las características del ligando polar (véase, por ejemplo, Fehske y col., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry y col., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio y col., *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He y col., *Nature*, 358, 209-15 (199b), and Cailer y col., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). Se ha demostrado que sirolimus y propofol se unen a HSA (véase, por ejemplo, Paal y col., *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a), Purcell y col., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer y col., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), y Garrido y col., *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*, 41, 308-12 (1994)). Además, se ha demostrado que docetaxel se une a proteínas plasmáticas humanas (véase, por ejemplo, Urien y col., *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)).

- 35 La albúmina (por ejemplo, albúmina humana o albúmina de suero humano) en la composición generalmente sirve como un vehículo para el inhibidor de mTOR, es decir, la albúmina en la composición hace que el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) se pueda suspender más fácilmente en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden una albúmina. Esto puede evitar el uso de solventes tóxicos (o tensioactivos) para solubilizar el inhibidor de mTOR y, por lo tanto, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en un individuo (tal como un ser humano). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición descrita en esta invención está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos, tales como Cremophor (o aceite de ricino polioxiethylado, incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o
- 45 "sustancialmente libre de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente cualquiera de 20 %, 15 %, 10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % o 1 % de solvente orgánico o tensioactivo. En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina humana o albúmina de suero humano. En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina recombinante.

La cantidad de una albúmina en la composición descrita en esta invención variará en función de otros componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una albúmina en una cantidad que es suficiente para estabilizar el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la albúmina se encuentra en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en un medio acuoso. Para composiciones que contienen partículas, la cantidad de albúmina también depende del tamaño y la densidad de las nanopartículas del inhibidor de mTOR.

- 60 Un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) se "estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin precipitación o sedimentación visible) durante un período de tiempo prolongado, tal como al menos alrededor de cualquiera de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para la administración a un individuo (tal como humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (tal como 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa bajo el microscopio óptico 1000 veces, aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en condiciones de ensayo acelerado, tal como a una temperatura superior a aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en una suspensión acuosa a una determinada concentración. Por ejemplo, la concentración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición es de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg/ml, lo que incluye, por ejemplo, cualquiera de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mg/ml, alrededor de 0,1 a alrededor de 20 mg/ml, alrededor de 1 a alrededor de 10 mg/ml, alrededor de 2 mg/ml a alrededor de 8 mg/ml, alrededor de 4 a alrededor de 6 mg/ml o alrededor de 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) es de al menos alrededor de cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tal como Cremophor), de modo que la composición está libre o sustancialmente libre de tensioactivo (tal como Cremophor).

En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % (p/v) (por ejemplo, aproximadamente 0,5 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v), aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 15 % (p/v), aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 30 % (p/v), aproximadamente 40 % (p/v), o aproximadamente 50 % (p/v)) de una albúmina. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p/v) de una albúmina.

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina con respecto al inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de inhibidor de mTOR se une a, o es transportado a, la célula. Si bien la relación en peso de una albúmina con respecto al inhibidor de mTOR tendrá que optimizarse para diferentes combinaciones de albúminas e inhibidor de mTOR, generalmente la relación en peso de una albúmina con respecto al inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) (p/p) es de alrededor de 0,01:1 a alrededor de 100:1, alrededor de 0,02:1 a alrededor de 50:1, alrededor de 0,05:1 a alrededor de 20:1, alrededor de 0,1:1 a alrededor de 20:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 18:1, alrededor de 2:1 a alrededor de 15:1, alrededor de 3:1 a alrededor de 12:1, alrededor de 4:1 a alrededor de 10:1, alrededor de 5:1 a alrededor de 9:1 o alrededor de 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina con respecto al inhibidor de mTOR es de aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos y 3:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano) con respecto al inhibidor de mTOR en la composición es cualquiera de los siguientes: alrededor de 1:1 a alrededor de 18:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 15:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 12:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 10:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 9:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 8:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 7:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 6:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 5:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 4:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 3:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 2:1, alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1.

En algunas realizaciones, la albúmina permite que la composición se administre a un individuo (tal como humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la albúmina (tal como albúmina de suero humano o albúmina humana) se encuentra en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) a un ser humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios" de la administración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) se refiere a la reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el inhibidor de mTOR, así como los efectos secundarios causados por los vehículos de administración (tal como solventes que hacen que los fármacos de limus sean adecuados para inyección) utilizados para administrar el inhibidor de mTOR. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de las mismas. Estos efectos secundarios, sin embargo, son meramente ejemplares y se pueden reducir otros efectos secundarios, o la combinación de efectos secundarios, asociados con fármacos de limus (como sirolimus).

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un limus, por ejemplo sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las

en la composición no es mayor que alrededor de 9:1 (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (por ejemplo, recubierto) con albúmina humana (tal como albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm), donde la relación en peso de albúmina y el sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden sirolimus estabilizado por albúmina humana (tal como albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm).

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde la relación en peso de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que alrededor de 9:1 (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm, donde la relación en peso de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que alrededor de 9:1 (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de alrededor de 150 nm, donde la relación en peso de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que alrededor de 9:1 (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) estabilizado por una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de alrededor de 150 nm, donde la relación en peso de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que alrededor de 9:1 (tal como alrededor de 9:1 o alrededor de 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención comprenden nanopartículas que comprenden sirolimus estabilizado por albúmina humana (tal como albúmina de suero humano), donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm), donde la relación en peso de albúmina y el sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Nab-sirolimus. Nab-sirolimus es una formulación de sirolimus estabilizado por la albúmina humana USP, que puede dispersarse en solución fisiológica directamente inyectable. La relación en peso de albúmina humana y sirolimus es de alrededor de 8:1 a alrededor de 9:1. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado tal como inyección de cloruro de sodio al 0.9 % o inyección de dextrosa al 5 %, Nab-sirolimus forma una suspensión coloidal estable de sirolimus. El tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la suspensión coloidal es de aproximadamente 100 nanómetros. Dado que la HSA es libremente soluble en agua, el Nab-sirolimus se puede reconstituir en un amplio intervalo de concentraciones que van desde diluido (0,1 mg/ml de sirolimus) a concentrado (20 mg/ml de sirolimus), incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml.

En la técnica se conocen procedimientos para elaborar composiciones de nanopartículas. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina de suero humano o albúmina humana) se pueden preparar en condiciones de fuerzas de cizallamiento altas (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión o similares). Estos procedimientos se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N.º 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579 y 7.820.788 y también en las patentes estadounidenses Pub. N.º. 2007/0082838, 2006/0263434 y solicitud PCT WO08/137148.

Brevemente, el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) se disuelve en un solvente orgánico, y la solución se puede agregar a una solución de albúmina. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico se puede eliminar a continuación mediante evaporación. La dispersión obtenida se puede liofilizar adicionalmente. Solventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, solventes clorados y otros solventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el solvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/etanol (por ejemplo, con una relación de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1).

inhibidor de mTOR

Los procedimientos descritos en esta invención en algunas realizaciones comprenden la administración de composiciones de nanopartículas de inhibidores de mTOR. "Inhibidor de mTOR" utilizado en esta invención se refiere a un inhibidor de mTOR. mTOR es una proteína quinasa específica de serina/treonina corriente abajo de la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) - Akt (proteína quinasa B) y un regulador clave de la supervivencia celular, proliferación, estrés y metabolismo. Se ha encontrado desregulación de la vía de mTOR en muchos carcinomas humanos y la inhibición de mTOR produjo efectos inhibidores sustanciales en la progresión tumoral. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de quinasa mTOR.

La diana mamífera de rapamicina (mTOR) (también conocida como diana mecanicista de rapamicina o proteína de unión a FK506 12-rapamicina asociada a la proteína 12-rapamicina 1 (FR AP1)) es una proteína quinasa serina/treonina atípica que está presente en dos complejos distintos, mTOR Complejo 1 (mTORC1) y mTOR Complejo 2 (mTORC2). mTORC1 se compone de mTOR, proteína asociada a regulador de mTOR (Raptor), letal para mamíferos con proteína SEC13 8 (MLST8), PRAS40 y DEPTOR (Kim y col. (2002). *Cell* 110: 163-75; Fang y col. (2001). *Science* 294 (5548): 1942-5). mTORC1 integra cuatro entradas de señales principales: nutrientes (como aminoácidos y ácido fosfatídico), factores de crecimiento (insulina), energía y estrés (como hipoxia y daño al ADN). La disponibilidad de aminoácidos se indica a mTORC1 a través de una vía que implica la señal de factores de crecimiento Rag y Ragulator (LAMTOR1-3) y señal de hormonas (por ejemplo, insulina) a mTORC1 a través de Akt, que inactiva TSC2 para impedir la inhibición de mTORC1. Alternativamente, los bajos niveles de ATP conducen a la activación dependiente de AMPK de TSC2 y la fosforilación de raptor para reducir las proteínas de señalización de mTORC1.

El mTORC1 activo tiene una cantidad de efectos biológicos posteriores que incluyen la traducción de ARNm a través de la fosforilación de dianas posteriores (4E-BP1 y p70 S6 quinasa), supresión de autofagia (Atg13, ULK1), biogénesis ribosómica y activación de la transcripción que conduce al metabolismo mitocondrial o adipogénesis. Por consiguiente, la actividad de mTORC1 promueve el crecimiento celular cuando las condiciones son favorables o procedimientos catabólicos durante el estrés o cuando las condiciones son desfavorables.

mTORC2 está compuesto por mTOR, compañero insensible a rapamicina de mTOR (Rictor), GβL y proteína quinasa activada por estrés de mamífero que interactúa con la proteína 1 (mSIN1). En contraste con mTORC1, para el cual se han definido muchas señales corriente arriba y funciones celulares (ver arriba), se sabe relativamente poco sobre la biología de mTORC2. mTORC2 regula la organización citoesquelética a través de su estimulación de fibras de estrés de F-actina, paxilina, RhoA, Rac1, Cdc42 y proteína quinasa C α (PKCα). Se había observado que la inactivación de los componentes de mTORC2 afecta la polimerización de actina y perturba la morfología celular (Jacinto y col. (2004). *Nat. Cell Biol.* 6, 1122-1128; Sarbassov y col. (2004). *Curr. Biol.* 14, 1296-1302). Esto sugiere que mTORC2 controla el citoesqueleto de actina mediante la promoción de la fosforilación de la proteína quinasa Cα (PKCα), la fosforilación de la paxilina y su reubicación en adherencias focales, y la carga de GTP de RhoA y Rac1. se ha determinado el mecanismo molecular mediante el cual mTORC2 regula estos procedimientos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de mTORC1. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de mTORC2.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un fármaco de limus, que incluye sirolimus y sus análogos. Ejemplos de fármacos de limus incluyen, de modo no taxativo, temsirolimus (CCI- 779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506). En algunas realizaciones, el fármaco de limus se selecciona de entre el grupo que consiste en temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506).

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es sirolimus. Sirolimus es un antibiótico macrólido que forma complejos con FKBP-12 e inhibe la vía de mTOR mediante la unión de mTORC1.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR se selecciona de entre el grupo que consiste en sirolimus (rapamicin), BEZ235 (NVP-BEZ235), everolimus (también conocido como RAD001, Zortress, Certican y Afinitor), AZD8055, temsirolimus (también conocido como CCI-779 y Torisel), PI-103, Ku-0063794, INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, PF-04691502, CH5132799, GDC-0980 (RG7422). Torin 1, WAY-600, WYE-125132, WYE-687, GSK2126458, PF-05212384 (PKI- 587), PP-121, OSI-027, Palomid 529, PP242, XL765, GSK1059615, WYE-354 y eforolimus (también conocido como ridaforolimus o deforolimus).

BEZ235 (NVP-BEZ235) es un derivado de imidazoquilonina que es un inhibidor catalítico de Mtorc1 (Roper J, y col. PLoS One, 2011, 6(9), e25132). Everolimus es el derivado 40-O-(2- hidroxietil) de la rapamicina y se une a la ciclofilina EKBK-12. y este complejo también mTORC1. AZD8055 es una molécula pequeña que inhibe la fosforilación de mTORC1 (p70S6K y 4E-BP1). El temsirolimus es una molécula pequeña que forma un complejo con la proteína de unión a FK506 y prohíbe la activación de mTOR cuando reside en el complejo mTORC1. PI-103 es una molécula pequeña que inhibe la activación del complejo sensible a rapamicina (mTORC1) (Knight y col. (2006) Cell. 125: 733-47). KU-0063794 es una molécula pequeña que inhibe la fosforilación de mTORC1 en Ser2448 de una manera dependiente de la dosis y dependiente del tiempo. INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, CH5132799, WYE-687, son cada uno inhibidores de molécula pequeña de mTORC1. PF-04691502 inhibe la actividad de mTORC1. GDC-0980 es una molécula pequeña biodisponible por vía oral que inhibe la quinasa PI3 de Clase I y TORC1. Torin 1 es un potente inhibidor de molécula pequeña de mTOR. WAY-600 es un inhibidor potente, competitivo de ATP y selectivo de mTOR. WYE-125132 es un inhibidor de molécula pequeña competitivo en ATP de mTORC1. GSK2126458 es un inhibidor de mTORC1. PKI-587 es un inhibidor dual altamente potente de PI3K α , mTOR asy y mTOR. PP-121 es un inhibidor multidiana de PDGFR, Hck, mTOR, VEGFR2, Src y Abl. OSI-027 es un inhibidor dual selectivo y potente de mTORC1 y mTORC2 con IC50 de 22 nM y 65 nM, respectivamente. Palomid 529 es un inhibidor de molécula pequeña de mTORC1 que carece de afinidad por ABCB1/ABCG2 y tiene una buena penetración cerebral (Lin y col. (2013) Int J Cancer DOI: 10.1002/ijc.28126 (publicado electrónicamente antes de su impresión). PP242 es un inhibidor selectivo de mTOR. XL765 es un inhibidor dual de mTOR/PI3k para mTOR, p110 α , p110 β , p110 γ y p110 δ . GSK1059615 es un inhibidor novedoso y dual de PI3K α , PI3K β , PI3K δ , PI3K γ y mTOR. WYE- 354 inhibe mTORC1 en células HEK293 (0,2 μ M-5 μ M) y en células HUVEC (10 nM-1 μ M). WYE-354 es un inhibidor potente, específico y competitivo de ATP de mTOR. Deforolimus (Ridaforolimus, AP23573, MK-8669) es un inhibidor selectivo de mTOR.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la quinasa mTOR se selecciona de entre el grupo que consiste en CC-115 y CC-223.

Otros componentes en las composiciones de nanopartículas

Las nanopartículas descritas en esta invención pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes o estabilizadores. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir ciertos componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero no se limitan a, sales biliares de ácidos biliares que consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicodeoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos que incluyen fosfolípidos a base de lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloileoilfosfatidilcolina, palmitoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyendo L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, p. ej., sulfato sódico de colesterol y similares.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (véase, por ejemplo, la patente estadounidense N^o. 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y procedimientos son meramente ejemplares y no son de ninguna manera limitantes. Las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o jugo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido adecuado y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, los excipientes que se conocen en la técnica.

Ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes.

Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir

agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados unidos o multidosis, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición liofilizada que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

En algunas realizaciones, la composición se formula para que tenga un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo, por ejemplo, intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 y de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula hasta no menos de aproximadamente 6, lo que incluye, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también se puede hacer que sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits, medicamentos, composiciones y dosificaciones unitarias.

La descripción también proporciona kits, medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitarias para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención.

Los kits de la descripción incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen fármacos de limus (o formas de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación), que comprenden además instrucciones para su uso según cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención. El kit puede comprender además una descripción de la selección de un individuo adecuado o tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son típicamente instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), las instrucciones legibles por máquina (por ejemplo, instrucciones llevadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico) también son aceptables.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), y b) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas para el tratamiento de un PEComa. En algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), y b) instrucciones para administrar (tal como administrar por vía subcutánea o intravenosa) la composición de nanopartículas y los otros agentes para el tratamiento de un PEComa. Las nanopartículas y los otros agentes pueden estar presentes en recipientes separados o en un solo recipiente. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits de la invención están en un embalaje adecuado. El embalaje adecuado incluye, entre otros, viales, botellas, frascos, empaques flexibles (por ejemplo, Mylar o bolsas de plástico) y similares. Opcionalmente, los kits pueden proporcionar componentes adicionales, como tampones e información interpretativa. Por lo tanto, la presente solicitud también proporciona artículos de fabricación, que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, frascos, envases flexibles y similares.

Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones de nanopartículas generalmente incluyen información sobre la dosificación, el cronograma de dosificación y la vía de administración para el tratamiento previsto. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes de dosis múltiples) o dosis de subunidades. Por ejemplo, se pueden proporcionar kits que contengan dosificaciones suficientes del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) tal como se describe en esta invención para proporcionar un tratamiento efectivo de un individuo durante un período prolongado, tal como cualquiera de una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias del inhibidor de mTOR (como un fármaco de limus) y composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y empaquetadas en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias de compuestos.

También se proporcionan medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitarias útiles para los procedimientos descritos en esta invención. En algunas realizaciones, se proporciona un medicamento (o composición) para su uso en el tratamiento de un PEComa, que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus) y una albúmina (tal como albúmina de suero humano).

La invención se describirá ahora con mayor detalle por referencia a los siguientes ejemplos no taxativos. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Estudio multicéntrico de fase II con pacientes que reciben tratamiento ABI-009

Los pacientes con PEComa maligno avanzado que no han sido tratados previamente con un inhibidor de mTOR se inscribieron en un estudio de fase II, de un solo brazo, abierto, estudio multiinstitucional para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de ABI-009 intravenoso (también denominado en esta invención como Nab-sirolimus o Nab-rapamicina). Si no se cumplen los criterios de inutilidad, la Etapa 2 se abrirá a la inscripción.

Se inscribirán al menos 30 pacientes en el estudio. La histología del PEComa maligno puede evaluarse localmente en cada institución para la inscripción, pero tendrá que confirmarse retrospectivamente mediante una revisión centralizada para cada paciente después de la inscripción para cumplir con los criterios preespecificados para el PEComa maligno como se describe en los criterios de inclusión. Si un paciente no cumple retrospectivamente estos criterios, se considerará un reemplazo.

Un paciente será elegible para su inclusión en este estudio solo si se cumplen todos los siguientes criterios: (i) los pacientes deben tener un diagnóstico confirmado histológicamente de PEComa maligno avanzado; (ii) los pacientes deben tener un bloqueo tumoral disponible junto con el informe de patología correspondiente (o aproximadamente 30 portaobjetos no teñidos, con un mínimo de 16 portaobjetos es obligatorio), y/o una biopsia reciente para permitir la confirmación centralizada retrospectiva de PEComa maligno y para el análisis de la vía de mTOR y el análisis de biomarcadores; (iii) los pacientes deben tener una o más lesiones diana medibles por TAC o IRM o enfermedad medible por RECIST v1.1; (iv) los pacientes no deben haber sido tratados previamente con un inhibidor de mTOR; (v) se permite el tratamiento previo (en investigación u otro), quimioterapia, radioterapia, cirugía u otros agentes terapéuticos (excepto inhibidores de mTOR), si se completan después de 5 vidas medias o ≥ 28 días antes de la inscripción, lo que sea más corto; (vi) pacientes elegibles, 18 años o mayores, con estado de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 o 1; (vii) los pacientes deben tener los siguientes niveles de química sanguínea obtenidos (≤ 14 días antes de la inscripción en el laboratorio local): (a) bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) mg/dl. (b) AST $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN si es atribuible a metástasis hepáticas), (c) creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ LSN; (viii) parámetros biológicos adecuados como lo demuestran los siguientes recuentos sanguíneos en la selección (obtenidos ≤ 14 días antes de la inscripción, laboratorio local): (a) recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, (b) recuento de plaquetas $> 100.000/mm^3$ ($100 \times 10^9/L$), (c) hemoglobina ≥ 9 g/dL; (ix) proteína en orina < 2 g proteinuria < 24 hr; (x) triglicéridos séricos < 300 mg/dL; colesterol sérico < 350 mg/dL; (xi) hombres o mujeres que no estén embarazadas y que no estén amamantando (las mujeres en edad fértil deben aceptar usar anticoncepción efectiva sin interrupción desde 28 días antes de comenzar la IP y durante el tratamiento del estudio y tener un resultado negativo en la prueba de embarazo en suero (β -hCG) en la selección y aceptar pruebas de embarazo en curso durante el curso del estudio, y después del final del tratamiento del estudio y los pacientes masculinos deben practicar abstinencia o aceptar usar un condón durante el contacto sexual con una mujer embarazada o una mujer en edad fértil mientras participa en el estudio, incluso si tiene una vasectomía exitosa); (xii) esperanza de vida > 3 meses, según lo determinado por el investigador; (xiii) capacidad de entender y voluntad de firmar y cumplir con las pruebas de laboratorio, y otros procedimientos programados.

Un paciente no será elegible para su inclusión en este estudio si se aplica cualquiera de los siguientes criterios: (i) se excluyen los pacientes con linfangioleiomatosis (LAM); (ii) metástasis conocidas del sistema nervioso central (SNC) activas no controladas o sintomáticas (un paciente con metástasis del SNC controladas y asintomáticas puede participar en este estudio. Como tal, el paciente debe haber completado cualquier tratamiento previo para metástasis en el SNC ≥ 28 días (incluida la radioterapia y/o la cirugía) antes del inicio del tratamiento en este estudio y no debe recibir terapia con corticosteroides crónica para las metástasis en el SNC); (iii) sangrado gastrointestinal activo, si es dependiente de la transfusión; (iv) se permite la anomalía tiroidea preexistente siempre que la función tiroidea se pueda controlar con medicamentos; (v) enfermedad médica o psiquiátrica grave no controlada. Los pacientes con una segunda neoplasia maligna "actualmente activa" que no sea cáncer de piel no melanoma, carcinoma in situ del cuello uterino, cáncer de próstata incidental resecado (pT2 en etapa con puntuación de Gleason ≤ 6 y PSA postoperatorio $< 0,5$ ng/ml) u otro carcinoma in situ tratado adecuadamente no son elegibles (no se considera que los pacientes tengan una neoplasia maligna "actualmente activa" si han completado la terapia y están libres de enfermedad durante ≥ 1 año); (vi) terapia dirigida al hígado dentro de los 2 meses posteriores a la inscripción (tratamiento previo con radioterapia (incluidas esferas radiomarcadas y/o CyberKnife, embolización arterial hepática (con o sin quimioterapia) o citoterapia/ablación) se permite si estas terapias no afectaron las áreas de enfermedad medible que se utilizan para este protocolo); (vii) infección reciente que requiere tratamiento antiinfeccioso sistémico que se completó ≤ 14 días antes de la inscripción (con la excepción de la infección del tracto urinario sin complicaciones o infección del tracto respiratorio superior); (viii) diabetes mellitus no controlada según lo definido por HbA1c > 8 % a pesar de la terapia adecuada, enfermedad arterial coronaria inestable o infarto de miocardio durante los 6 meses anteriores; (ix) recibir cualquier terapia antitumoral concomitante; (x) pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonitis, o hipertensión pulmonar; (xi) el uso de ciertos medicamentos y fármacos ilícitos dentro de 5 vidas medias o 28 días, lo que sea más corto antes de la primera dosis del fármaco del estudio y durante la duración del estudio no se permitirá (xii) el uso de inhibidores fuertes e inductores de CYP3A4 dentro de los 14 días anteriores a la recepción de la primera dosis de ABI-009. Además, el uso de cualquier sustrato conocido de CYP3A4 con ventana terapéutica

estrecha (como fentanilo, alfentanilo, astemizol, cisaprida, dihidroergotamina, pimozida, quinidina, terfanida) dentro de los 14 días previos a la recepción de la primera dosis de ABI-009.

Se espera que el estudio tome aproximadamente 32 meses desde el primer paciente inscrito hasta el último seguimiento del paciente, incluyendo aproximadamente 24 meses de período de inscripción, un estimado de 6 meses de tratamiento (o hasta que el tratamiento ya no se tolere) y una visita de fin de tratamiento a las 4 semanas (+/- 7 días) después del último tratamiento.

Las siguientes evaluaciones se realizarán el día 1 de cada ciclo, a menos que se especifique lo contrario: (i) examen físico; (ii) evaluación de peso; (iii) cálculo de BSA; (iv) medicación y evaluación de procedimientos concomitantes; (v) signos vitales (como temperatura, presión arterial sistólica y diastólica y pulso); (vi) estado funcional de ECOG; (vii) ECG; (viii) panel de química clínica (que incluye, pero no se limita a sodio, potasio, cloruro, glucosa, fosfatasa alcalina (ALP), AST/SGOT, ALT/SGPT, albúmina sérica); (ix) CSC, recuento diferencial y plaquetas; (x) función tiroidea; (xi) detección de hepatitis e infección por VIH (cada ciclo de número impar que comienza con C3); (xii) lípidos en ayunas (cada ciclo de número par que comienza con C2); (xiii) evaluación de eventos adversos; (xiv) evaluación farmacocinética (solo en el Ciclo 1).

Las siguientes evaluaciones se realizarán el día 8 de cada ciclo, a menos que se especifique lo contrario: (i) evaluación concomitante de medicamentos y procedimientos; (ii) signos vitales; (iii) CSC, recuento diferencial y plaquetas; (iv) función tiroidea; (v) evaluación de eventos adversos; (vi) evaluación farmacocinética (solo en el Ciclo 1 Día 8).

La respuesta tumoral se evaluará mediante TC o RM del tórax, el abdomen y la pelvis; la preparación y evaluación de la imagen seguirán las especificaciones proporcionadas en la versión 1.1 de RECIST. Se debe usar la misma modalidad (TC o RM) en la selección y durante todo el estudio.

El final del estudio (EOS) se define como la fecha de la última visita del último paciente para completar el estudio, o la fecha de recepción del último punto de datos del último paciente que se requiere para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se especifica previamente en el protocolo.

El fin del tratamiento (EOT) para un paciente se define como la fecha de la última dosis de ABI-009. La visita de fin del tratamiento para un paciente es cuando se realizan evaluaciones y procedimientos de seguridad después del último tratamiento, que debe producirse al menos 4 semanas (\pm 7 días) después de la última dosis de ABI-009.

El periodo de seguimiento es el periodo de tiempo en el estudio después de la visita de EOT. Todos los pacientes que interrumpan el estudio y no hayan retirado su consentimiento total para participar en el estudio continuarán en la fase de seguimiento para la supervivencia y el inicio de la terapia contra el cáncer. El seguimiento continuará aproximadamente cada 12 semanas (+/- 3 semanas), hasta la muerte, la retirada del consentimiento o el cierre del estudio, lo que ocurra primero. Esta evaluación se puede realizar mediante revisión de registros y/o contacto telefónico.

Se realizará un estudio PK de rapamicina con un muestreo PK limitado en todos los pacientes en este estudio de fase 2. Las muestras de sangre se obtendrán solo durante el ciclo 1, día 1 (C1D1) y se tomarán inmediatamente antes de la dosis (antes de la infusión), 0,5 horas (inmediatamente antes de la finalización de la infusión), 1 hora, 2 horas, 4 horas y 168 horas (justo antes de la dosificación en C1D8). Tener en cuenta que T = 0 se define como el inicio de la infusión, es decir, todos los tiempos de recolección de muestras son relativos al inicio de la infusión. La muestra al final de la perfusión (0,5 horas) se recoge inmediatamente antes de detener la perfusión. Si la duración de la perfusión cambia, la muestra debe recogerse inmediatamente antes de finalizar la perfusión. Se recolectarán muestras de sangre entera en tubos EDTA para la determinación de rapamicina en un laboratorio central.

Los pacientes recibirán 100 mg/m² de ABI-009 en 2 de cada 3 semanas mediante perfusión IV durante 30 minutos. Se permitirán dos niveles de reducción de dosis: 75 mg/m² y 56 mg/m². Los pacientes continuarán con la terapia hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, hasta que, en opinión del investigador, el paciente ya no se beneficie de la terapia, o a discreción del paciente.

Se evaluará a los pacientes para determinar la respuesta completa (RC), la respuesta parcial (RP), la enfermedad estable (EE) o la enfermedad progresiva (EP) mediante imágenes por TC. También se puede usar RM mejorada con contraste, siempre y cuando se use la misma modalidad durante todo el estudio. Los resultados de la exploración inicial se pueden aceptar de instituciones externas, pero deben realizarse dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento y deben incluir (según esté clínicamente indicado), TC o RM pélvica y abdominal torácica. La evaluación de la primera respuesta mediante tomografía computarizada o resonancia magnética que documenta las lesiones diana se realizará 6 semanas después del primer tratamiento y debe repetirse cada 6 semanas durante el primer año, a continuación cada 12 semanas a partir de entonces hasta la progresión de la enfermedad. Si se realiza una observación inicial de la respuesta objetiva (CR o PR), se debe realizar una exploración de confirmación a las 6 semanas después de la observación inicial.

El criterio de valoración principal, ORR, será determinado por radiólogos independientes. La revisión radiológica independiente seguirá una carta de imágenes separada.

Después de la progresión de la enfermedad, se realizará un seguimiento de la supervivencia de los pacientes cada 12 semanas, o con mayor frecuencia según sea necesario, hasta la muerte, la retirada del consentimiento o el cierre del estudio, lo que ocurra primero.

La seguridad y la tolerabilidad se monitorearán a través de informes continuos de eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento, EA de interés especial, anomalías de laboratorio e incidencia de pacientes que experimentan modificaciones de dosis, retraso/dosis no administrada, interrupciones de la dosis y/o interrupción prematura de IP debido a un EA. Todos los EA serán registrados por el investigador desde en el momento en que el paciente firme el consentimiento informado hasta 28 días después de la última dosis de IP. Los eventos adversos se clasificarán según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v4.03.

Se controlarán el examen físico, la señal vital, las evaluaciones de laboratorio (por ejemplo, química sérica, hematología) y el estado funcional de ECOG. Todos los SAE (independientemente de su relación con la IP) se seguirán hasta su resolución. Los análisis de laboratorio se realizarán según el programa del estudio.

Un análisis primario abordará todos los objetivos del estudio y se llevará a cabo cuando todos los pacientes hayan tenido la oportunidad de recibir tratamiento durante al menos 6 meses. Todos los análisis de eficacia y seguridad primarios, secundarios y exploratorios se realizarán en el momento del análisis primario, con la excepción de los biomarcadores que se pueden analizar en una fecha posterior.

El criterio de valoración principal es ORR por revisión radiológica independiente, y se define como la proporción de pacientes que logran una PR o CR confirmada por RECIST 1.1.

Este estudio está diseñado para probar si el ORR confirmado en pacientes tratados con ABI-009 es mayor que 5 % según lo determinado con el uso de la prueba binomial exacta unilateral con error de tipo 1 de 0,025. Con aproximadamente 30 pacientes, el estudio proporcionará más del 95 % de poder para rechazar la hipótesis nula de que el ORR es ≤ 5 % dada una verdadera tasa de respuesta del 30 %. Además de la prueba de hipótesis, se resumirá el número y el porcentaje de pacientes que logran la ORR y se proporcionará una confianza exacta del 95 %. Suponiendo un ORR observado del 30 %, el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % para el ORR estimado excluirá valores inferiores al 14,7 %.

El análisis de los criterios de valoración de eficacia secundarios de la SLP, tasa de SLP a los 6 meses, DOR y SG se realizará por separado para 2 subgrupos de pacientes: 1) aquellos con enfermedad metastásica; y 2) aquellos con enfermedad localmente avanzada no resecable o resecable con múltiples resecciones. Algunos de los pacientes en el subgrupo localmente avanzado pueden estar clínicamente indicados para recibir cirugía si hay suficiente encogimiento tumoral, lo que introduciría un sesgo en el análisis.

Para los pacientes con enfermedad metastásica, SLP a los 6 meses, la mediana de SLP, DOR y SG se resumirán mediante el análisis de Kaplan-Meier (KM). Se resumirán los cuartiles con 95 % de IC. Se espera que el número de pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable o resecable con múltiples resecciones sea pequeño; por lo tanto, la SLP (mediana y a los 6 meses), DOR y SG para estos pacientes se resumirán mediante estadísticas descriptivas.

Un objetivo clave del perfil molecular tumoral es identificar marcadores específicos que predigan la respuesta a ABI-009.

Se obtendrán muestras de sangre para la recolección de ADN plasmático libre de células (muestras previas y posteriores al tratamiento, obligatorias): análisis molecular del ensayo de ADN plasmático libre de células utilizando secuenciación de última generación para evaluar la prevalencia de mutaciones identificadas en la muestra tumoral primaria a lo largo del tiempo como medida de la respuesta al tratamiento.

También se completará el análisis de la mutación de la biopsia tumoral o los cambios epigenéticos. Se requieren biopsias de tejido fresco o de archivo de los tumores previos al tratamiento de los pacientes en este estudio (obligatorio). Además, se realizarán biopsias durante el tratamiento para evaluar los efectos farmacodinámicos si están disponibles. Después del último tratamiento y en el momento de la progresión, si se realiza una biopsia, se recogerá una muestra tumoral. Se deben recolectar biopsias tumorales y analizar los cambios farmacodinámicos para determinar el efecto del fármaco en las dianas en el tumor, así como para analizar potencialmente los mecanismos moleculares asociados con la resistencia adquirida. Se realizará la secuenciación del exoma utilizando la prueba ONCOPANEL™ (Departamento de Patología de BWH, certificado CLIA) de aproximadamente 300 genes para evaluar las mutaciones en todos los genes de la vía mTOR conocidos, que incluyen pero no se limitan a PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. Se llevará a cabo una evaluación de las correlaciones de la respuesta clínica a la terapia, así como una prueba de la correlación entre la biopsia y los análisis de ADN circulante. Se completará el análisis FISH (hibridación fluorescente in situ) de las translocaciones en TFE3. Estos estudios se realizarán en el laboratorio del Centro de Diagnóstico Molecular Avanzado en Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, también certificado por CLIA.

Se completará la inmunohistoquímica en marcadores de vía relevantes, que incluyen pero no se limitan a: fosfoproteínas p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1 y p-SPARC; marcadores de proliferación, tales como Ki-67; y marcadores

de apoptosis, tales como PARP o fragmentos de los mismos. Las muestras posteriores al tratamiento (progresión) se analizarán mediante secuenciación de exomas similar a la anterior, para buscar causas de resistencia, incluidas mutaciones secundarias y eventos de amplificación o eliminación genómica.

Ejemplo 2:

5 Ensayo clínico piloto de Nab-sirolimus en neoplasias malignas aberrantes de la vía mTOR

Un ensayo clínico de fase II, de un solo brazo, está diseñado para evaluar la eficacia de Nab-sirolimus (también denominado ABI-009) en un individuo con un PEComa y un estado de mutación de un gen de la vía mTOR, particularmente, individuos con un estado de mutación de un gen que conferiría sensibilidad a los inhibidores de mTOR (tal como una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco de limus y una albúmina). El estado de mutación génica se identifica a través de experimentos de secuenciación de próxima generación de individuos en el estudio clínico. Uno de los objetivos principales del estudio es evaluar la tasa de respuesta de Nab-sirolimus en individuos con un PEComa y un estado de mutación génica activadora de mTOR. Los objetivos secundarios son (1) estimar el tiempo hasta la progresión y la supervivencia general de los individuos seleccionados; y (2) estimar un perfil de eventos adversos de Nab-sirolimus en los individuos seleccionados. Además, se realiza una investigación correlativa para evaluar la tasa de un estado de mutación génica activadora de mTOR individual y evaluar la asociación entre el estado de mutación génica activadora de mTOR individual y el resultado clínico para individuos con un PEComa.

Un solo grupo de individuos están inscritos en el estudio clínico. Antes del registro, los individuos se evalúan en un laboratorio certificado por CLIA para mutaciones génicas que activan mTOR en al menos un gen asociado a mTOR que se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT1, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK 11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4 y BAP1, por ejemplo. Para el tratamiento se seleccionan individuos que tienen al menos una mutación génica que activa mTOR y que cumplen con todos los criterios de inclusión. Opcionalmente, se puede obtener una muestra de tejido incrustada en parafina de archivo (PPFE) de cada individuo. A los individuos seleccionados se les administra Nab-sirolimus por vía intravenosa en una dosificación de alrededor de 75 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, o alrededor de 100 mg/m² en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. Se infunde el Nab-sirolimus durante aproximadamente 30 minutos durante cada administración. Los individuos continúan recibiendo tratamiento con Nab-sirolimus y son monitoreados activamente hasta que ocurra la progresión de la enfermedad y/o eventos adversos inaceptables, o hasta que el individuo se niegue a recibir el tratamiento. Si se observan múltiples eventos adversos, la dosis de Nab-sirolimus *puede* interrumpirse o reducirse para permitir el manejo de toxicidades relacionadas con el fármaco. Por ejemplo, la dosis de Nab-sirolimus puede reducirse primero a 56 mg/m² IV en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, y a continuación, por segunda vez, puede reducirse a 45 mg/m² IV en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Solo se permiten dos reducciones de dosis por individuo. Los tratamientos auxiliares, como antieméticos, factores de crecimiento (G-CSF), bifosfonatos o denosumab para metástasis óseas dolorosas preexistentes, sangre y productos sanguíneos, warfarina o LMWH, y/o loperamida para la diarrea pueden ser permitidos a discreción del médico. Las personas deben regresar a la institución de consentimiento para el tratamiento y la evaluación al menos cada 28 días (o cada aproximadamente 25 a aproximadamente 31 días) durante el tratamiento. Biomarcadores (tales como secuencias y niveles de AKT1, MTOR, PIK3CA, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2 y PTEN, y el nivel de 4EBP1 y S6 fosforilados) se evalúan para cada individuo en el Día 1 del ciclo 1, el Día 1 (\pm 3 días) del ciclo 2 y el Día 1 (\pm 3 días) del Ciclo 3 y a continuación cada 2 ciclos después. Se recolecta una muestra de sangre de cada individuo para analizar el ADN circulante (por ejemplo, libre de células) antes y después de todo el curso del tratamiento.

Se recogen varias muestras biológicas de cada individuo durante el curso del estudio (por ejemplo, antes del tratamiento, durante el tratamiento y después del tratamiento), y las muestras biológicas se utilizan para evaluar el estado mutacional y el nivel de los biomarcadores relevantes. Las muestras biológicas durante el tratamiento se pueden recolectar del individuo, por ejemplo, el día 1 del ciclo 1, el día 1 (\pm 3 días) del ciclo 2 y el día 1 (\pm 3 días) del ciclo 3 y a continuación cada 2 ciclos después. Se extrae una muestra de sangre de cada individuo antes y después del tratamiento. Se prepara una muestra de ADN de plasma libre de células de cada muestra de sangre para la evaluación del ADN circulante. Las muestras de ADN de plasma libre de células se analizan utilizando procedimientos de secuenciación de próxima generación para evaluar la prevalencia de las mutaciones génicas activadoras de mTOR identificadas en la muestra tumoral primaria a lo largo del tiempo como una medida de respuesta al tratamiento. Además, se recolectan muestras de biopsia tumoral frescas o archivadas (tales como PPFE) de cada individuo antes del tratamiento, y opcionalmente durante el curso del tratamiento (*es decir*, durante el tratamiento). Las muestras de biopsia tumoral durante el tratamiento se usan para evaluar los efectos farmacodinámicos del Nab-sirolimus en los individuos. Las muestras de biopsia tumoral postratamiento se recolectan de cada individuo en el momento de la progresión de la enfermedad después de la respuesta al tratamiento para evaluar los mecanismos de resistencia, incluidas las mutaciones secundarias, las amplificaciones genómicas o los eventos de delección génica. Los experimentos de secuenciación de exomas que utilizan la prueba ONCOPANEL™ de aproximadamente 300 genes se realizan para evaluar las mutaciones en los genes de la vía mTOR, que incluyen, pero no se limitan a, PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. Además, las aberraciones que activan mTOR (tales como secuencias y niveles de biomarcadores, que incluyen, pero no se limitan a, AKT1, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4 y BAP1) y el nivel de AKT fosforilado (*es decir*, p-AKT), 4EBP1 (*es decir*, p-4EBP1) y S6K (*es decir*, p-S6K) se evalúan usando las muestras de biopsia tumoral. Los marcadores de proliferación

(como Ki-67) y los marcadores de apoptosis (como PARP) se pueden evaluar utilizando procedimientos de inmunohistoquímica. Se realiza el análisis FISH (hibridación fluorescente in situ) de las translocaciones en TFE3. Los resultados de la evaluación se utilizan para evaluar la correlación de las mutaciones del gen activador de mTOR con la respuesta clínica al tratamiento, y para probar la correlación entre las mutaciones del gen activador de mTOR identificadas en muestras de biopsia tumoral y ADN circulante.

El criterio de valoración principal de este estudio es la proporción de respuestas confirmadas. En los PEComa, una respuesta confirmada se define como una CR o PR, señalada como el estado objetivo en dos evaluaciones consecutivas con al menos 8 semanas de diferencia. La respuesta confirmada se evaluará durante todos los ciclos de tratamiento. Se calcula un intervalo de confianza binomial exacto para la proporción de respuesta confirmada verdadera. Los criterios de valoración secundarios de este estudio incluyen el tiempo de supervivencia, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y los eventos adversos. La distribución del tiempo de supervivencia y la distribución del tiempo hasta la progresión de la enfermedad se estiman utilizando el procedimiento de Kaplan-Meier. Para todos los criterios de valoración primarios y secundarios, se lleva a cabo un análisis estadístico para la población general de pacientes y dentro de cada grupo de enfermedad.

La investigación correlativa se realiza para determinar la asociación del tratamiento con la calidad de vida y un estado de mutación génica activadora de mTOR individual para el grupo general de pacientes. La calidad de vida se evalúa antes de la revisión de la respuesta al tratamiento y las discusiones sobre la salud general del paciente desde la última evaluación del tratamiento. La calidad de vida se mide utilizando el EORTC QLQ-C30, un cuestionario de 30 ítems para informes de pacientes sobre la capacidad del paciente para funcionar, los síntomas relacionados con el cáncer y su tratamiento, la salud general y la calidad de vida, y el impacto financiero percibido del cáncer y su tratamiento. Las trayectorias de puntuación de escala de la calidad de vida a lo largo del tiempo se examinan utilizando gráficos de corrientes y gráficos medios con barras de error de desviación estándar. Los cambios desde la línea de base en cada ciclo se prueban estadísticamente utilizando pruebas t pareadas, y la media de respuesta estandarizada se interpreta después de aplicar el ajuste de Midde. (2002) utilizando los límites de Cohen (1988): $<0,20$ =trivial; $0,20$ - $<0,50$ =pequeño $0,5$ - $<0,8$ =moderado; y $\geq 0,8$ =grande. Se describe la tasa de aberraciones activadoras de mTOR individuales y se investiga la asociación con la respuesta confirmada mediante una prueba exacta de Fisher. Las asociaciones con el tiempo hasta la progresión y la supervivencia general se investigan mediante pruebas de intervalo logarítmico. Los valores de p unilaterales $\leq 0,10$ se consideran estadísticamente significativos a lo largo de todo el estudio.

Las personas elegibles deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión: (a) tener confirmación histológica de un PEComa (tal como linfangioleiomiomatosis); (b) tener cáncer en etapa avanzada; (c) tener al menos una mutación génica de la vía mTOR confirmada en un laboratorio certificado por CLIA, y la mutación de la vía mTOR se selecciona de entre mutaciones genéticas en AKT1, MTOR, PIK3CA, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN (por ejemplo, delección de PTEN), TP53, FGFR4, y BAP1; (d) no tienen ninguno de los siguientes tratamientos: (1) quimioterapia dentro de las 4 semanas anteriores al tratamiento con Nab-sirolimus; (2) terapia hormonal dentro de las 4 semanas anteriores al tratamiento con Nab-sirolimus; (3) radioterapia dentro de las 4 semanas anteriores al tratamiento con Nab-sirolimus; (4) tratamiento con nitrosoureas, mitomicina o radioterapia extensa dentro de las 6 semanas anteriores al tratamiento con Nab-sirolimus; (5) agentes inmunosupresores dentro de las 3 semanas anteriores al tratamiento con Nab-sirolimus (excepto corticosteroides utilizados como antieméticos); (6) uso de terapia previa con inhibidores de la vía mTOR; (d) tener los siguientes valores de laboratorio obtenidos no más de 14 días antes del registro: (1) recuento de neutrófilos absolutos (RAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$; (2) hemoglobina $\geq 9,0 \text{ g/dL}$; (3) bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior institucional de normalidad (LSN); (4) aspartato transaminasa (AST); alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 3 \times$ LSN, o $\leq 5 \times$ LSN si el sujeto tiene compromiso tumoral en el hígado; (5) colesterol sérico $\leq 350 \text{ mg/dL}$; (6) triglicérido sérico $\leq 300 \text{ mg/dL}$; (7) creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ LSN; (e) han fallado previamente, no pueden tolerar o han rechazado otras terapias activas disponibles; (f) tienen una función de coagulación adecuada como se define por cualquiera de los siguientes criterios: (1) INR $\leq 1,5 \times$ ULN; (2) Para los sujetos que reciben warfarina o LMWH, los sujetos deben, en opinión del investigador, ser clínicamente estables sin evidencia de sangrado activo mientras reciben terapia anticoagulante.

Los criterios de exclusión son: (a) mujeres embarazadas o en lactancia, o mujeres en edad fértil, que son biológicamente capaces de concebir, o hombres que son capaces de engendrar un hijo, que no emplean dos formas de anticoncepción altamente eficaces; (b) pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonía; (c) que reciben cualquier terapia antitumoral concomitante o inhibidores de CYP3A4; (d) antecedentes de reacciones alérgicas atribuidas a compuestos de composición química o biológica similar que incluyen macrólido (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina y eritromicina) y antibióticos cetólidos; (e) cirugía mayor (por ejemplo, intratorácica, intraabdominal o intrapélvica) ≤ 4 semanas antes del registro o no recuperarse de los efectos secundarios de dicha cirugía con las excepciones de colocaciones, nefrectomía, biopsias tumorales y cirugías menores; (f) uso concurrente de cualquier otro agente anticancer o de investigación aprobado que se consideraría como un tratamiento primario para la neoplasia; (g) diabetes melitus no controlada como definida por HbA1c $> 8 \%$; a pesar de terapia adecuada; (h) enfermedad arterial coronaria inestable o infarto del miocardio en los 6 meses anteriores; e (i) hipertensión no controlada por medicación.

Ejemplo 3:

Tratamiento de un PEComa metastásico con Nab-sirolimus

Un paciente con un PEComa pulmonar (previamente tratado con radioterapia adyuvante y a continuación resección quirúrgica del PEComa pulmonar unos 5 meses antes) presentó una nueva lesión metastásica sospechosa en la TC. El nuevo ganglio linfático precarinal (mediastínico) tenía aproximadamente 1,5 cm de diámetro. Dado que el tamaño de la nueva lesión estaba en el límite con respecto a los criterios de entrada para el PEC001 (RECIST, que requiere una enfermedad medible), el paciente fue sometido a otra tomografía computarizada aproximadamente 1 mes después. En ese momento la lesión era medible y el paciente también tenía una nueva lesión pleural de > 2cm. Dada la presencia de una nueva lesión desde la última TC, el PEComa metastásico se consideró como un tumor agresivo que estaba progresando rápidamente. El paciente fue consentido para el estudio PEC001 y el tratamiento con Nab-sirolimus (también referido como ABI-009) iniciado a una dosis de 100 mg/m² administrado por infusión IV durante 30 minutos y repetido en un programa de 2 de 3 semanas. La siguiente tomografía computarizada de seguimiento se programó después de 6 semanas según el protocolo clínico PEC001. Durante ese período, el paciente recibió Nab-sirolimus según el protocolo, toleró bien el fármaco y no informó eventos adversos significativos. En el seguimiento de la TC a las 6 semanas, las lesiones no mostraron cambios con respecto a la exploración anterior y se consideró que la enfermedad se mantenía estable mediante el tratamiento con Nab-sirolimus. El tratamiento y el seguimiento adicionales continúan según el protocolo y el paciente continúa tolerando el tratamiento sin eventos adversos significativos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para su uso en un procedimiento para tratar un tumor maligno de células epitelioides perivasculares (PEComa) en un individuo, donde el procedimiento comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa.
2. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, donde la enfermedad es cáncer.
3. La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, donde el PEComa maligno se selecciona de entre el grupo que consiste en un tumor de 'azúcar' de células claras pulmonares y un PEComa no especificado de otro modo (PEComa-NOS).
4. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el PEComa maligno es localmente avanzado o metastásico.
5. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el PEComa maligno es recurrente.
6. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la cantidad efectiva de sirolimus en la composición de nanopartículas es de 10 mg/m² a 100 mg/m²; preferentemente donde la cantidad efectiva de sirolimus en la composición de nanopartículas es de 75 mg/m² o 100 mg/m².
7. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el procedimiento comprende administrar la composición de nanopartículas semanalmente; preferentemente donde el procedimiento comprende administrar la composición de nanopartículas 2 de cada 3 semanas.
8. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de 150 nm; preferentemente donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de 120 nm.
9. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el sirolimus se asocia con la albúmina.
10. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la relación en peso de albúmina y sirolimus en la composición de nanopartículas es de 1:1 a 9:1, preferentemente 9:1.
11. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la albúmina es albúmina humana; preferentemente donde la albúmina es albúmina de suero humano.
12. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el procedimiento comprende además seleccionar al individuo para el tratamiento en función de un nivel de un marcador melanocítico y un marcador de músculo liso; preferentemente donde el nivel del marcador melanocítico y el marcador de músculo liso se determina mediante inmunohistoquímica.
13. La composición para uso según la reivindicación 12, donde el marcador melanocítico se selecciona de entre el grupo que consiste en HMB45, MelanA y factor de transcripción de microftalmía; y/odonde el marcador de músculo liso se selecciona de entre el grupo que consiste en actina de músculo liso, actina de músculo pan, h-caldesmon y calponina.
14. La composición para uso según la reivindicación 12 o 13, donde el individuo tiene un alto nivel del marcador melanocítico y el marcador de músculo liso.
15. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el procedimiento comprende además seleccionar al individuo para el tratamiento en función del estado de mutación de un gen que se selecciona de entre el grupo que consiste en TSC1, TSC2, TFE3, RHEB, MTOR, AKT, PIK3CA, y PTEN; preferentemente donde el estado de mutación del gen se determina mediante secuenciación génica.
16. La composición para uso según la reivindicación 15, donde el individuo se selecciona para el tratamiento si el individuo tiene una mutación en el gen.
17. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde el procedimiento comprende además seleccionar al individuo para el tratamiento en función del estado de fosforilación de una proteína que se selecciona de entre el grupo que consiste en AKT, S6, S6K, y 4EBP1.
18. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el procedimiento comprende además seleccionar al individuo para el tratamiento en función de un nivel de un marcador de proliferación y/o un marcador de apoptosis; preferentemente donde el nivel del marcador de proliferación y el marcador de apoptosis se determina mediante inmunohistoquímica.

19. La composición para uso de la reivindicación 18, donde el marcador de proliferación es Ki-67; y/o donde el marcador de apoptosis es PARP o un fragmento del mismo.

20. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde el individuo no se trató previamente con un inhibidor de mTOR; y/o donde el individuo se trató previamente con quimioterapia, radiación o cirugía.

5