



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718528-6 A2



* B R P I 0 7 1 8 5 2 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 06/11/2007
(43) Data da Publicação: 19/11/2013
(RPI 2237)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/337
A61K 39/395
A61K 45/06
A61P 35/04
A61P 35/00

(54) Título: NANOPARTÍCULAS DE PACLITAXEL E ALBUMINA EM COMBINAÇÃO COM BEVACIZUMABE CONTRA CÂNCER

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 06/11/2006 US 11/594,417

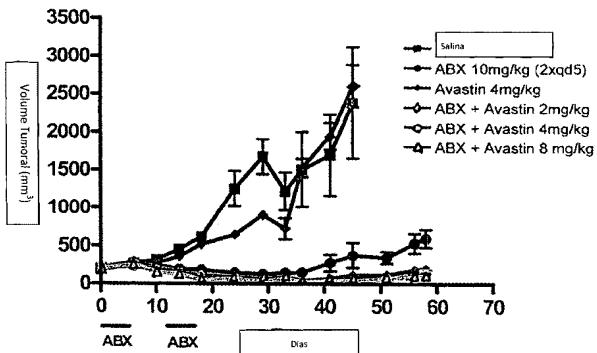
(73) Titular(es): Abraxis Bioscience, LLC

(72) Inventor(es): Neil P. Desai, Patrick Soon-Shiong

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007023446 de 06/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/057562de 15/05/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "NANOPARTÍCULAS DE PACLITAXEL E ALBUMINA EM COMBINAÇÃO COM BEVACIZUMAB CONTRA CÂNCER".

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se a métodos e composições para o tratamento de doenças proliferativas compreendendo a administração de uma combinação de um taxano e pelo menos um outro e outros agentes terapêuticos, bem como outras modalidades de tratamento úteis no tratamento de doenças proliferativas. Em particular, a invenção relaciona-se ao uso de
10 nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®) em combinação com outros agentes quimioterápicos ou radiação, que podem ser usadas para o tratamento de câncer.

ANTECEDENTES

A falha de um número significativo de tumores em responder a
15 terapia com fármaco e/ou radiação é um sério problema no tratamento de câncer. De fato, isto é uma das razões principais porque muitas das formas mais prevalentes de câncer humano ainda resistem à intervenção quimioterápica eficaz, apesar de certos avanços no campo da quimioterapia.

Câncer hoje é tratado principalmente com uma ou uma combinação de três tipos de terapias: cirurgia, radiação e quimioterapia. Cirurgia é uma abordagem tradicional na qual todo ou parte de um tumor é removido do corpo. A cirurgia geralmente somente é eficaz para tratamento dos estágios iniciais de câncer. Enquanto a cirurgia é às vezes eficaz na remoção de tumores localizados em certos sítios, por exemplo, na mama, cólon, e pele,
20 não pode ser usada no tratamento de tumores localizados em outras áreas, inacessíveis para cirurgiões, nem no tratamento de condições neoplásicas disseminadas, tais como leucemia. Para mais de 50% dos indivíduos com câncer, no tempo em que são diagnosticados não são mais candidatos ao tratamento cirúrgico eficaz. Procedimentos cirúrgicos podem aumentar metástases tumorais através da circulação sanguínea durante a cirurgia. A maioria dos indivíduos com câncer não morre do câncer no momento de diagnóstico ou cirurgia, mas morre da metástase e da recorrência do câncer.
25
30

Outras terapias são também muitas vezes ineficazes. A terapia de radiação é somente eficaz para indivíduos que apresentam doença clinicamente localizada em estágios iniciais e médios do câncer, e não é eficaz para as últimas etapas do câncer com metástase. A radiação é geralmente aplicada em uma área definida do corpo do indivíduo que contém o tecido proliferativo anormal, para maximizar a dose absorvida pelo tecido anormal e minimizar a dose absorvida pelo tecido normal próximo. Entretanto, é difícil (se não impossível) administrar seletivamente a radiação terapêutica ao tecido anormal. Assim, o tecido normal próximo ao tecido anormal também é exposto a doses potencialmente prejudiciais da radiação em todas as partes do curso do tratamento. Há também alguns tratamentos que necessitam a exposição do corpo inteiro do indivíduo à radiação, em um procedimento chamado "irradiação de corpo inteiro", ou "TBI". A eficácia de técnicas radioterapêuticas na destruição de células proliferativas anormais, por isso, é equilibrada por efeitos citotóxicos associados sobre células normais próximas. Por causa disto, as técnicas de radioterapia têm um índice terapêutico inherentemente reduzido que resulta no tratamento inadequado da maioria dos tumores. Mesmo as melhores técnicas radioterapêuticas podem resultar em redução tumoral incompleta, recorrência tumoral, aumento na carga tumoral, e indução de tumores resistentes à radiação.

A quimioterapia implica a perturbação da replicação celular ou metabolismo celular. A quimioterapia pode ser eficaz, mas há efeitos colaterais severos, por exemplo, vômito, células sanguíneas brancas (WBC) baixas, perda de cabelo, perda de peso e outros efeitos tóxicos. Por causa dos efeitos colaterais extremamente tóxicos, muitos indivíduos com câncer não podem terminar com sucesso um regime de quimioterapia completo. Os efeitos colaterais induzidos pela quimioterapia impactam significativamente a qualidade de vida do indivíduo e podem influenciar dramaticamente na adaptação do indivíduo com o tratamento. Adicionalmente, efeitos colaterais adversos associados com agentes quimioterápicos são geralmente a principal toxicidade limitante de dose (DLT) na administração destes fármacos. Por exemplo, mucosite é uma das principais toxicidades limitantes de dose de

vários agentes anticâncer, incluindo os agentes citotóxicos antimetabolitos 5-FU, metotrexato, e antibióticos antitumorais, tais como doxorrubicina. Muitos destes efeitos colaterais induzidos pela quimioterapia, se severos, podem levar à hospitalização, ou requerem tratamento com analgésicos para o tratamento da dor. Alguns indivíduos com câncer morrem na quimioterapia devido à baixa tolerância à quimioterapia. Os efeitos colaterais extremos de fármacos anticâncer são causados pela baixa especificidade pelo alvo de tais fármacos. Os fármacos circulam pela maioria dos órgãos normais de indivíduos bem como nos alvos tumorais pretendidos. A baixa especificidade pelo alvo que causa efeitos colaterais também reduz a eficácia da quimioterapia porque somente uma fração dos fármacos é corretamente direcionada. A eficácia da quimioterapia é, além disso, reduzida pela baixa retenção dos fármacos anticâncer dentro dos tumores alvo.

Devido à gravidade e a extensão da neoplasia, tumor e câncer, há uma grande necessidade de tratamentos eficazes para tais doenças ou desordens que superem as deficiências da cirurgia, quimioterapia, e do tratamento por radiação.

Problemas de Agentes Quimioterápicos

O problema de resistência ao fármaco é uma razão da importância adicional da quimioterapia de combinação, como a terapia tanto tem que evitar a emergência de células resistentes como matar células pré-existentes que são já resistentes ao fármaco.

Resistência ao fármaco é o nome dado à circunstância onde uma doença não responde a um fármaco ou fármacos de tratamento. Resistência ao fármaco pode ser intrínseca, que significa que a doença nunca foi responsiva ao fármaco ou fármacos, ou pode ser adquirida, que significa que a doença deixa de responder a um fármaco ou fármacos a que a doença foi anteriormente responsiva. Resistência a múltiplos fármacos (MDR) é um tipo específico de resistência ao fármaco que é caracterizada pela resistência cruzada de uma doença a mais de um fármaco funcionalmente e/ou estruturalmente não relacionada. Resistência a múltiplos fármacos no campo de câncer é discutida em maiores detalhes em "Detoxification Mechanisms and

Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs," por Kuzmich e Tew, particularmente a seção VII "The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)," Medical Research Reviews, Vol. 11, Nº 2, 185-217, (Seção VII está nas pp. 208 a 213) (1991); e em "Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy," por Georges, Sharom e Ling, Advances in Pharmacology, Vol. 21, 185-220 (1990).

Uma forma de resistência a múltiplos fármacos (MDR) é mediada por uma bomba de efluxo dependente de energia ligada à membrana de 170 a 180 kD indicada como glicoproteína-P (P-gp). Foi mostrado que a glicoproteína-P desempenha um papel principal na resistência intrínseca e adquirida de inúmeros tumores humanos contra fármacos de produtos naturais hidrofóbicos. Fármacos que atuam como substratos e são consequentemente detoxificados pela P-gp incluem os alcaloides da vinca (vincristina e vimbastina), antraciclinas (Adriamicina) e epipodofilotoxinas (etoposídeo). Entretanto quanto P-gp associada à MDR é um determinante principal na resistência celular tumoral a agentes quimioterápicos, está claro que o fenômeno de MDR é multifatorial e engloba diversos mecanismos diferentes.

Uma complicação principal da quimioterapia de câncer e da quimioterapia antiviral é o dano a células da medula óssea ou supressão de sua função. Especificamente, a quimioterapia danifica ou destrói as células precursoras hematopoiéticas, principalmente encontradas na medula óssea e no baço, prejudicando a produção de novas células sanguíneas (granulócitos, linfócitos, eritrócitos, monócitos, plaquetas, etc.). O tratamento de indivíduos com câncer com 5-fluorouracil, por exemplo, reduz o número de leucócitos (linfócitos e/ou granulócitos), e pode resultar na suscetibilidade aumentada dos indivíduos à infecção. Muitos indivíduos com câncer morrem de infecção ou outras consequências da falência hematopoiética subsequente à quimioterapia. Agentes quimioterápicos também podem terminar em formação subnormal de plaquetas que produz uma propensão em direção à hemorragia. Inibição da produção eritrocítica pode resultar em anemia. Para alguns indivíduos com câncer, o risco de dano ao sistema hematopoiético ou outros tecidos importantes frequentemente limita a oportunidade para o es-

calamento da dose de quimioterapia dos agentes quimioterápicos, alta o suficiente para fornecer boa eficácia antitumoral ou antiviral. Ciclos de dose repetidos ou altos de quimioterapia podem ser responsáveis pela depleção severa de células-tronco que leva a sequelas hematopoiéticas sérias a longo prazo e exaustão da medula.

Prevenção, ou proteção de efeitos colaterais da quimioterapia seria um grande benefício para indivíduos com câncer. Para efeitos colaterais com risco de morte, esforços concentraram-se na alteração da dose e dos períodos de duração do agente quimioterápico para redução dos efeitos colaterais. Outras opções estão se tornando disponíveis, tais como o uso do fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), granulócito-macrófago-CSF (GM-CSF), fator de crescimento epidérmico (EGF), interleucina 11, eritropoietina, trombopoietina, fator de crescimento e desenvolvimento de megacariócito e, pixiquinas, fator de células-tronco, FLT-ligante, bem como interleucinas 1, 3, 6, e 7, para aumentar o número de células normais em vários tecidos antes do início da quimioterapia (Vide Jimenez and Yunis, *Cancer Research* 52:413-415; 1992). Os mecanismos da proteção por estes fatores, enquanto não totalmente entendidos, associam-se mais provavelmente com um aumento no número de células-alvo críticas normais antes do tratamento com agentes citotóxicos, e não com a sobrevida aumentada de células após a quimioterapia.

Alvo Quimioterapêutico para Tratamento Tumoral

Tanto o crescimento como a metástase de tumores sólidos são dependentes da angiogênese (Folkman, *J. Cancer Res.*, 46, 467-73 (1986); Folkman, *J. Nat. Cancer Inst.*, 82, 4-6 (1989); Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," Chapter 10, pp. 206-32, in *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds. (W. B. Saunders, 1995)). Foi mostrado, por exemplo, que os tumores que aumentam mais do que 2 mm de diâmetro devem obter a sua própria provisão de sangue e fazer assim induzindo o crescimento de novos vasos sanguíneos capilares. Após estes novos vasos sanguíneos serem introduzidos no tumor, fornecem nutrientes e fatores de crescimento essenciais para o crescimento tumoral bem como um meio para introdução

de células tumorais na circulação e metastatizar sítios distantes, tais como fígado, pulmão ou osso (Weidner, New Eng. J. Med., 324(1), 1-8 (1991)). Quando usados como fármacos em animais que carregam o tumor, inibidores naturais de angiogênese podem prevenir o crescimento de pequenos tumores (O'Reilly et al., O'Reilly et al., Cell, 79, 315-28 (1994)). De fato, em alguns protocolos, a aplicação de tais inibidores leva a regressão tumoral e dormência mesmo após a cessação do tratamento (O'Reilly et al., Cell, 88, 277-85 (1997)). Além disso, o fornecimento de inibidores de angiogênese a certos tumores pode aumentar a sua resposta a outros regimes terapêuticos (por exemplo, quimioterapia) (vide, por exemplo, Teischer et al., Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)).

As tirosina quinases proteicas catalisam a fosforilação de resíduos tirosila específicos em várias proteínas envolvidas na regulação do crescimento e diferenciação celular (A. F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S. A. Courtneidge, Dev. Suppl., 1993, 57-64; J. A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R. F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A. C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401). Protein tyrosine kinases can be broadly classified as receptor (e.g. EGFr, c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr). As tirosina quinases proteicas podem ser largamente classificadas como quinases receptoras (por exemplo EGFr, c-erbB-2, c-met, tie 2, PDGFr, FGFr) ou não-receptoras (por exemplo c-src, Ick, Zap70). Foi mostrado que a ativação imprópria ou descontrolada de muitas destas quinases, isto é atividade aberrante da proteína tirosino quinase, por exemplo, através da superexpressão ou mutação, resulta no crescimento celular descontrolado. Por exemplo, a atividade do receptor de fator de crescimento epidérmico elevado (EGFR) foi envolvida em cânceres de pulmão de células não-pequenas, bexiga e cabeça e pescoço, e atividade aumentada de c-erbB-2 nos cânceres de mama, ovarianos, gástricos e pancreáticos. Assim, a inibição das proteínas tirosina quinases deve ser útil como um tratamento para tumores, tais como os delineados acima.

Fatores de crescimento são substâncias que induzem a proliferação celular, tipicamente se ligando a receptores específicos nas superfí-

cies celulares. Fator de crescimento epidérmico (EGF) induz a proliferação de várias células *in vivo*, e é necessário para o crescimento da maioria das células cultivadas. O receptor de EGF é uma glicoproteína transmembrana de 170 a 180 kD, que é detectável em uma ampla variedade de tipos celulares. O domínio N-terminal extracelular do receptor é altamente glicosilado e se liga a anticorpos EGF que seletivamente se ligam a EGFR. Agentes que competitivamente se ligam a EGFR foram usados para tratamento de certos tipos de câncer, uma vez que muitos tumores de origem mesodérmica e ectodérmica superexpressam o receptor de EGF. Por exemplo, foi mostrado que o receptor de EGF está superexpresso em muitos gliomas, carcinomas epidermoides, carcinomas de mama, melanomas, carcinomas invasivos de bexiga e cânceres de esôfago. Tentativas de explorar o sistema EGFR da terapia antitumoral implicavam geralmente no uso de anticorpos monoclonais contra EGFR. Além disso, estudos com tumores mamários humanos primários mostraram uma correlação entre a alta expressão de EGFR e a presença de metástases, velocidades mais altas de proliferação, e sobrevida do indivíduo mais curta.

Herlyn et al., em Patente U.S. 5.470.571, descrevem o uso do anticorpo monoclonal 425 radiomarcado para tratamento de gliomas que expressam EGFR. Herlyn et al. relataram que os anticorpos anti-EGFR podem estimular ou inibir o crescimento e a proliferação de células cancerígenas. Outros anticorpos monoclonais que têm especificidade por EGFR, sozinhas ou conjugados a um composto citotóxico, foram relatados como sendo eficazes para tratamento de certos tipos de câncer. Bendig et al, em Patente U.S. 5.558.864, descreveram anticorpo monoclonal anti-EGFR terapêutico para se ligar competitivamente a EGFR. Heimbrook et al., em Patente U.S. 5.690.928, descrevem o uso de EGF fusionado a uma endotoxina derivada de espécies de *Pseudomonas* para tratamento de câncer de bexiga. Brown et al., em Patente U.S. 5.859.018, descrevem um método para tratamento de doenças caracterizadas pela hiperproliferação celular mediada por, entre outras coisas, EGF.

As pessoas diagnosticadas tendo câncer são frequentemente tratadas com agentes quimioterápicos únicos ou múltiplos para matar células de câncer no sítio do tumor primário ou em sítios distantes aonde câncer foi metastatizado. O tratamento quimioterápico é fornecido tipicamente em uma 5 única ou em várias doses amplas ou tempos variáveis acima de semanas a meses. Entretanto, os ciclos de dose repetidos ou altos de quimioterapia podem ser responsáveis por toxicidade aumentada e efeitos colaterais severos.

Novos estudos sugerem que a quimioterapia metronômica, a dose baixa e administração frequente de agentes citotóxicos sem prolongados intervalos sem fármaco, visando células endoteliais ativadas na vasculatura tumoral. Diversos estudos pré-clínicos demonstraram eficácia antitumoral superior, efeitos antiangiogênicos potentes, e redução na toxicidade e efeitos colaterais (por exemplo, mielossupressão) de regimes metronômicos em comparação com a dose tolerada máxima (MTD) equivalente (Bocci, et 10 al., Cancer Res, 62:6938-6943, (2002); Bocci, et al., PNAS, vol, 100 (22):12917-12922, (2003); e Bertolini, et al., Cancer Res, 63 (15):4342-4346, 15 (2003)). Permanece pouco nítido se todos os fármacos quimioterápicos exercem efeitos similares ou se alguns são melhor ajustados para tais regimes do que outros. No entanto, a quimioterapia metronômica parece ser eficaz na superação de algumas das principais deficiências associadas com a 20 quimioterapia.

Agentes Quimioterápicos

Paclitaxel foi mostrado tendo efeitos antineoplásicos e anticâncer significantes em câncer de ovário refratário ao fármaco e mostrou atividade antitumoral excelente em uma ampla variedade de modelos tumorais, e também inibe a angiogênese quando usado em doses muito baixas (Grant et al., Int. J. Cancer, 2003). A baixa solubilidade em água de paclitaxel, entretanto, apresenta um problema para administração humana. De fato, a entrega de fármacos que são inherentemente insolúveis ou fracamente solúveis 25 em um meio aquoso pode ser seriamente prejudicada se a entrega oral não for eficaz. Consequentemente, as formulações de paclitaxel atualmente usadas (por exemplo, Taxol[®]) necessitam de um Cremophor[®] que solubilize o 30

- fármaco. A presença de Cremophor® nesta formulação foi ligada a reações de hipersensibilidade severa em animais (Lorenz et al., *Agents Actions* 7:63-67 (1987)) e humanos (Weiss et al., *J. Clin. Oncol.* 8:1263-68 (1990)) e consequentemente necessita de pré-medicação de indivíduos com corticosteroides (dexametasona) e anti-histamínicos. Também foi relatado que as concentrações clinicamente relevantes do veículo da formulação Cremophor® EL em Taxol® anulam a atividade antiangiogênica do paclitaxel, sugerindo que este agente ou outros fármacos anticâncer formuladas em Cremophor EL possam necessitar ser usados em doses muito mais altas do que esperado para realizar a quimioterapia metronômica eficaz (Ng et al., *Cancer Res.*, 64:821-824 (2004)). Como tal, a vantagem da falta de efeitos colaterais indesejáveis associados com regimes de baixas doses de paclitaxel contra a quimioterapia convencional MTD pode ser comprometida. Vide também Publicação de Patente U.S. Nº 2004/0143004; WO 00/64437.
- 15 **Abraxano® é uma nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina livre de Cremophor® EL.**

Modelos pré-clínicos mostraram a melhora significante na segurança e na eficácia de Abraxano® comparado com Taxol® (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004) e em indivíduos com câncer de mama metastático (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract #1 122, Dec. 2003). Isto é possivelmente devido à ausência de tensoativos em Abraxano® (por exemplo, Cremophor® ou Tween® 80, usados em Taxol® e Taxotere®, respectivamente) e/ou à utilização preferencial de um mecanismo de transporte baseado na albumina que utiliza gp60/caveolae em células endoteliais microvasculares (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004). Além disso, foi mostrado que tanto Cremophor® quanto Tween® 80 inibem fortemente a ligação de paclitaxel à albumina, possivelmente afetando o transporte baseado em albumina (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

30 IDN5109 (Orataxel) é um novo taxano, atualmente na fase II, selecionado por sua falta de resistência cruzada em linhagens celulares tumorais que expressam fenótipo resistente a múltiplos fármacos (MDR/Pgp) e inibição da glicoproteína-P (Pgp) (Minderman; *Cancer Chemother. Pharma-*

col. 2004; 53:363-9). Devido a sua hidrofobicidade, IDN5109 é atualmente formulado no tensoativo Tween 80 (o mesmo veículo que Taxotere®). A remoção de tensoativos das formulações de taxano, por exemplo, no caso da nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina (Abraxano®) mostrou melhorias na segurança e eficácia acima do seu equivalente que contém tensoativo (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract #1122, Dec. 2003). Tween® 80 também inibiu fortemente a ligação do taxano, paclitaxel, à albumina, possivelmente comprometendo o transporte do fármaco baseado em albumina através do receptor gp60 nas células endoteliais de microvasos (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

A atividade antitumoral da colchicina, que é o alcaloide principal do açafrão de outono, *Colchicum autumnale*, e do lírio glorioso africano, *Gloriosa superba*, foi primeiro relatada no início do século 20. A elucidação da sua estrutura foi finalmente concluída a partir de estudos de raio X e diversas sínteses totais (vide Shiau et al., J Pharm. Sci. 1978, 67 (3) 394-397). Acredita-se que Colchicina seja um veneno mitótico, em particular em células tímicas, intestinais, e hematopoiéticas, que atua como um veneno de fuso e bloqueia a cinese. Acredita-se que o seu efeito sobre o fuso mitótico representa um caso especial dos seus efeitos sobre vários sistemas organizados, lábeis, fibrilares relacionados com estrutura e movimento.

Dímero de tiocolchicina IDN5404 foi selecionado por sua atividade na sublinhagem ovariana humana resistente à cisplatina e topotecano A2780-CE1 e A2780-TOP. Este efeito foi relacionado a mecanismos duais de ação, isto é, efeito inibitório da atividade dos microtúbulos como nos alcaloides da Vinca e de uma topoisomerase I diferente a partir de camptotecina (Raspaglio, *Biochemical Pharmacology* 69:113-121 (2005)).

Foi encontrado que as composições de nanopartículas de um taxano (tais como paclitaxel ligada à albumina (Abraxano®)) têm toxicidade significativamente mais baixa do que outros taxanos como Taxol® e Taxotere® com resultados significativamente melhores tanto em segurança como em eficácia.

Foi encontrado que a quimioterapia de combinação, por exem-

plo, a combinação de um ou mais agentes quimioterápicos ou outros modos de tratamento, por exemplo, a combinação, por exemplo, de quimioterapia com radiação ou cirurgia e quimioterapia, é mais bem sucedida do que um único agente quimioterápico ou modos individuais de tratamento, respectivamente.

Outras referências incluem Publicação U.S. Nº 2006/0013819; Publicação U.S. Nº 2006/0003931; WO05/117986; WO05/117978; e WO05/000900.

Tratamentos mais eficazes de doenças proliferativas, especialmente câncer, são necessários.

As descrições de todas as publicações, patentes, pedidos de patentes e pedidos de patentes publicados mencionados neste pedido são por meio disso incorporadas neste pedido por referência em sua totalidade. Em países onde isto é apropriado, este pedido de patente incorpora por referência qualquer pedido de patente ao qual este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos para o tratamento de doenças proliferativas, tais como câncer. A invenção fornece métodos de terapia de combinação para tratamento de doenças proliferativas (tais como câncer), compreendendo a) uma primeira terapia compreendendo administração em um indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tais como paclitaxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina) e b) uma segunda terapia, tal como quimioterapia, terapia de radiação, cirurgia, ou combinação das mesmas. Em outro aspecto, são fornecidos métodos para administração em um indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tais como paclitaxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina) com base em um regime de dosagem metronômico.

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de a)uma quantidade eficaz de uma

composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico. Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa

5 (tal como câncer) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de a)uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico. Em algumas variações, o agente quimioterápico é qualquer um de (e em algu-

10 mas variações selecionadas do grupo composto de) antimetabólitos (incluindo análogos nucleosídeos), agentes baseados em platina, agentes alquilantes, inibidores de tirosina quinase, antibióticos antraciclina, alcaloides da vinca, inibidores de proteassomo, macrolídeos e inibidores de topoisomerase. Em algumas variações, o agente quimioterápico é um agente baseado em

15 platina, tal como carboplatina.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer, por exemplo, câncer de mama) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (tal como paclitaxel) e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por exemplo, Avastin[®]). Em algumas variações, é fornecido um método para inibição da metástase tumoral (tal como metástase de câncer de mama) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a)

20 uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (tal como paclitaxel) e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por exemplo, Avastin[®]). Em algumas variações, as quantidades eficazes da composição de nanopartículas e o anticorpo anti-VEGF inibem siner-

25 gicamente a proliferação celular ou a metástase.

Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproxi-

madamente 350 mg/m^2 e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg . Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m^2 a aproximadamente 150 mg/m^2 e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg . Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição de nanopartículas é aproximadamente 100 mg/m^2 . Em algumas variações, o taxano na composição de nanopartículas é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 170 mg/m^2 a aproximadamente 200 mg/m^2 e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg . Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m^2 a aproximadamente 350 mg/m^2 e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg . Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição de nanopartículas é aproximadamente 260 mg/m^2 . Em algumas variações, o taxano na composição de nanopartículas é administrado a cada três semanas. Em algumas variações de quaisquer dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 2 mg/kg , aproximadamente 4 mg/kg , aproximadamente 6 mg/kg , ou aproximadamente 8 mg/kg . Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada duas semanas ou a cada três semanas. Em algumas variações das administrações e/ou dosagens acima mencionadas, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações das administrações e/ou dosagens acima mencionadas, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (Avastin[®]). Em algumas variações das administrações e/ou dosagens acima mencionadas, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (A-

vastin®).

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer, por exemplo, câncer de mama) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo taxano, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por exemplo, Avastin®), em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, é fornecido um método para inibição da metástase tumoral (tal como metástase de câncer de mama) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo taxano, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por exemplo, Avastin®), em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo* é a indução de VEGF mediada por taxano-A. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, a composição compreendendo um taxano é uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora. Em algumas variações, nanopartículas compreendendo um taxano são nanopartículas compreendendo paclitaxel. Em algumas variações, nanopartículas compreendendo um taxano são nanopartículas compreendendo docetaxel.

Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano {por exemplo,

paclitaxel) na composição é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, o taxano é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, o taxano é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, o taxano é administrado a cada três semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, a proximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada duas semanas ou a cada três semanas. Em algumas variações das administrações e/ou dosagens acima mencionadas, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações das administrações e/ou dosagens acima mencionadas, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (Avastin®). Em algumas variações das administrações e/ou dosagens acima mencionadas, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (Avastin®)

Em algumas variações, a composição compreendendo nanopartículas (também mencionada como "composição de nanopartículas") e o agente quimioterápico são administrados simultaneamente, na mesma composição ou em composições separadas. Em algumas variações, a composição

ção de nanopartículas e o agente quimioterápico são administrados em sequência, isto é, a composição de nanopartículas é administrada antes ou após a administração do agente quimioterápico. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e do agente quimioterápico 5 é simultânea, isto é, o período de administração da composição de nanopartículas e aquele do agente quimioterápico se sobrepõem um ao outro. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e do agente quimioterápico é não-simultânea. Por exemplo, em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas é encerrada antes 10 que o agente quimioterápico seja administrado. Em algumas variações, a administração do agente quimioterápico é encerrada antes que a composição de nanopartículas seja administrada.

Em algumas variações, o primeiro taxano de terapia é nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina, descrito, por exemplo, em Patente 15 U.S. 6.566.405, e comercialmente disponível sob o nome comercial Abraxano®. Além disso, o primeiro taxano de terapia também é considerado ser nanopartícula de docetaxel ligada à albumina descrita, por exemplo, no Patente U.S. Application Publication 2005/0004002A1, Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®).

20 Em outro aspecto, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo compreendendo a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma segunda terapia 25 compreendendo terapia de radiação, cirurgia, ou combinação das mesmas. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo compreendendo a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma al- 30 bumina (tal como Abraxano®), e b) uma segunda terapia compreendendo terapia de radiação, cirurgia, ou combinação das mesmas. Em algumas variações, a segunda terapia é a terapia de radiação. Em algumas variações, a

segunda terapia é cirurgia. Em algumas variações, a primeira terapia é realizada antes da segunda terapia. Em algumas variações, a primeira terapia é realizada após a segunda terapia.

Em outro aspecto, o método compreende a administração a um mamífero que tem uma doença proliferativa (tal como câncer) de uma terapia de combinação compreendendo uma primeira terapia compreendendo um taxano e uma segunda terapia selecionada do grupo composto de agentes quimioterápicos e radiação ou combinação das mesmas. A terapia de combinação pode ser administrada de qualquer um dos vários modos tal como em sequência ou simultaneamente, e se sequencial, o taxano pode ser administrado antes ou após a segunda terapia embora seja preferido que a primeira terapia compreendendo um taxano seja administrada primeiro. Também será entendido que a segunda terapia pode incluir mais de um agente quimioterápico.

A presente invenção também fornece regimes de terapia metronômica. Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose de taxano em cada administração é aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% da sua dose tolerada máxima seguindo um regime de dosagem tradicional. Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose de paclitaxel em cada administração é aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% da sua dose tolerada máxima seguindo um regime de dosagem tradicional. Em algumas variações, a dose do taxano (tais como paclitaxel, por exemplo, Abraxano[®]) por administração é menor que aproxi-

madamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%,

14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24%, ou 25% da dose tolerada máxima. Em

algumas variações, a composição de nanopartículas é administrada pelo
menos aproximadamente 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (isto é, diariamente) em

5 uma semana. Em algumas variações, os intervalos entre cada administração
são menores que aproximadamente 7 dias, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2
dias, e 1 dia. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é ad-
ministrada durante o período de pelo menos aproximadamente de 2, 3, 4, 5,
6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 e 36 meses.

10 Em algumas variações, é fornecido um método de administra-
ção de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo
um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que o
taxano é administrado durante o período de pelo menos um mês, em que o
intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente

15 uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é aproxi-
madamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². Em algumas varia-
ções, é fornecido um método de administração de uma composição compre-
endendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal co-
mo Abraxano[®]) e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que

20 o paclitaxel é administrado durante o período de pelo menos um mês, em
que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximada-
mente uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é
aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². Em algumas
variações, a dose do taxano (tais como paclitaxel, por exemplo, Abraxano[®])

25 por administração é menor que aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,
11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, e 25 mg/m². Em algumas variações, a com-
posição de nanopartículas é administrada pelo menos aproximadamente de 1x,

2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (isto é, diariamente) por semana. Em algumas varia-

ções, os intervalos entre cada administração são menores que approxima-
damente 7 dias, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias, e 1 dia. Em algumas vari-

30 ações, a composição de nanopartículas é administrada durante o período de
pelo menos aproximadamente de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30

e 36 meses.

Os métodos da invenção geralmente compreendem a administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora. Em algumas variações, a composição de nanopartículas compreende nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais do que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a composição de paclitaxel em nanopartícula/albumina é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor®). Em algumas variações, a proporção por peso da albumina em paclitaxel na composição é 18:1 ou menos, tal como 9:1 ou menos. Em algumas variações, o paclitaxel é recoberto com albumina. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e a composição paclitaxel/albumina é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor®). Em algumas variações, as nanopartículas de paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e o paclitaxel são recobertos de albumina. Outras combinações das características acima mencionadas também são contempladas. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é Abraxano®. As composições de nanopartículas compreendendo outros taxanos (tais como docetaxel e ortataxel) também podem compreender uma ou mais das características acima mencionadas.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa em um indi-

víduo compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um taxano, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, a composição compreendendo o taxano é uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora.

Em algumas variações, a doença proliferativa é câncer. Em algumas variações, câncer é câncer de mama. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 6 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 8 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas. Em algumas variações, a composição de nanopartículas e o anticorpo anti-VEGF são administrados em sequência ao indivíduo. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é administrada em pelo menos um ciclo antes da administração do anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas é seguida pela administração de um anticorpo anti-VEGF durante pelo menos aproximadamente 3 semanas. Em algumas variações, o método compreende a administração de taxano em uma composição de nanopartículas simultânea com a administração do anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o diâmetro médio das nanopartículas na composição não é maior do que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a proporção por peso da albumina e do taxano na composição de nanopartículas é menos do que aproximadamente 9:1. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é livre de Cre-

mophor. Em algumas variações, o indivíduo é um ser humano.

Em algumas variações, é fornecido um método para inibição da metástase tumoral em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, é fornecido um método para inibição da metástase tumoral em um indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um taxano, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, a composição compreendendo o taxano é uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora.

Em algumas variações, a metástase tumoral é metástase do nódulo linfático. Em algumas variações, a metástase tumoral é metástase do pulmão. Em algumas variações, a metástase tumoral é metástase de câncer de mama. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 6 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 8 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas. Em algumas variações, a composição de nanopartículas e o anticorpo anti-VEGF são administrados em sequência ao indivíduo. Em al-

gumas variações, a composição de nanopartículas é administrada por pelo menos um ciclo antes da administração do anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas é seguida pela administração de um anticorpo anti-VEGF durante pelo menos aproximadamente 3 semanas. Em algumas variações, o método compreende a administração de taxano em uma composição de nanopartículas simultânea com a administração do anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o diâmetro médio das nanopartículas na composição não é maior do que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a proporção por peso da albumina e do taxano na composição de nanopartículas é menos do que aproximadamente 9:1. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é livre de Cremophor. Em algumas variações, o indivíduo é um ser humano. Em algumas variações, pelo menos aproximadamente 40% de metástase são inibidos. Em algumas variações, pelo menos aproximadamente 80% de metástase são inibidos.

Estes e outros aspectos e vantagens da presente invenção ficarão evidentes na descrição detalhada subsequente e nas reivindicações adicionadas. Deve ser entendido que uma, algumas, ou todas as propriedades de várias variações descritas neste pedido podem ser combinadas para formar outras variações da presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1A mostra o efeito de ABI-007 na angiogênese anular aórtica de rato. A figura 1B mostra o efeito de ABI-007 na proliferação celular endotelial humana. A figura 1C mostra o efeito de ABI-007 na formação de tubo celular endotelial.

A figura 2 mostra a determinação de uma dose biológica otimizada de ABI-007 para dosagem metronômica. São mostrados os níveis de progenitores endoteliais circulantes viáveis (CEPs) no sangue periférico de camundongos Balb/cJ em resposta a doses intensificadas de ABI-007, Não-tratado, controle não-tratado; S/A, veículo salina/albumina controle. Barras, média ± SE. *Significativamente ($p < 0,05$) diferente do controle não-tratado.

* As figuras 3A e 3B mostram os efeitos de ABI-007 e Taxol® usados em regimes metronômicos ou MTD em camundongos SCID que carregam tumor MDA-MB-231 (A) e PC3 (B) crescimento tumoral. As figuras 3C e 3D mostram os efeitos de ABI-007 e Taxol® usados em regimes metronômico ou MTD no peso corporal de camundongos SCID que carregam tumor MDA-MB-231 (C) e PC3 (D).

As figuras 4A e 4B mostram modificações nos níveis de progenitores endoteliais circulantes viáveis (CEPs) no sangue periférico de camundongos SCID que carregam tumor MDA-MB-231 (Figura 4A) e PC3 (Figura 4B) após o tratamento com A, salina/albumina; B, controle Cremophor EL; C, Taxol metronômico 1,3 mg/kg; D, E, e F, ABI-007 metronômico 3, 6, e 10 mg/kg, respectivamente; G, MTD Taxol®; H, MTD ABI-007, Barras, média ± SE. Significativamente ($p < 0,05$) diferente do veículo salina/albumina controle. ^bSignificativamente ($p < 0,05$) diferente do veículo Cremophor EL controle.

A figura 5A mostra densidade de microvaso intratumoral de MDA-MB-231 (■) e PC3 (□) enxertados tratados com A, salina/albumina; B, Cremophor EL controle; C, Taxol® metronômico 1,3 mg/kg; D, E, e F, ABI-007 metronômico 3, 6, e 10 mg/kg, respectivamente; G, MTD Taxol; H, MTD ABI-007, Barras, média ± SE. A figura 5B e 5C mostra a correlação entre a densidade do microvaso intratumoral e o número de CEPs viáveis no sangue periférico em camundongos SCID carregando tumor MDA-MB-231 (Figura 5B) e PC3 (Figura 5C).

A figura 6 mostra os efeitos de ABI-007 ou Taxol usados em regimes metronômico ou MTD em angiogênese induzida por fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) em tampas de matriz gel injetadas subcutaneamente no flanco de camundongos Balb/cJ. Tratamentos - A, salina/albumina; B, Cremophor EL controle; C, Taxol metronômico 1,3 mg/kg; D, E, e F, ABI-007 metronômico 3, 6, e 10 mg/kg, respectivamente; G, MTD Taxol; H, MTD ABI-007, Matrigel implantada sem bFGF (-bFGF) serviu de controle negativo. Barras, média ± SE.

A figura 7A e a figura 7B mostram a atividade citotóxica de nabrapamicina em combinação com Abraxano® em células musculares lisas

vasculares. Citotoxicidade foi avaliada pela coloração com homodímero-1 de etídeo (Figura 7A) ou pela coloração com calceína (Figura 7B).

A figura 8 mostra a atividade citotóxica de nab-rapamicina em combinação com Abraxano® em um modelo de enxerto de carcinoma de cólon humano HT29.

A figura 9 mostra a atividade citotóxica de nab-17-AAG em combinação com Abraxano® em um modelo de enxerto de carcinoma de pulmão humano H358.

As figuras 10A e 10B mostram a necrose em células tumorais MDA-MB-231 após o tratamento com o controle salino ou Abraxano®. As figuras 1°C e 10D mostram a hipóxia em células MDA-MB-231 após tratamento com a salina controle ou Abraxano®. As flechas indicam sítios de necrose (10A e 10B) ou sítios de hipoxia (1°C e 10D).

As figuras 11A e 11B mostram o efeito de VEGF-A e Avastin® em células tratadas com Abraxano® em ensaios clonogênicos e de citotoxicidade. Na Figura 11A, os resultados são mostrados como células viáveis como uma porcentagem celular não-tratada. Os círculos escuros indicam as células tratadas somente com Abraxano®; os círculos abertos indicam as células tratadas com Abraxano® e VEGF-A; os triângulos escuros indicam as células tratadas com Abraxano® e Avastin®. Na Figura 11B, os resultados são mostrados como a mediana de colônias celulares por placa.

A figura 12 mostra o efeito no crescimento de MDA-MB-231 do tumor de mama enxertado com o tratamento de Abraxano® e Avastin®. Os quadrados escuros indicam o volume tumoral médio em camundongos tratados pela salina; os círculos escuros indicam o volume tumoral médio em camundongos tratados com Abraxano®; os losangos escuros indicam o volume tumoral médio em camundongos tratados com Avastin®; os losangos abertos indicam o volume tumoral médio em camundongos tratados com Abraxano® + Avastin® (2 mg/kg); os círculos abertos indicam o volume tumoral médio em camundongos tratados com Abraxano® + Avastin® (4 mg/kg); os triângulos indicam o volume tumoral médio em camundongos tratados com Abraxano® + Avastin® (8 mg/kg). Duas barras marcadas ABX indicam

dois ciclos de tratamento com Abraxano®.

As figuras 13A e 13B mostram o efeito na metástase de células tumorais em MDA-MB-231 que expressam luciferase nos nódulos linfáticos e pulmões em camundongos que carregam tumor com tratamento de Abraxano® e Avastin®. Os resultados são mostrados como os níveis da atividade de luciferase no nódulo linfático ou em extratos celulares de pulmão.

A figura 14 mostra o efeito baseado em solvente (isto é, Taxol®) e livre de solvente (isto é, nab-paclitaxel, Abraxano®) as formulações de paclitaxel no volume tumoral (Figura 14A) e angiogênese reativa (Figura 14B) em enxertos sensíveis a paclitaxel (MX-1 e MES-SA) e resistentes a paclitaxel (MES-SA/Dx5).

A figura 15 mostra que a administração de Avastin® em combinação com Abraxano® em camundongos carregando câncer de mama MDA-MS-231 humano enxertado melhora significativamente a supressão tumoral induzida somente por Abraxano®.

A figura 16 mostra que a terapia de combinação com Abraxano® e Avastin® mas não Abraxano® ou somente Avastin® resultou em regressões tumorais sustentáveis em todos os camundongos tratados durante pelo menos 95 dias após a implantação tumoral.

A figura 17 mostra que a terapia de combinação com Abraxano® e Avastin® mas não Abraxano® ou somente Avastin® resultou na inibição de metástase linfática (Figura 17A) e pulmonar (Figura 17B).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos para terapia de combinação compreendendo uma primeira administração compreendendo terapia de nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) em conjunto com uma segunda terapia, tal como radiação, cirurgia, administração de pelo menos um outro agente quimioterápico, ou combinação das mesmas. A invenção também fornece métodos para terapia metronômica.

A presente invenção envolve a descoberta que Abraxano®, devido à sua atividade antitumoral superior e toxicidade e efeitos colaterais re-

duzidos, pode ser administrado em combinação com outros fármacos terapêuticos e/ou modalidades de tratamento e também pode ser usado na quimioterapia metronômica. Devido a perfis de segurança significativamente melhorados com composições compreendendo nanopartículas proteicas 5 fármaco/veículo (tais como Abraxano[®]), acreditamos que a quimioterapia de combinação com tais composições de nanopartículas (tais como Abraxano[®]) seja mais eficaz do que a quimioterapia de combinação com outros fármacos. Além disso, também se acredita que o uso da composição de nanopartículas (tal como Abraxano[®]) em combinação com radiação seja mais eficaz 10 do que a combinação de outros agentes com radiação. Assim, as composições de nanopartículas (especialmente uma composição de nanopartículas paclitaxel/albumina, tais como Abraxano[®]), quando usadas em combinação com outros agentes quimioterápicos ou quando combinadas com outras modalidades de tratamento, devem ser muito eficazes e superar as deficiências 15 da cirurgia, do tratamento com radiação e quimioterapia no tratamento de doença proliferativa (tal como câncer).

A presente invenção em suas variações é o uso de uma primeira terapia compreendendo um taxano, tal como Abraxano[®], em combinação com uma segunda terapia, tal como outro agente ou agentes quimioterápicos, radiação, ou similar para tratamento de doenças proliferativas, tais como câncer. A primeira terapia compreendendo um taxano e a segunda terapia podem ser administradas a um mamífero tendo a sequencialmente proliferativa, ou podem ser coadministrados, e até administrados simultaneamente na mesma composição farmacêutica.

25 Além disso, foi encontrado que um regime de dosagem metronômico usando Abraxano[®] é mais eficaz do que o MTD tradicional que dosa o período de duração da mesma composição de fármaco. Também foi encontrado que tal regime de dosagem metronômico de Abraxano[®] é mais eficaz do que o de Taxol[®].

30 Os métodos descritos neste pedido são geralmente úteis para o tratamento de doenças, em particular doenças proliferativas. Como usado neste pedido, "tratamento" é uma abordagem para obter resultados clínicos

benéficos ou desejados. Com objetivos desta invenção, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas não são limitados a, qualquer um ou mais de: alívio de um ou mais sintomas, diminuição extensão da doença, estabilização do estado da doença (isto é, não piorando), impedimento ou 5 atraso da extensão da doença (por exemplo, metástase), impedimento ou atraso da ocorrência ou recorrência da doença, retardo ou redução da velocidade da progressão da doença, melhora do estado da doença, e remissão (ou parcial ou total). Também englobada pelo "tratamento" está uma redução da consequência patológica de uma doença proliferativa. Os métodos da 10 invenção contemplam qualquer um ou mais destes aspectos do tratamento.

Como usado neste pedido, uma "doença proliferativa" é definida como uma doença tumoral (incluindo benigna ou cancerosa) e/ou qualquer metástase, onde quer que o tumor ou a metástase estejam localizados, mais especialmente um tumor selecionado do grupo compreendendo um ou mais 15 (e em algumas variações selecionadas do grupo composto de) câncer de mama, câncer genitourinário, câncer de pulmão, câncer gastrointestinal, câncer epidermoide, melanoma, câncer ovariano, câncer pancreático, neuroblastoma, câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço. Em um mais amplo sentido da invenção, uma doença proliferativa pode ser além disso 20 selecionada de condições hiperproliferativas, tais como hiperplasias, fibrose (especialmente pulmonar, mas também outros tipos, tais como fibrose renal), angiogênese, psoríase, aterosclerose e proliferação de músculo liso nos vasos sanguíneos, tal como estenose ou reestenose após angioplastia. Em algumas variações, a doença proliferativa é câncer. Em algumas variações, 25 a doença proliferativa é uma doença não-cancerosa. Em algumas variações, a doença proliferativa é um tumor benigno ou maligno. Onde anteriormente e posteriormente são mencionados um tumor, uma doença tumoral, um carcinoma ou câncer, também a metástase no órgão original ou tecido e/ou em qualquer outra posição são contidos alternativamente ou além disso, independentemente de que posição a metástase e/ou tumor esteja.

O termo "quantidade eficaz" usado neste pedido refere-se a uma quantidade de um composto ou composição suficiente para tratar um

distúrbio especificado, condição ou doença tais que melhorem, atenuem, diminuam e/ou retardem um ou mais dos seus sintomas. Em referência a cânceres ou outra proliferação celular não desejada, uma quantidade eficaz compreende uma quantidade suficiente para fazer que um tumor retroceda 5 e/ou reduza a taxa de crescimento tumoral (como por exemplo, supressão do crescimento tumoral) ou previna ou retarde outra proliferação celular não desejada. Em algumas variações, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para retardar o desenvolvimento. Em algumas variações, uma 10 quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para prevenir ou retardar a repetição e/ou ocorrência. Um quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações. Em caso de câncer, a quantidade eficaz da fármaco ou composição pode: (i) reduzir o número de células de câncer; (ii) 15 reduzir o tamanho tumoral; (iii) inibir, retardar, reduzir até certo ponto e preferivelmente parar a infiltração celular de câncer em órgãos periféricos; (iv) inibição (isto é, retardar até certo ponto e preferivelmente parar) a metástase 20 tumoral; (v) inibição de crescimento tumoral; (vi) impedimento ou retardo de recorrência e/ou de ocorrência do tumor; e/ou (vii) aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas associados com câncer.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento 25 de um tumor primário. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer metastático (isto é, câncer que foi metastatizado a partir do tumor primário). Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer na etapa(s) avançada. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama (que pode ser HER2 positivo ou HER2 negativo), incluindo, por exemplo, câncer de mama avançado, câncer de mama estágio IV, câncer de mama localmente avançado, e câncer de mama metastático. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de células não-pequenas (NSCLC, tal como NSCLC avançado), 30 câncer de pulmão de pequenas células (SCLC, tal como SCLC avançado), e tumor sólido maligno no pulmão. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de qualquer câncer ovariano, câncer de cabeça e pes-

coço, malignidades gástricas, melanoma (incluindo o melanoma metastático), câncer colorretal, câncer pancreático, e tumores sólidos (tais como tumores sólidos avançados). Em algumas variações, é fornecido um método para redução da proliferação celular e/ou migração celular. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de alguma das seguintes doenças: reestenose, estenose, fibrose, angiogênese, psoriase, aterosclerose, e proliferação de células musculares lisas. A presente invenção também fornece métodos para desenvolvimento do retardo algumas das doenças proliferativas descritas neste pedido.

O termo "indivíduo" é um mamífero, incluindo seres humanos. Um indivíduo inclui, mas não é limitado a, um ser humano, bovino, cavalo, felino, canino, roedor ou primata. Em algumas variações, o indivíduo é um ser humano. O indivíduo (tal como ser humano) pode ter doença avançada ou menor extensão da doença, tal como baixa carga tumoral. Em algumas variações, o indivíduo está em uma primeira etapa de uma doença proliferativa (tal como câncer). Em algumas variações, o indivíduo está em uma etapa avançada de uma doença proliferativa (tal como câncer avançado). Em algumas variações, o indivíduo é HER2 positivo. Em algumas variações, o indivíduo é HER2 negativo.

Os métodos podem ser praticados em uma configuração de adjuvante. "Configuração de adjuvante" refere-se a uma colocação clínica na qual um indivíduo teve uma história de uma doença proliferativa, em particular câncer, e geralmente (mas não necessariamente) ser responsivo à terapia, que inclui, mas não é limitada a, cirurgia (tal como ressecção cirúrgica), radioterapia, e quimioterapia. Entretanto, por causa da sua história de doença proliferativa (tal como câncer), estes indivíduos são considerados em risco de desenvolvimento da doença. Tratamento ou administração na "configuração de adjuvante" referem-se a um modo subsequente do tratamento. O grau do risco (isto é, quando um indivíduo na configuração de adjuvante é considerado como "alto risco" ou "baixo risco") depende de vários fatores, o mais normalmente usado a extensão da doença quando do primeiro tratamento. Os métodos fornecidos neste pedido também podem ser praticados

em uma configuração de neoadjuvante, isto é, o método pode ser realizado antes da terapia primária/definitiva. Em algumas variações, o indivíduo foi anteriormente tratado. Em algumas variações, o indivíduo não foi anteriormente tratado. Em algumas variações, o tratamento é uma terapia de primeira linha.

É entendido que o aspecto e as variações da invenção descritos neste pedido incluem "consistindo" e/ou "consistindo essencialmente em" aspectos e variações.

Como é entendido por um versado na técnica, a referência para "aproximadamente" um valor ou parâmetro neste pedido inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas àquele valor ou parâmetro por si. Por exemplo, a descrição que refere-se "aproximadamente X" inclui a descrição de "X".

Terapia de combinação com agente quimioterápico

A presente invenção fornece métodos para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina); e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico. Em algumas variações o taxano é qualquer um dos(e em variações vindas que se compõem essencialmente de) paclitaxel, docetaxel, e ortataxel. Em algumas variações, a composição de nanopartículas compreende Abraxano®. Em algumas variações, o agente quimioterápico é algum (e em algumas variações selecionadas do grupo composto de) agentes antimetabólicos (incluindo análogos nucleosídeos), agentes baseados em platina, agentes alquilantes, inibidores de tirosina quinase, antibióticos antraciclina, alcaloides da vinca, inibidores de proteassomo, macrolídeos e inibidores de topoisomerase.

Em algumas variações, o método compreende administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina; e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico. Em algumas

* variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a composição de nanopartículas paclitaxel/albumina é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, a proporção por peso da albumina em paclitaxel na composição é aproximadamente 18:1 ou menos, tal como aproximadamente 9: 1 ou menos. Em algumas variações, o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e a composição paclitaxel/albumina é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é Abraxano®.

15 Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de a)uma quantidade eficaz de Abraxano®, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico. Combinações preferenciais de fármaco para administração sequencial 20 ou simultânea ou co-administração com Abraxano® são aquelas que mostram atividade antiproliferativa aumentada quando comparada com os componentes únicos sozinhos, especialmente combinações que levam à regressão de tecidos proliferativos e/ou cura de doenças proliferativas.

Os agentes quimioterápicos descritos neste pedido pode ser os 25 próprios agentes, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, bem como estereoisômeros, enantiômeros, misturas racêmicas, e similares. Agente ou agentes quimioterápicos como descrito podem ser administrados bem como uma composição farmacêutica que contém o agente(s), em que a composição farmacêutica 30 comprehende um veículo carreador farmaceuticamente aceitável, ou similares.

Agentes quimioterápicos podem estar presentes em uma com-

posição de nanopartículas. Por exemplo, em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina); e b) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo pelo menos um outro agente quimioterápico e uma proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, o método compreende a administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de 5 uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®); e b) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo pelo menos um outro agente quimioterápico e uma proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, o agente quimioterápico é algum (e em 10 algumas variações selecionadas do grupo composto de) tiocolchicina ou seus derivados (tais como tiocolchicina dimérica, incluindo, por exemplo, *nab*-5404, *nab*-5800, e *nab*-5801), rapamicina ou seus derivados, e geldanamicina ou seus derivados (tal como 17-alil amino geldanamicina (17-AAG)). Em algumas variações, o agente quimioterápico é rapamicina. Em 15 algumas variações, o agente quimioterápico é 17-AAG.

Uma lista exemplar e não-limitante de agentes quimioterápicos contemplados é fornecida neste pedido. Agentes quimioterápicos adequados incluem, por exemplo, alcaloides da vinca, agentes que interrompem a formação de microtúbulos (tais como colchicinas e seus derivados), agentes antiangiogênicos, anticorpos terapêuticos, agentes alvos de EGFR, agente alvos de tirosina quinase (tais como inibidores de tirosina quinase), complexos metálicos transicionais, inibidores de proteassomo, antimetabólitos (tais como análogos de nucleosídeos), agentes alquilantes, agentes baseados em platina, antibióticos antraciclina, inibidores de topoisomerase, macrolídeos, 25 anticorpos terapêuticos, retinoides (tais como todos os ácidos transretinoicos ou derivados dos mesmos); geldanamicina ou derivados da mesma (tal como 17-AAG), e outros agentes quimioterápicos padrão bem reconhecidos na 30

* técnica.

Em algumas variações, o agente quimioterápico é algum (e em algumas variações selecionadas do grupo composto de) adriamicina, colchicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, 5 epirubicina, mitomicina, metotrexato, mitoxantrona, fluorouracil, carboplatina, carmustina (BCNU), metila-CCNU, cisplatina, etoposídeo, interferons, camptotecina e derivados dos mesmos, fenesterina, taxanos e derivados dos mesmos (por exemplo, paclitaxel e derivados do mesmo, taxotere e derivados do mesmo, e similares), topotecano, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, 10 pipossulfano, nab-5404, nab-5800, nab-5801, Irinotecano, HKP, Ortataxel, gemcitabina, Herceptin, vinorelbina, Doxil, capecitabina, Alimta®, Avastin®, Velcade®, Tarceva®, Neulasta®, Lapatinibe, Sorafenibe, derivados dos mesmos, agentes quimioterápicos conhecidos na técnica, e similares. Em algumas variações, o agente quimioterápico é uma composição compreendendo 15 nanopartículas compreendendo um derivado de tiocolchicina e uma proteína transportadora (tal como albumina).

Em algumas variações, o agente quimioterápico é um agente antineoplásico incluindo, mas não limitado a, carboplatina, Navelbina® (vinorelbina), antraciclina (Doxil®), lapatinibe (GW57016), Herceptin®, gemcitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), Alimta®, cisplatina, 5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida, Avastin®, Velcade®, etc.

Em algumas variações, o agente quimioterápico é antagonista de outros fatores que estão envolvidos no crescimento tumoral, tal como EGFR, ErbB2 (também conhecido como Herb), ErbB3, ErbB4, ou TNF. Às 25 vezes, pode ser benéfico para administrar também uma ou mais citocinas ao indivíduo. Em algumas variações, o agente terapêutico é um agente inibidor de crescimento. Dosagens adequadas do agente inibidor de crescimento são então usadas e podem ser diminuídas devido à ação combinada (sinergismo) do agente inibidor de crescimento e o taxano.

30 Em algumas variações, o agente quimioterápico é um outro agente quimioterápico exceto um anticorpo anti-VEGF, um anticorpo HER2, interferon, e um HGF antagonist.

Referência para um agente quimioterápico neste pedido aplica-se ao agente quimioterápico ou seus derivados e consequentemente a invenção contempla e inclui qualquer destas variações (agente; agente ou derivado (s)). "Derivados" ou "análogos" de um agente quimioterápico ou outra porção química incluem, mas não são limitados a, compostos que são estruturalmente similares ao agente quimioterápico ou porção ou estão na mesma classe química geral como o agente ou porção quimioterápica. Em algumas variações, o derivado ou análogo do agente ou porção quimioterápica conservam similar propriedade química e/ou física (incluindo, por exemplo, funcionalidade) do agente ou porção quimioterápica.

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de tirosina quinase. Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de tirosina quinase. Os inibidores de tirosina quinase adequados incluem, por exemplo, imatinibe (Gleevec[®]), gefitinibe (Iressa[®]), Tarceva, Sutent[®] (malato de sunitinibe), e Lapatinibe. Em algumas variações, o inibidor de tirosina quinase é lapatinibe. Em algumas variações, o inibidor de tirosina quinase é Tarceva. Tarceva é uma pequena molécula de fator de crescimento epidérmico tipo 1 humano/inibidor do receptor de fator de crescimento epidérmico (HER1/EGFR) que manifestou, no teste clínico Fase III, uma sobrevivência aumentada em indivíduos com câncer de pulmão de células não-pequenas avançado (NSCLC). Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama, incluindo tratamento de câncer de mama metastático e tratamento de câncer de mama em uma configuração de neoadjuvante. Em algumas variações, o método é para o

* tratamento de tumor sólido avançado. Em algumas variações, é fornecido um método para inibição da proliferação de tumores expressando EGFR em um mamífero compreendendo administração de Abraxano® e gefitinibe a um mamífero infectado com tais tumores, em que o gefitinibe é administrado por
5 dosagem em pulso.

para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e
10 b) uma quantidade eficaz de um agente antimetabólito (tal como um análogo de nucleosídeo, incluindo por exemplo análogos de purina e análogos de pirimidina). Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de
15 uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®), e b) uma quantidade eficaz de um agente antimetabólito. Um "agente antimetabólico" é o agente que é estruturalmente similar a um metabólito, mas não pode ser usado pelo corpo em uma maneira produtiva. Muitos agentes antimetabolitos mexem na produção
de ácidos nucleicos, RNA e DNA. Por exemplo, o antimetabólito pode ser um
20 análogo de nucleosídeo, que inclui, mas não é limitado a, azacitidina, azatioprina, capecitabina (Xeloda®), citarabina, cladribina, citosina arabinosídeo (ara-C, citosar), doxifluridina, fluorouracil (tal como 5-fluorouracil), UFT, hidroxiureia, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina (tal como 6-
25 tioguanina). Outros antimetabolitos incluem, por exemplo, L-asparaginase (Elspa), decarbazina (DTIC), 2-deóxi-D-glicose, e procarbazina (matulano). Em algumas variações, o análogo de nucleosídeo é algum (e em algumas variações selecionadas do grupo composto de) gemcitabina, fluorouracil e capecitabina. Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama metastático ou câncer de mama localmente avançado. Em algumas variações, o método é para o tratamento de primeira linha de câncer de mama metastático. Em algumas variações, o método é para o tratamento
30

de câncer de mama em uma configuração de neoadjuvante. Em algumas variações, o método é para o tratamento de algum dos NSCLC, câncer colo-retal metastático, câncer pancreático ou tumor sólido avançado.

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um agente alquilante. Em algumas variações, a invenção fornece 5 um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), e b) uma quantidade eficaz de um agente alquilante. Agentes alquilantes adequados 10 incluem, mas não são limitados a, ciclofosfamida (Cytoxan), mecloretamina, clorambucil, melfalan, carmustina (BCNU), tiotepa, bussulfano, alquil sulfonatos, etileno iminas, análogos de mostardas nitrogenadas, estramustina fosfato de sódio, ifosfamida, nitrosoureas, lomustina, e estreptozocina. Em algumas variações, o agente alquilante é ciclofosfamida. Em algumas variações, a ciclofosfamida é administrada antes da administração da composição de nanopartículas. Em algumas variações, o método é para o tratamento 15 de uma etapa inicial do câncer de mama. Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama em configuração de um adjuvante ou de um neoadjuvante.

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um agente baseado em platina. Em algumas variações, a invenção fornece 20 um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a)

uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), e b) uma quantidade eficaz de um agente baseado em platina. Agentes baseados em platina adequados incluem, mas não são limitados a, carboplatina, cisplatina, 5 e oxaliplatina. Em algumas variações, o agente baseado em platina é carboplatina. Em algumas variações, o método é para o tratamento de: câncer de mama (HER2 positivo ou HER2 negativo, incluindo câncer de mama metastático e câncer de mama avançado); câncer de pulmão (incluindo NSCLC avançado, NSCLC de primeira linha, SCLC, e malignidades de tumor sólido 10 avançado no pulmão); câncer de ovário; câncer de cabeça e pescoço; e melanoma (incluindo melanoma metastático).

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de 15 uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um antibiótico antraciclina. Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma 20 quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]) e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um antibiótico antraciclina. Antibiótico antraciclina adequado inclui, mas não é limitado a, Doxil[®], actinomicina, dactinomicina, daunorrubicina (daunomicina), 25 doxorrubicina (adriamicina), epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, valrrubicina. Em algumas variações, o antraciclina é algum (e em algumas variações selecionadas do grupo composto de) Doxil[®], epirubicina, e doxorrubicina. Em algumas variações, o método é para o tratamento do estágio inicial de 30 câncer de mama. Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama em configuração de um adjuvante ou um neoadjuvante.

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo,

- compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um alcaloide vinca. Em algumas variações, a invenção fornece um
- 5 método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]) e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um alcaloide vinca. Alcaloides da vinca adequados incluem, por exemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbina[®]), e VP-16. Em algumas variações, o alcaloide vinca é vinorelbina (Navelbina[®]). Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama estágio IV e câncer de pulmão.
- 10 Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um macrolídeo. Em algumas variações, a invenção fornece um
- 15 método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]) e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um macrolídeo. Macrolídeos adequados incluem, por exemplo, rapamicina, carbamicina, e eritromicina. Em algumas variações, o macrolídeo é rapamicina ou derivada da mesma. Em algumas variações, o método é para o tratamento de um tumor sólido.
- 20 Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]) e uma proteína
- 25 transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um macrolídeo. Macrolídeos adequados incluem, por exemplo, rapamicina, carbamicina, e eritromicina. Em algumas variações, o macrolídeo é rapamicina ou derivada da mesma. Em algumas variações, o método é para o tratamento de um tumor sólido.
- 30 Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de

* uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de topoisomerase. Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®) e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de topoisomerase. Em algumas variações, o agente quimioterápico é 5 um inibidor de topoisomerase, incluindo, por exemplo, inibidor de topoisomerase I e topoisomerase II. Inibidores exemplares do topoisomerase incluem, mas não são limitados a, camptotecina, tais como Irinotecano e topotecano. Inibidores exemplares de topoisomerase II incluem, mas não são limitados a, amsacrina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, e teniposídeo.

10 15 Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um agente antiangiogênico. Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) 20 uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®) e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um agente antiangiogênico. Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama metastático, câncer de mama em uma configuração de adjuvante ou uma configuração de neoadjuvante, câncer de pulmão (tais como primeira linha para NSCLC avançado de NSCLC), câncer de ovário, e 25 30 melanoma (incluindo melanoma metastático).

Muitos agentes antiangiogênicos foram identificados e são conhecidos na técnica, incluindo os listados por Carmeliet e Jain (2000). O a-

gente antiangiogênico pode ocorrer naturalmente ou ocorrer não-naturalmente. Em algumas variações, o agente quimioterápico é um peptídeo antiangiogênico sintético. Por exemplo, foi relatado anteriormente que a atividade antiangiogênica dos pequenos peptídeos sintéticos pró-apoptóticos 5 compreendem dois domínios funcionais, um alvo dos receptores CD 13 (aminopeptidase N) em microvasos tumorais e outras interrupções da membrana mitocondrial após internalização. Nat. Med. 1999, 5(9):1032-8. Uma segunda geração de peptídeo dimérico, CNGRC-GG-d (KLAKLAK) 2, denominado HKP (Hunter Killer Peptide) foi encontrada tendo atividade antitumoral melhorada. Consequentemente, em algumas variações, o peptídeo anti-10 angiogênico é HKP. Em algumas variações, o agente antiangiogênico é outro que um anticorpo anti-VEGF (tal como Avastin®).

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, 15 compondo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de proteassoma, tal como bortezomibe (Velcade). Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma 20 doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compondo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®) e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de proteassoma, tal como bortezomibe (Velcade®).

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compondo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo terapêutico. Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer).

cer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]) e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) uma quantidade eficaz de um anti-corpo terapêutico. Anticorpos terapêuticos adequados incluem, mas não são limitados a, anticorpo anti-VEGF (tal como Avastin[®] (bevacizumab)), anticorpo anti-HER2 (tal como Herceptin[®] (trastuzumabe)), Erbitux[®] (cetuximabe), Campath (alemtuzumabe), Mylotarg (gemtuzumabe), Zevalin (ibritumomabe tiuextan, Rituxan (rituximabe), e Bexxar (tositumomabe). Em algumas variações, o agente quimioterápico é Erbitux[®] (cetuximabe). Em algumas variações, o agente quimioterápico é um anticorpo terapêutico outro que um anticorpo contra VEGF ou HER2. Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama HER2 positivo, incluindo tratamento de câncer de mama avançado, tratamento de câncer metastático, tratamento de câncer de mama em uma configuração de adjuvante, e tratamento de câncer em uma configuração de neoadjuvante. Em algumas variações, o método é para o tratamento de algum câncer de mama metastático, câncer de mama em uma configuração de ajuvante ou uma configuração de neoadjuvante, câncer de pulmão (tal como NSCLC avançado de primeira linha e NSCLC), câncer de ovário, câncer de cabeça e pescoço, e melanoma (incluindo o melanoma metastático). Por exemplo, em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama metastático HER2 positivo em um indivíduo, compreendendo administração em um indivíduo de 125 mg/m² de composição de nanopartículas paclitaxel/albumina (tais como Abraxano[®]) semanalmente durante três semanas com a quarta semana de administração simultânea com Herceptin[®].

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer, por exemplo, câncer de mama) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, quantidades efi-

* cazes da composição de nanopartículas taxano e o anticorpo anti-VEGF inibem sinergisticamente a proliferação celular (tal como crescimento celular tumoral). Em algumas variações, pelo menos aproximadamente 10% (incluindo, por exemplo, pelo menos aproximadamente de 20%, 30%, 40%, 60%, 5 70%, 80%, 90%, ou 100%) a proliferação celular é inibida. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano na nanopartícula na composição é administrado 10 pela administração intravenosa. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado pela administração intravenosa. Em algumas variações, tanto o taxano na composição de nanopartículas como o anticorpo anti-VEGF são administrados pela administração intravenosa.

Em algumas variações, é fornecido um método de inibição da 15 metástase tumoral (tal como metástase de câncer de mama) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, as quantidades eficazes da 20 composição de nanopartículas de taxano e o anticorpo anti-VEGF inibem sinergisticamente a metástase tumoral. Em algumas variações, pelo menos aproximadamente 10% (incluindo por exemplo pelo menos aproximadamente de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 100%) a metástase é inibida. Em algumas variações, o método de inibição da metástase do nódulo linfático é fornecido. Em algumas variações, o método de inibição da metástase do pulmão é fornecido. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano 25 na composição de nanopartículas é administrado por administração intravenosa. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado pela administração intravenosa. Em algumas variações, tanto o taxano na com-

posição de nanopartículas como o anticorpo anti-VEGF são administrados pela administração intravenosa.

As dosagens adequadas do anticorpo anti-VEGF incluem, por exemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, incluindo 5 por exemplo aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg (tal como aproximadamente qualquer um de 2, 4, 6, 8, 10, ou 12 mg/kg). Em algumas variações, a dosagem do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², incluindo, por exemplo, aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 100, 200, ou 300 mg/m²). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®).

Combinações adequadas das quantidades de taxano em uma 15 composição de nanopartículas e o anticorpo anti-VEGF incluem, por exemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente qualquer um de 2, 5, 10, ou 15 mg/kg) de taxano em uma composição de nanopartículas e aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente qualquer um de 2, 4, 6, 8, 10, 20 12, 14, 16, ou 18 mg/kg) de anticorpo anti-VEGF; aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200, ou 300 mg/m²) de taxano em uma composição de nanopartículas e 40 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², incluindo por exemplo aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 100, 200, ou 300 mg/m²) 25 de anticorpo anti-VEGF; aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200, ou 300 mg/m²) de taxano em uma composição de nanopartículas e aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como 30 aproximadamente qualquer um de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, ou 18 mg/kg) de anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, o método compreende a administração em um indivíduo pelo menos aproximadamente 200 mg/m² taxano

em uma composição de nanopartículas e pelo menos aproximadamente de 2, 4, 8, ou 10 mg/kg de anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®).

Em algumas variações do método, a composição de nanopartículas de taxano e o anticorpo anti-VEGF são administrados simultaneamente ao indivíduo. Em algumas variações do método, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico é simultânea. Um regime de dosagem exemplar da terapia de combinação de composição de nanopartículas de taxano inclui a administração de 100 mg/m² a 300 mg/m² (tais como 200 mg/m²) de taxano na composição de nanopartículas pelo menos semanalmente (incluindo, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 dias) simultânea com a administração de 2 mg/kg a 15 mg/kg (tais como qualquer um de 4, 6, 8, 10 mg/kg ou 15 mg/kg) de anticorpo anti-VEGF a cada duas semanas ou mais frequentemente (por exemplo, toda semana, duas vezes por semana, ou três vezes por semana). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®).

Em algumas variações, a composição de nanopartículas de taxano e o anticorpo anti-VEGF são administrados em sequência ao indivíduo. Por exemplo, em algumas variações, a composição de nanopartículas de taxano é administrada por pelo menos um (tais como pelo menos qualquer um de dois, três, quatro, cinco, ou seis) ciclo antes da administração do anticorpo anti-VEGF. Isto então é seguido pela administração de um anticorpo anti-VEGF por pelo menos uma vez (tal como duas vezes) por semana para pelo menos aproximadamente 3 (tal como 4, 5, ou 6) semanas. Um regime de dosagem exemplar da terapia de combinação de composição de nanopartículas de taxano (tal como composição de nanopartículas paclitaxel/albumina, por exemplo, Abraxano®) e anticorpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por exemplo Avastin®) inclui a administração de 10 mg/kg de

taxano em uma composição de nanopartículas diariamente durante 5 dias em dois ciclos separados por uma semana seguida pela administração de um anticorpo anti-VEGF em dosagens de 2 mg/kg, 4 mg/kg, ou 8 mg/kg duas vezes por semana durante 6 semanas. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®).

5 Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 10 mg/kg ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou cada 3 semanas.

10 15 Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado a cada três semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas.

20 25 Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer, por exemplo, câncer de mama) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é

maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado semanalmente. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado a cada três semanas. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns métodos dos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, ou aproximadamente 8 mg/kg.

Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a albumina é a albumina sérica humana. Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é

Abraxano®. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano® e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, a quantida-
5 de eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 45 mg/m² a approxima-
damente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do que 1
mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20
mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre
aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade
10 eficaz de bevacizumab é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou
maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a
quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 100 mg/m². Em algu-
mas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas vari-
ações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 sema-
15 nas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre
aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade
eficaz de bevacizumab é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou
maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, Abra-
xano® é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quan-
20 tidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 200 mg/m² a apro-
ximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do
que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20
mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproxi-
madamente 260 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado a
25 cada três semanas. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a
cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns
dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz de bevacizumab é
aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6
mg/kg, ou aproximadamente 8 mg/kg.

30 Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencio-
nados, a doença proliferativa é câncer. Em algumas variações, câncer é
câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer de ovário,

- ou melanoma. Em algumas variações, câncer de mama é câncer de mama metastático. Em algumas variações, câncer de mama metastático é pré-tratado pesadamente com antracilinas e/ou taxanos. Em algumas variações, câncer de pulmão é câncer de pulmão de células não-pequenas (NSCLC).
- 5 Em algumas variações, o estágio do NSCLC é câncer de pulmão de células não-pequenas estágio IIIB e/ou estágio IV.

Em algumas variações, é fornecido um método de inibição da metástase tumoral (tal como metástase de câncer de mama) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado semanalmente. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é mai-

or do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado a cada três semanas. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, ou aproximadamente 8 mg/kg.

10 Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a albumina é albumina sérica humana. Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é 15 Abraxano®. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano® e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do que 1 20 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou 25 maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre 30 aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, o A-

* braxano® é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 5 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado a cada três semanas. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz de bevacizumab é 10 aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, ou aproximadamente 8 mg/kg.

Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a metástase tumoral é câncer de mama metastático, câncer de pulmão metastático, câncer de próstata metastático, câncer de ovário metastático, ou melanoma metastático. Em algumas variações, a metástase tumoral é câncer de mama metastático. Em algumas variações, câncer de mama metastático é pesadamente pré-tratado com e/ou antracilinas taxanos. Em algumas variações, câncer de pulmão metastático é câncer de pulmão de células não-pequenas metastático (NSCLC).

20 Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer, por exemplo, câncer de mama) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um taxano, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo* é a indução de VEGF mediada por taxano-A. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, a composição compreendendo um taxano é uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora. Em algumas variações, o nanopartículas compreendendo um taxano são nanopartículas

compreendendo paclitaxel. Em algumas variações, o nanopartículas compreendendo um taxano são nanopartículas compreendendo docetaxel. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a albumina é albumina sérica humana. Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano®. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin). Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano® e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, as quantidades eficazes do taxano e o anticorpo anti-VEGF sinergisticamente inibem a proliferação celular (tal como crescimento celular de tumor). Em algumas variações, pelo menos aproximadamente 10% (incluindo, por exemplo, pelo menos aproximadamente de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 100%) da proliferação celular é inibida. Em algumas variações, o taxano é administrado pela administração intravenosa. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado por administração intravenosa. Em algumas variações, tanto o taxano como o anticorpo anti-VEGF são administrados por administração intravenosa.

Em algumas variações, é fornecido um método de inibição da metástase tumoral (tal como metástase de câncer de mama) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um taxano, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo* é a indução de VEGF mediada por taxano-A. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, a composição compreendendo um taxano é uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora. Em algumas variações, o nanopartículas compreendendo um taxano são nanopartículas compreendendo paclita-

- xel. Em algumas variações, o nanopartículas compreendendo um taxano são nanopartículas compreendendo docetaxel. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a albumina é
- 5 albumina sérica humana. Em algumas variações, nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano®. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano® e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é,
- 10 Avastin®). Em algumas variações, pelo menos aproximadamente 10% (incluindo, por exemplo, pelo menos aproximadamente 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 100%) da metástase é inibida. Em algumas variações, o método de inibição da metástase do nódulo linfático é fornecido. Em algumas variações, o método de inibição da metástase ao pulmão é fornecido.
- 15 Em algumas variações, o taxano é administrado por administração intravenosa. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado por administração intravenosa. Em algumas variações, tanto o taxano como o anticorpo anti-VEGF são administrados pela administração intravenosa.

As dosagens adequadas do anticorpo anti-VEGF incluem, por exemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, incluindo, por exemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg (tal como aproximadamente qualquer um de 2, 4, 6, 8, 10, ou 12 mg/kg). Em algumas variações, a dosagem do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², incluindo por exemplo aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 100, 200, ou 300 mg/m²). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®). Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin®) e o taxano é paclitaxel.

As combinações adequadas das quantidades de taxano e o anticorpo anti-VEGF incluem, por exemplo, aproximadamente 1 mg/kg a apro-

ximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente qualquer um de 2, 5, 10, ou 15 mg/kg) taxano e aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente qualquer um de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, ou 18 mg/kg) de anticorpo anti-VEGF; aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200, ou 300 mg/m²) de taxano e 40 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², incluindo por exemplo aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 100, 200, ou 300 mg/m²) de anticorpo anti-VEGF; aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente qualquer um de 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200, ou 300 mg/m²) de taxano e aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente qualquer um de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, ou 18 mg/kg) de anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, o método compreende a administração em um indivíduo pelo menos aproximadamente 200 mg/m² de taxano e pelo menos aproximadamente de 2, 4, 8, ou 10 mg/kg de anticorpo anti-VEGF. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin). Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é 20 bevacizumab (tal como Avastin[®]) e o taxano é paclitaxel.

Em algumas variações dos métodos, o taxano e o anticorpo anti-VEGF são administrados simultaneamente ao indivíduo. Em algumas variações dos métodos, a administração do taxano e o anticorpo anti-VEGF é simultânea. Um regime de dosagem exemplar da terapia de combinação de 25 taxano (tal como paclitaxel) inclui a administração de 100 mg/m² a 300 mg/m² (tais como 200 mg/m²) de taxano pelo menos semanalmente (incluindo por exemplo cada 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 dias) simultânea com a administração de 2 mg/kg a 15 mg/kg (tais como algum de 4, 6, 8, 10 mg/kg ou 15 mg/kg) de anticorpo anti-VEGF a cada duas semanas ou mais frequentemente (por 30 exemplo, por semana, duas vezes por semana, ou três vezes por semana). Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab.

zumab (tal como Avastin[®]). Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin[®]) e o taxano é paclitaxel.

Em algumas variações, o taxano e o anticorpo anti-VEGF são administrados em sequência ao indivíduo. Por exemplo, em algumas variações, o taxano é administrado por pelo menos um (tais como pelo menos algum de dois, três, quatro, cinco, ou seis) ciclo antes da administração do anticorpo anti-VEGF. Isto então é seguido pela administração de um anticorpo anti-VEGF por pelo menos uma vez (tal como duas vezes) por semana por pelo menos aproximadamente 3 (tal como 4, 5, ou 6) semanas. Um regime de dosagem exemplar da terapia de combinação da composição taxano (tal como composição de nanopartículas paclitaxel/albumina, por exemplo, Abraxano[®]) e anticorpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por exemplo Avastin[®]) inclui a administração de 10 mg/kg taxano em uma composição de nanopartículas diariamente durante 5 dias em dois ciclos separados por uma semana seguida pela administração de um anticorpo anti-VEGF em doses de 2 mg/kg, 4 mg/kg, ou 8 mg/kg duas vezes por semana durante 6 semanas. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin[®]). Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin) e o taxano é paclitaxel.

Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, o taxano é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre

aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, o taxano é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, o taxano é administrado a cada três semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 2 mg/kg, 10 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada duas semanas ou a cada três semanas. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, o taxano é docetaxel. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin). Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (tal como Avastin) e o taxano é paclitaxel.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer, por exemplo, câncer de mama) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF medi-

ada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo* é a indução de VEGF mediada por taxano-A. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a 5 quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na 10 composição de nanopartículas é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 170 mg/m² a 15 aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz 20 de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, taxano na composição de nanopartículas é administrado a cada três 25 semanas. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do 30 anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo Anti-VEGF é aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproxi-

madamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 15 mg/kg.

Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a albumina é albumina sérica humana. Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano®. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano® e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, Abraxano® é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado a cada três semanas. Em algumas variações, o

bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a 5 quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 15 mg/kg.

Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 10 mg/kg ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas.

20 Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e que a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas.

30 Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a doença proliferativa é câncer. Em algumas variações, câncer é câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer de ovário,

ou melanoma. Em algumas variações, câncer de mama é câncer de mama metastático. Em algumas variações, câncer de mama metastático é pesadamente pré-tratado com e/ou anthracilines taxanos. Em algumas variações, câncer de pulmão é câncer de pulmão de células não-pequenas (NSCLC).

- 5 Em algumas variações, o NSCLC é estágio IIIB e/ou câncer de pulmão de células não-pequenas estágio IV.

Em algumas variações, é fornecido um método de inibição da metástase tumoral (tal como metástase de câncer de mama) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: (1) uma quantidade eficaz 10 de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*. Em algumas variações, a indução de VEGF mediada por taxano 15 *in vivo* é a indução de VEGF mediada por taxano-A. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, o taxano em uma composição de nanopartículas é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a

aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, taxano na composição de nanopartículas é administrado a cada três semanas. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo Anti-VEGF é aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 15 mg/kg.

Em algumas variações, o taxano é paclitaxel. Em algumas variações, a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, o taxano é paclitaxel e a proteína transportadora é albumina. Em algumas variações, a albumina é albumina sérica humana. Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano®. Em algumas variações, o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, as nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora é Abraxano® e o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab (isto é, Avastin®). Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizu-

mab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, Abraxano® é administrado a cada duas semanas. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado a cada três semanas. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas. Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a quantidade eficaz de bevacizumab é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 15 mg/kg.

Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² e a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 10 mg/kg ou aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 100 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas.

Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e que a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de Abraxano® é aproximadamente 260 mg/m². Em algumas variações, Abraxano® é administrado semanalmente. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab está entre aproximadamente 5 mg/kg e aproximadamente 10 mg/kg. Em algumas variações, a quantidade eficaz de bevacizumab é aproximadamente 15 mg/kg. Em algumas variações, o bevacizumab é administrado a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas.

Em algumas variações de alguns dos métodos acima mencionados, a metástase tumoral é câncer de mama metastático, câncer de pulmão metastático, câncer de próstata metastático, câncer de ovário metastático, ou melanoma metastático. Em algumas variações, a metástase tumoral é câncer de mama metastático. Em algumas variações, câncer de mama metastático é pesadamente pré-tratado com e/ou antracilinas taxanos. Em algumas variações, câncer de pulmão metastático é câncer de pulmão de células não-pequenas metastático (NSCLC).

O termo "quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*," como usado neste pedido, refere-se e ambos incluem supressão completa (incluindo substancialmente completo) e/ou parcial. Métodos que indicam tal supressão são conhecidos na técnica e descritos neste pedido, embora seja entendido que administração a um paciente individual baseado na prática médica estabelecida com base em testes clínicos, tais medições não têm de ser dadas em um indivíduo. Em algumas variações, o termo "quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano", como usado neste pedido, refere-se para concluir substancialmente a prevenção de expressão e/ou atividade de VEGF ou redução da quantidade de atividade de VEGF (tal como VEGF-A) e/ou de expressão em células, tecidos ou fluidos *in vivo* na administração de uma formulação que contém um taxano. Em algumas variações, a redução da quantidade de expressão e/ou atividade de VEGF em células, os tecidos ou os

fluidos *in vivo* na administração de uma formulação que contém um taxano são por pelo menos aproximadamente de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 100%. Em algumas variações, a supressão da indução por taxano pode ser observada qualitativamente e/ou quantitativa-
5 mente por métodos conhecidos na técnica e descritos neste pedido.

Em algumas variações, dois ou mais reagentes quimioterápicos são administrados além do taxano na composição de nanopartículas. Estes dois ou mais agentes quimioterápicos podem (mas não necessariamente) pertencer a classes diferentes de agentes quimioterápicos. Exemplos destas
10 combinações são fornecidos neste pedido. Outras combinações também são contempladas.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um antimetabólito (tal como um análogo de nucleosídeo, por exemplo, gemcitabina), e c) um antibiótico antraciclina (tal como epirrubicina). Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®), b) uma quantidade eficaz de um antimetabólito (tal como um análogo nucleosídeos, por exemplo, gemcitabina), e c) uma quantidade eficaz de um
20 antibiótico antraciclina (tal como epirrubicina). Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama em uma configuração de neo-adjuvante. Por exemplo, em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer localmente avançado/inflamatório em um indivíduo em compreendendo administração de 220 mg/m² ao indivíduo de composição
25 de nanopartículas paclitaxel/albumina (tais como Abraxano®) a cada duas semanas; 2000 mg/m² de gemcitabina, a cada duas semanas; e 50 mg/m² de epirrubicina, a cada duas semanas. Em algumas variações, é fornecido
30

um método para tratamento de câncer de mama em um indivíduo em uma configuração de adjuvante, compreendendo administração de 175 mg/m² ao indivíduo de composição de nanopartículas paclitaxel/albumina (tais como Abraxano[®]) a cada duas semanas, 2000 mg/m² de gemcitabina, a cada duas semanas, e 50 mg/m² de epirrubicina, a cada duas semanas.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um agente baseado em platina (tal como carboplatina), e c) um anticorpo terapêutico (tal como anticorpo de anti-HER2 (tal como Herceptin[®]) e anticorpo anti-VEGF (tal como Avastin[®])). Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), b) uma quantidade eficaz de um agente baseado em platina (tal como carboplatina), e c) um anticorpo terapêutico (tal como anticorpo de anti-HER2 (tal como Herceptin[®]) e anticorpo anti-VEGF (tal como Avastin[®])). Em algumas variações, o método é para o tratamento de qualquer câncer de mama avançado, câncer de mama metastático, câncer de mama em uma configuração de adjuvante, e câncer de pulmão (incluindo NSCLC e NSCLC avançado). Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer metastático em um indivíduo, compreendendo administração de 75 mg/m² ao indivíduo de composição de nanopartículas paclitaxel/albumina (tal como Abraxano[®]) e carboplatina, AUC=2, em que a administração é realizada semanalmente durante três semanas com a quarta semana sem. Em algumas variações, o método, além disso, compreende semanalmente a administração aproximadamente 2 a 4 mg/kg de Herceptin[®].

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas paclitaxel/albumina (tal como Abraxano[®]) e carboplatina, AUC=2, em que a administração é realizada semanalmente durante três semanas com a quarta semana sem. Em algumas variações, o método, além disso, compreende semanalmente a administração aproximadamente 2 a 4 mg/kg de Herceptin[®].

dendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um agente baseado em platina (tal como carboplatina), e c) um alcaloide vinca (tal como Navelbina). Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), b) uma quantidade eficaz de um agente baseado em platina (tal como carboplatina), e c) um alcaloide vinca (tal como Navelbina). Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de pulmão.

Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um agente alquilante (tal como ciclofosfamida) e c) um antibiótico antraciclina (tal como adriamicina). Em algumas variações, a invenção fornece um método para tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer) em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina, b) uma quantidade eficaz de um agente alquilante (tal como ciclofosfamida) e c) um antibiótico antraciclina (tal como adriamicina). Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama de primeiro estágio. Em algumas variações, o método é para o tratamento de câncer de mama em configuração de um adjuvante ou de um neoadjuvante. Por exemplo, em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama de primeiro estágio em um indivíduo, compreendendo administração de 260 mg/m² de composição de nanopartículas paclitaxel/albumina (tais como Abraxano[®]), 60 mg/m² de adriamicina, e 600 mg/m² de ciclofosfamida, em que a administração é realizada

uma vez cada duas semanas.

Outras variações são fornecidas na Tabela 1, por exemplo, em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama avançado em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®), b) uma quantidade eficaz de carboplatina. Em algumas variações, o método, além disso, compreende a administração de uma quantidade eficaz de Herceptin® ao indivíduo. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama metastático em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®), b) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de pulmão de células não-pequenas avançado em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano®), b) uma quantidade eficaz de carboplatina.

Em algumas variações, é fornecido uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina) e pelo menos um outro agente quimioterápico. As composições descritas neste pedido podem compreender quantidades eficazes do taxano e o agente quimioterápico para o tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer). Em algumas variações, o agente quimioterápico e o taxano estão presentes na composição em uma proporção predeterminada, tal como as proporções de peso descritas neste pedido. Em algumas variações, a invenção fornece uma composição sinergística de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel) e quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico. Em algumas variações, outro agente quimioterápico

é um anticorpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por exemplo, Avastin®).

Em algumas variações, a invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) para uso no tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer), em que o dito uso compreende administração simultânea e/ou sequencial de pelo menos um outro agente quimioterápico. Em algumas variações, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um agente quimioterápico do uso no tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer), em que o uso dito compreende e/ou simultâneo administração sequencial de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, a invenção fornece composições de nanopartículas contendo taxano e composições compreendendo um outro agente quimioterápico para simultâneo, e/ou uso sequencial do tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer).

Modos de Administração

A composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (também mencionado como "composição de nanopartículas") e o agente quimioterápico pode ser administrada simultaneamente (isto é, administração simultânea) e/ou em sequência (isto é, administração sequencial).

Em algumas variações, a composição de nanopartículas e o agente quimioterápico (incluindo os agentes quimioterápicos específicos descrevendo neste pedido) são administrados simultaneamente. O termo "administração simultânea," como usado neste pedido, significa que a composição de nanopartículas e o agente quimioterápico são administrados com um intervalo de tempo de não mais do que 15 minutos, tal como não mais do que 10, 5, ou 1 minuto(s). Quando os fármacos são administrados simultaneamente, o fármaco nas nanopartículas e o agente quimioterápico podem estar contidos na mesma composição (por exemplo, uma composição compreendendo tanto as nanopartículas como o agente quimioterápico) ou em composições separadas (por exemplo, as nanopartículas estão contidas em uma composição e o agente quimioterápico está contido em outra composição). Por e-

xemplo, o taxano e o agente quimioterápico podem estar presentes em uma composição única que contém pelo menos duas nanopartículas diferentes, em que algumas nanopartículas na composição compreendem o taxano e uma proteína transportadora, e alguns outras nanopartículas na composição 5 compreendem o agente quimioterápico e uma proteína transportadora. A invenção contempla e engloba tais composições. Em algumas variações, somente o taxano está contido em nanopartículas. Em algumas variações, a administração simultânea do fármaco na composição de nanopartículas e o agente quimioterápico podem ser combinados com doses suplementares de 10 taxano e/ou agente quimioterápico.

Em algumas variações, a composição de nanopartículas e o agente quimioterápico são administrados em sequência. O termo "administração sequencial" como usado neste pedido significa que o fármaco na composição de nanopartículas e o agente quimioterápico são administrados com 15 um intervalo de tempo de mais aproximadamente que 15 minutos, tal como mais aproximadamente que qualquer um de 20, 30, 40, 50, 60 ou mais minutos. A composição de nanopartículas ou o agente quimioterápico podem ser administrados primeiro. A composição de nanopartículas e o agente quimioterápico estão contidos em composições separadas, que podem estar contidas nos mesmos pacotes ou diferentes. 20

Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico é simultânea, isto é, o período de administração da composição de nanopartículas e de agente quimioterápico se sobrepõe um com outro. Em algumas variações, a administração da 25 composição de nanopartículas e o agente quimioterápico é não-simultânea. Por exemplo, em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas é terminada antes que o agente quimioterápico seja administrado. Em algumas variações, a administração do agente quimioterápico é terminada antes que a composição de nanopartículas seja administrada. O período do tempo entre estas duas administrações não-simultâneas pode variar de aproximadamente duas a oito semanas, tal como aproximadamente 30 quatro semanas.

A frequência de dosagem da composição de nanopartículas contendo fármaco e o agente quimioterápico podem ser ajustados sobre o curso do tratamento, baseado no juízo do médico responsável pela de administração. Quando administrado separadamente, a composição de nanopartículas contendo fármaco e o agente quimioterápico pode ser administrado em frequência de dosagem diferente ou intervalos. Por exemplo, o fármaco contendo composição de nanopartículas pode ser administrado semanalmente, enquanto um agente quimioterápico pode ser administrado mais ou menos frequentemente. Em algumas variações, a formulação de liberação contínua sustentada da nanopartícula contendo fármaco e/ou agente quimioterápico pode ser usada. Várias formulações e os dispositivos para executar a liberação sustentada são conhecidos na técnica.

A composição de nanopartículas e o agente quimioterápico podem ser administrados usando a mesma via de administração ou diferentes vias de administração. Em algumas variações (tanto para administrações simultâneas como para sequenciais), o taxano na composição de nanopartículas e o agente quimioterápico são administrados em uma proporção predeterminada. Por exemplo, em algumas variações, a proporção por peso do taxano na composição de nanopartículas e o agente quimioterápico é aproximadamente 1 para 1. Em algumas variações, a proporção por peso pode estar entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 e aproximadamente 1000 a aproximadamente 1, ou entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 e 100 a aproximadamente 1. Em algumas variações, a proporção por peso do taxano na composição de nanopartículas e o agente quimioterápico é menor que aproximadamente 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, e 1:1. Em algumas variações, a proporção por peso do taxano na composição de nanopartículas e o agente quimioterápico é mais do que aproximadamente qualquer um de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Outras proporções são contempladas.

As doses necessárias de taxano e/ou agente quimioterápico podem (mas não necessariamente) ser mais baixas do que o que é normalmente necessário quando cada agente é administrado sozinho. Dessa ma-

neira, em algumas variações, uma quantidade subterapêutica do fármaco em composição de nanopartículas e/ou agente quimioterápico são administrados. "Quantidade subterapêutica" ou "nível subterapêutico" referem-se a uma quantidade que é menos do que a quantidade terapêutica, isto é, menos do que a quantidade normalmente usada quando o fármaco em composição de nanopartículas e/ou agente quimioterápico são administrados sozinhos. A redução pode ser refletida em termos da quantidade administrada a uma dada administração e/ou quantidade administrada em um dado período de tempo (frequência reduzida).

Em algumas variações, agente quimioterápico suficiente é administrado para permitir a redução da dose normal do fármaco na composição de nanopartículas necessária para efetuar o mesmo grau de tratamento por pelo menos aproximadamente de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou mais. Em algumas variações, fármaco suficiente na composição de nanopartículas é administrada para permitir a redução da dose normal do agente quimioterápico necessário para afetar o mesmo grau de tratamento por pelo menos aproximadamente de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou mais.

Em algumas variações, a dose tanto do taxano na composição de nanopartículas como do agente quimioterápico é reduzida quando comparada com a dose normal correspondente de cada um quando administrados sozinhos. Em algumas variações, tanto o taxano na composição de nanopartículas como o agente quimioterápico são administrados em um subterapêutico, isto é, nível reduzido. Em algumas variações, a dose de composição de nanopartículas e/ou agente quimioterápico é substancialmente menor que a dose tóxica máxima estabelecida (MTD). Por exemplo, a dose de composição de nanopartículas e/ou agente quimioterápico é menos que aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, ou 10% do MTD.

Uma combinação das configurações de administração descritas neste pedido pode ser usada. Os métodos de terapia de combinação descritos neste pedido podem ser realizados sozinhos ou em conjunto com outra terapia, tal como cirurgia, radiação, quimioterapia, imunoterapia, terapia ge-

nética, e similares. Adicionalmente, uma pessoa que tem um maior risco de desenvolver a doença proliferativa pode receber tratamentos para inibir ou e/ou atrasar o desenvolvimento da doença.

Como será entendido por aqueles versados na técnica ordinária,
5 as doses apropriadas de agentes quimioterápicos serão aproximadamente os já empregados na terapia clínica em que o agente quimioterápico é administrado sozinho ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. A variação na dosagem ocorrerá provavelmente dependendo da condição que é tratada. Como descrito acima, em algumas variações, os agentes quimioterapêuticos podem ser administrados a um nível reduzido.
10

As composições de nanopartículas descritas neste pedido podem ser administradas em um indivíduo (tal como um ser humano) via várias vias, tal como parenteralmente, incluindo intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inalatória, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutânea, intraocular, intratecal, ou transdérmica. Por exemplo, a composição de nanopartículas pode ser administrada pela inalação para tratamento de condições do trato respiratório. A composição pode ser usada para tratamento de condições respiratórias, tais como fibrose pulmonar, bronquiolite obliterante, câncer de pulmão, carcinoma broncoalveolar, e similares. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é administrada intravenosamente. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é administrada oralmente.
15
20

A frequência de dosagem da administração da composição de nanopartículas depende da natureza da terapia de combinação e a doença particular que é tratada. Uma frequência de dosagem exemplar inclui, mas não é limitada a, semanalmente sem intervalo; semanalmente, três de quatro semanas; uma vez a cada três semanas; uma vez a cada duas semanas; semanalmente, duas de três semanas. Vide também Tabela 1.
25

A dose do taxano na composição de nanopartículas variará com a natureza da terapia de combinação e a doença particular que é tratada. A dose deve ser suficiente para efetuar uma resposta desejável, tal como uma resposta terapêutica ou profilática contra uma doença particular. Uma dose
30

exemplar do taxano (em algumas variações, paclitaxel) na composição de nanopartículas inclui, mas não é limitado a, aproximadamente qualquer uma 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, e 300 mg/m². Por exemplo, a dosagem de paclitaxel em uma composição de nanopartículas pode estar na faixa de 100 a 400 mg/m² quando fornecimento em um período de duração de 3 semanas, ou 50 a 250 mg/m² quando dado em um período de duração semanal. Vide também Tabela 1.

Outros períodos exemplares de duração de dosagem da administração da composição de nanopartículas (tais como a composição de nanopartículas paclitaxel/albumina, por exemplo, Abraxano®) incluem, mas não são limitados a, 100 mg/m², semanalmente, sem intervalo; 75 mg/m² semanalmente, 3 de quatro semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 2 de 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sem intervalo; 175 mg/m², uma vez a cada 2 semanas; 260 mg/m², uma vez a cada 2 semanas; 260 mg/m², uma vez a cada 3 semanas; 180 a 300 mg/m², a cada três semanas; 60 a 175 mg/m², semanalmente, sem intervalo. Além disso, o taxano (sozinho ou na terapia de combinação) pode ser administrado seguindo um regime de dosagem metronômica descrito neste pedido.

Os regimes exemplares de dosagem da terapia de combinação da composição de nanopartículas (tais como composição de nanopartículas paclitaxel/albumina, por exemplo, Abraxano®) e outros agentes incluem, mas não são limitados a, 125 mg/m² semanalmente, dois de três semanas, mais 825 mg/m² de Xeloda®, diariamente; 260 mg/m² uma vez a cada duas semanas, mais 60 mg/m² de adriamicina e 600 mg/m² de ciclofosfamida, uma vez a cada duas semanas; 220 a 340 mg/m² uma vez a cada três semanas, mais carboplatina, AUC=6, uma vez a cada três semanas; 100 a 150 mg/m² semanalmente, mais carboplatina, AUC=6, uma vez a cada três semanas; 175 mg/m² uma vez a cada duas semanas, mais 2000 mg/m² de gemcitabina e 50 mg/m² de epirubicina, uma vez a cada duas semanas; e 75 mg/m² semanalmente, três de quatro semanas, mais carboplatina, AUC=2, sema-

nalmente, três de quatro semanas.

Em algumas variações, a composição de nanopartículas do taxano e o agente quimioterápico é administrada de acordo com qualquer um dos regimes de dosagem descritos na Tabela 1.

5 Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 1 a 35 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 1 a 35 na Tabela 1. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama metastático ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 2, 4 a 8, e 10 a 15 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimio-
10 terápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 2, 4 a 8, e 10 a 15 na Tabela 1.
15
20

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama avançado ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 1 e 16 na Tabela 1. Em algumas variações, administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico, pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 1 e 16 na Tabela 1. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama de estágio IV ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma

* composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme a Linha 3 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser o regime de dosagem como indicado na Linha 3 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama em um indivíduo em uma configuração de ajuvante compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 18 a 24 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado em Linhas 18 a 24 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de mama em um indivíduo em uma configuração de neoadjuvante compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 25 a 35 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 25 a 35 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de pulmão ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 36 a 48 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado em Linhas 36 a

48 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de NSCLC (incluindo NSCLC avançado e primeira linha NSCLC) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 36 a 40 e 42 a 43 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 36 a 40 e 42 a 43 na Tabela 1. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento da malignidade de tumor sólido avançado no pulmão em um indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme a Linha 41 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico podem ser os regimes de dosagem como indicado na Linha 41 na Tabela 1. Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de SCLC ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme Linha 48 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico podem ser os regimes de dosagem como indicado na Linha 48 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de ovário ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 49 a 52 na Tabela 1. Em algumas variações, a administra-

* ção da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 49 a 52 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de pescoço e cabeça ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 53 a 55 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 53 a 55 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento do tumor sólido (incluindo o tumor sólido avançado) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 56 a 59 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 56 a 59 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento do melanoma (incluindo o melanoma metastático) ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 60 a 63 na Tabela 1. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado em Linhas 60 a 63 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer colorretal metastático ao indivíduo compreendendo administração

ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme a Linha 64 na Tabela 1. Em algumas variações, a 5 administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser o regime de dosagem como indicado na Linha 64 na Tabela 1.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer pancreático ao indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina, e b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico conforme as Linhas 65 a 66 na Tabela 1. Em algumas variações, a 10 administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 65 a 15 66 na Tabela 1.

TABELA 1

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
1.	ABX + Carboplatina + Herceptin®	ABX: 100 mg/m ² D1, 8, 15 q 4 semanas x 6 Carbo: AUC=2D1, 8, 15 q 4 semanas x 6 Herceptin®: 4 mg/kg na semana 1, 2 mg/kg em todas as semanas subsequentes	Câncer de Mama HER2 + avançado	Um estudo de Fase II de dose-densa semanalmente de paclitaxel em nanopartícula (ABI-007) carboplatina®, com Herceptin® como terapia de primeira ou segunda linha de câncer de mama HER2+ avançado
2.	Somente ABX (+Herceptin®)	ABX: 125 mg/m ² toda a semana x 3/4	Câncer de Mama metastático	Estudo de Fase II da monoterapia de Abraxano® semanalmente para primeira linha em CMM (mais Herceptin® em pacientes HER2+)
		L1: ABX: 80 mg/m ² Nav: 15 mg/m ² L2: ABX: 90 mg/m ²		Estudo de Fase I-II

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
3.	ABX + Navelbina® (±G-CSF)	Nav: 20 mg/m ² L3: ABX: 100 mg/m ² Nav: 22,5 mg/m ² L4: ABX: 110 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² toda a semana todos os níveis	Câncer de Mama Estágio IV	ABX + Navelbina® semanalmente, com ou sem G-CSF, em câncer de mama estágio IV
4.	ABX + Xeloda®	ABX: 125 mg/m ² toda a semana x 2/3 Xeloda®: 825 mg/m ² D1 a 14 3 vezes na semana	Câncer de Mama Metastático	Estudo MBC de Fase II ABX primeira linha + Xeloda®
5.	ABX + Antraciclina		Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase I/II ABX mais Doxil Câncer de Mama Metastático para MBC mais PK limitada
6.	ABX + Gemcitabina	ABX: 125 mg/m ² GEM: 1000 mg/m ² toda a semana x 2/3	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase II randomizado de nab semanalmente (nanopartícula ligada à albumina)-Paclitaxel (nab-paclitaxel)em Combinação com Gemtabicina em Pacientes com Câncer de Mama Metastático HER2 Negativo
7.	ABX + Lapatinibe		Câncer de Mama Metastático	Fase I/II Abraxano® + GW572016
8.	ABX + Lapatinibe	ABX: 100 mg/m ² toda a semana x 3/4 Lapatinibe: começando em 1000 mg/d x 2 dias	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase I de dose escalonada de um pulso de quimiosensibilização com lapatinibe oral 2 dias dado antes do Abraxano® intravenoso semanalmente em pacientes com tumores sólidos avançados

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
9.	ABX + FEC (+Herceptin®)	ABX: 220 mg/m ² 2 vezes na semana x 6 seguido por FEC: 4 ciclos (+Herceptin® para pacientes HER2+)	Câncer de Mama	Estudo de Fase II pré-operatório de Abraxano® seguido por FEC (+Herceptin® como apropriado) em câncer de mama
10.	ABX + Carboplatina +Avastin®	ABX: 100 mg/m ² toda a semana D1, 8, 15 Carbo: AUC = 2 toda a semana D1, 8, 15 Avastin®: 10 mg/m ² 2 vezes na semana	Câncer de Mama Metastático (HER2-, ER-, PR-)	Estudo de Fase II de segurança e tolerabilidade de Abraxan®, Avastin® e carboplatina em pacientes com câncer de mama metastático triplamente negativo
11.	ABX + Avastin®	ABX: 130 mg/m ² toda a semana + Avastin® vs ABX: 260 mg/m ² 2 vezes na semana + Avastin® vs ABX: 260 mg/m ² 3 vezes na semana + Avastin®	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase 3 com três braços na primeira linha para pacientes com MBC HER2-negativo
12.	ABX + Avastin®	ABX: 125 mg/m ² toda a semana x 3/4 + Avastin®	Câncer de Mama Metastático	Estudo de braço único de Abraxano® e Avastin® em primeira linha para MBS
13.	ABX + Avastin®	ABX + Avastin® toda a semana vs Taxol® + Avastin® toda a semana	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase III randomizado em primeira e segunda linha para MBC com análise biológica correlacionada
	ABX + Xeloda®			Abraxano® de Fase II em combinação com

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
14.	+ Lapatinibe		Câncer de Mama Metastático	Xeloda® e Lapatinibe para câncer de mama metastático
15.	ABX + Gemcitabina	ABX: 3000 mg/m ² D1 3 vezes na semana Gem: 1250 mg/m ² D1 8 3 vezes na semana	Câncer de Mama Metastático	Estudo de braços único de Fase II de Abraxano® e gemcitabina para primeira linha de MBC
16.	ABX + RAD001		Câncer de Mama Avançado	Estudo de Fase I/II de Abraxano® em combinação com RAD001 em pacientes com câncer de mama avançado
17.	ABX + Sutent®		Câncer de Mama	Estudo de Fase I de Abraxano® em combinação com Sutent®
18.	ABX + AC + G-CSF (+Herceptin®)	AC + G-CSF 2 vezes na semana x 4 seguido por ABX: 260 mg/m ² 2 vezes na semana x 4 (+ Herceptin® para pacientes HER2+)	Adjuvante em Câncer de Mama	Abraxano® em quimioterapia adjuvante em dose-densa para estágio inicial de câncer de mama
19.	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin®)	AC em dose-densa + G-CSF seguida por ABX (+ Herceptin® para pacientes HER2+) toda a semana	Adjuvante em Câncer de Mama	Estudo adjuvante piloto de Fase II de Abraxano® em câncer de mama
20.	ABX + AC	AC seguido por ABX: 260 mg/m ² vs AC seguido por Taxol® Rx com 16 semanas de duração	Adjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Registro de Dose densa de adjuvante
21.] ABX + AC (+G-CSF)	AC 2 vezes por semana seguido por ABX: 260 mg/m ² +G-CSF 2 vezes na semana RX com 16 semanas	Adjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II de dose densa de adjuvante experimental de Abraxano® em câncer de mama

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
		de duração		
22.	ABX + AC (+Avastin®)	AC em dose densa seguido por ABX (+ Avastin® em pacientes HER2+)	Adjuvante em Câncer de Mama	Estudo de adjuvante experimental para câncer de mama
23.	ABX + AC	AC seguido por ABX 2 vezes na semana ou 3 vezes na semana	Adjuvante em Câncer de Mama	Estudo BIG: Dose densa vs quimioterapia adjuvante padrão
24.	ABX (ABI-007) + AC + Neulasta®	AC seguido por ABX 2 vezes na semana x 4	Adjuvante em Câncer de Mama	Estudo Piloto de Fase II de Avaliação da Segurança de um Regime em Dose-Densa - AC x 4 => ABI-007 x 4 Q 2 SEMANAS + Neulasta® - Dado como Quimioterapia Adjuvante para Mulheres de Alto-Risco com Câncer de Mama Inicial
25.	ABX + FEC (+Herceptin®)	ABX: 100 mg/m ² toda a semana x 12 seguido por 5-FU: 500 mg/m ² 3 vezes na semana Epirubicina: 100mg/m ² (sem Herceptin®) ou Epirubicina: 75 mg/m ² (com Herceptin® para pacientes HER2+) Ciclofosfamida: 500 mg/m ² 3 vezes na semana	Neoadjuvante em Câncer de Mama Localmente Avançado	Um Estudo de Fase II de Quimioterapia Neoadjuvante com Paclitaxel ligado à nanopartícula de albumina semanalmente sucessivo (Abraxane®) Seguido por 5-Fluoracil, Epirubicina, Ciclofosfamida (FEC) em Câncer de Mama Localmente Avançado
26.	ABX + Gemcitabina+ Epirubicina	Braço 1: Neoadjuvante: Gem: 2000 mg/m ² , ABX: 175 mg/m ² , Epi 50 mg/m ² 2 vezes na semana x 6	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II de Gemcitabina, Epirubicina, ABI-007 (GEA) Neoadjuvante em Dose Densa, em

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
		Braço 2: Adjuvante: Gem: 2000 mg/m ² , ABX: 220 mg/m ² 2 vezes na semana x 4		Câncer de Mama Localmente Avançado ou Inflamatório
27.	ABX + Herceptin®	ABX: 260 mg/m ² 2 vezes na semana + Herceptin® seguido por Navelbina® + Herceptin®	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II Multicêntrico de neoadjuvante
28.	ABX + Carboplatina (+ Herceptin®) +AC	TAC vs AC seguido por ABX + carbo vs AC seguido por ABX + carbo + Herceptin®	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II Randomizado de 3 braços de dose densa de quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama
29.	ABX + Capecitabina	ABX: 260 mg/m ² 3 vezes na semana x 4 Xeloda® 850 mg/m ² D1 a 14 3 vezes na semana x 4	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II neoadjuvante de Abraxano® e capecitabina em câncer de mama localmente avançado
30.	ABX + Carboplatina (+ Avastin®)	ABX toda a semana carbo toda a semana + Avastin® em pacientes HER2+	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase I/II de quimioterapia neoadjuvante (NCT) com paclitaxel em nanopartícula semanalmente (ABI-007, Abraxano®) em combinação com carboplatina e Avastin® em estágio clínico I a III
31.	ABX + Carboplatina + Herceptin® + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² toda a semana x 3/4 Carbo: AUC = 5 + Herceptin® + Avastin® Ciclo de 4 semanas x 6	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II de bevacizumab administrado semanalmente com trastuzumabe, ABI-007, e carboplatina semanalmente como terapia pré-operatória em tumores de câncer de

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
				mama com gene HER2-neu amplificado
32.	ABX + Lapatinibe	ABX: 260 mg/m ² 3 vezes na semana Lapatinibe: 1000 mg/dia	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de neoadjuvante experimental com combinação de ABI-007 (Abraxano®) e GW572016 (Lapatinibe)
33.	ABX + Capecitabina	ABX: 200 mg/m ² 3 vezes na semana x 4 Xeloda®: 1000 mg/m ² D1 a 14 3 vezes na semana x 4	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II neoadjuvante de Abraxano® e capecitabina em tumor de mama localmente avançado
34.	ABX ± Avastin® + AC (+ G-CSF)	ABX toda a semana ± Avastin® seguido por A toda a semana + C diariamente vs Taxol® toda a semana ± Avastin® seguido por A toda a semana + C diariamente	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase III de paclitaxel vs Abraxano® com ou sem Avastin® em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida mais G-CSF
35.	ABX + AC	ABX seguido por AC	Neoadjuvante em Câncer de Mama	Estudo de Fase II neoadjuvante com análise de expressão gênica
36.	ABX + Carboplatina + Avastin®	ABX: 300 mg/m ² 3 vezes na semana Carbo: AUC = 6 3 vezes na semana Avastin® 15 mg/kg 4 ciclos	1ª linha para NSCLC avançado	Um estudo de Fase II aberto de Abraxano®, carboplatina e Avastin® em pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas e não-escamosas células avançado
37.	ABX + Carboplatina	L1: ABX: 225 mg/m ² L2: ABX: 260 mg/m ² L3: ABX: 300 mg/m ² Coortes 1 a 4: ABX 3 vezes na semana Coortes 5 a 7: ABX semanalmente	NSCLC avançado	Estudo experimental de toxicidade de Fase II de Abraxan® e carboplatina em câncer de pulmão de células

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
		Coorte: 8: 75 pacientes adicionais Carbo fixada em AUC = 6 3 vezes na semana		não-pequenas
38.	ABX + Carboplatina	Carbo: AUC = 6 + ABX vs Carbo: AUC = 6 + Taxol®: 225 mg/m²	1ª linha para NSCLC	Registro de Fase III – terapia de 1ª linha para NSCLC
39.	ABX + Carboplatina	ABX: 100 mg/m² d1, 8, 15 Carbo: AUC = 6 4 vezes na semana Correção: ABX: 125 mg/m² D1, 8, 15	1ª linha para NSCLC	Estudo de Fase II de Abraxano® semanalmente mais carboplatina na 1ª para NSCLC
40.	ABX + Carboplatina + Avastin®	Semanalmente	NSCLC	
41.	ABX + Carboplatina	Braço 1: ABX: 100, 125, 150 mg/m² D1, 8, 15 4 vezes na semana Braço 2: ABX 220, 260, 300, 340 mg/m² 3 vezes na semana Braço 3: ABX 100, 125, 150 mg/m² D1, 8 Carbo: AUC = 6 em todos os braços	Câncer de Pulmão – Tumor Maligno Sólido Avançado	Estudo de Fase I de carboplatina e Abraxano® em um período de duração semanal e a cada três semanas em pacientes com Tumores Malignos Sólidos Avançados
42.	ABX + Gemcitabina ou ABX + Avastin®		NSCLC	Abraxano® em combinação com gemcitabina ou Avastin®
43.	ABX + Gemcitabina		NSCLC	Estudo de Fase I de Abraxano® em combinação com gemcitabina
44.	ABX + Carboplatina + Avastin®	ABX: 225, 260, 300 mg/m² Carbo: AUC = 6 3 vezes na semana	Câncer de Pulmão	Estudo de Fase I/II se Abraxano® e carboplatina AUC 6, mais Avastin® (desenho da

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
		+ Avastin®		Fase I 3+3 Padrão; Fase II: 40 pacientes)
45.	ABX + Alimta®	ABX: 220, 260, 300 mg/m ² 3 vezes na semana Pemtrexede: 500mg 3 vezes na semana	Câncer de Pulmão	Estudo de Fase I/II de Abraxano® + Alimta® para 2 ^a linha em NSCLC
46.	ABX + Cisplatina		Câncer de Pulmão	Estudo de Fase I/II de Abraxano® mais cisplatina em NSCLC avançado
47.	ABX + Navelbina® + Cisplatina		Câncer de Pulmão	Estudo de Fase I/II de Abraxano®, Navelbina® e Cisplatina para tratamento de NSCLC avançado
48.	ABX + Carboplatina	ABX: 300 mg/m ² 3 vezes na semana Carbo: AUC = 6 3 vezes na semana	SCLC	Estudo de Fase II de Abraxano® e carboplatina em câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo
49.	ABX + Carboplatina	ABX: 100 mg/m ² toda a semana x 3/4 Carbo: AUC = 6	Câncer Ovariano	Estudo de Fase II de Abraxano® + Carboplatina em câncer ovariano recorrente
50.	ABX + Carboplatina	ABX: toda a semana ABX: 3 vezes na semana Carbo: AUC = 6 em ambos os braços	Câncer Ovariano	Estudo de Fase I de Abraxano® mais carbo para tratamento de câncer ovariano avançado
51.	ABX + Carboplatina	ABX: TBD por ABI-CA034 vs Taxol® 175 mg/m ² Carbo: AUC = 6 em ambos os braços	Câncer Ovariano	Estudo de Registro de 1 ^a linha, da melhor forma reduzido. Carbo AUC 6 + ABX vs Carbo + Taxol 175 mg/m ² . Meta: sobrevida livre de recaída, sobrevida
52.	ABX + Avastin®	ABX: 100mg/m ² toda a semana x 3/4	Câncer Ovariano	Estudo de Fase II de bevacizumab com Abraxano® em pacientes com carcinoma

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
		Avastin®: 10mg/m ² 2 vezes na semana		ovariano epitelial primário ou peritoneal primário resistente à platina
53.	ABX + 5-FU + Cisplatina	ABX: D1 5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 cisplatina: 75 mg/m ² D1 seguido por XRT/cirurgia	Câncer de Cabeça e PESCOÇO	Câncer de Cabeça e PESCOÇO localizado irresssecável Abraxano® de Fase II em combinação com 5-FU e cisplatina
54.	ABX + 5-FU + Cisplatina	5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 cisplatina: 75 mg/m ² D1 ± ABX D1 seguido por XRT/cirurgia	Câncer de Cabeça e PESCOÇO	Câncer de Cabeça e PESCOÇO localizado irresssecável 5-FU de Fase III e cisplatina com ou sem Abraxano®
55.	ABX + Cetuximabe		Câncer de Cabeça e PESCOÇO	Estudo de Fase II multicêntrico de Abraxano® em combinação com cetuximabe no tratamento de 1ª linha de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado ou metastático
56.	ABX + Rapamicina	ABX: 100mg/m ² toda a semana Rapamicina: 5 a 40 mg em dose escalonada	Tumores Sólidos	Estudo de Fase I de Rapamicina em Combinação com Abraxano® em Tumores Sólidos Avançados
57.	ABX + Satraplatina		Tumores Sólidos	Estudo de Fase I de Abraxano® e Satraplatina
58.	ABX + Gemcitabina	ABX: 180, 220, 260, 300, 340 mg/m ² 3 vezes na semana Gemcitabina: 1000mg/m ² D1 e D8	Tumores Sólidos Avançados	Estudo de Fase I de Abraxano® em combinação com Gemcitabina
59.	ABX + Gefitinibe	ABX: 100 mg/m ² toda a semana x 3/4	Tumores Sólidos	Estudo de Fase de escalonamento de

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
		Gefitinibe iniciando em 1000 mg/d x 2	Avançados	dose de pulso de quimiosensibilização de gefitinibe dado antes do Abraxano® semanalmente
60.	ABX + Avastin®		Melanoma Metastático	Estudo de Fase II de Abraxano® e Avastin® em melanoma metastático
61.	ABX + Avastin®		Melanoma	Abraxano® e Avastin® como terapia para pacientes com melanoma maligno
62.	ABX + Carboplatina		Melanoma Metastático	Estudo de Fase II de Abraxano® e carboplatina em melanoma metastático
63.	- ABX + Sorafenibe + Carboplatina	ABX: toda a semana Sorafenibe: D2 a 19 Carbo: AUC = 6 D1	Melanoma Metastático	Estudo de Fase II de Abraxano® em combinação com carboplatina e sorafenibe em melanoma metastático
64.	ABX + Capecitabina		Câncer Colorretal Metastático (após falha da terapia baseada em oxaliplatina em terapia baseada em Irinotecano)	Estudo de Fase II de Abraxano® em combinação com Xeloda® para pacientes previamente tratados com câncer colorretal avançado ou metastático
65.	ABX + Gemcitabina	Semanalmente	Câncer Pancreático	Estudo de Fase I de Abraxano® em combinação com gemcitabina em câncer pancreático
66.	ABX + Gemcitabina	ABX + Gem vs Gem	Câncer Pancreático	Estudo de registor de Fase III em câncer pancreático
67.	ABX + agentes antiangiogênicos		Abraxano® combinado com agentes antiangiogênicos, por exemplo, Avastin®	

Nº da Linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do protocolo
68.	ABX + inibidores de proteassomo		Abraxano® combinado com inibidores de proteassomo, por exemplo, Velcade®	
69.	ABX + inibidores de EGFR		Abraxano® combinado com inibidores de EGFR, por exemplo, Tarceva®	

Como usado neste pedido (por exemplo, na Tabela 1), ABX refere-se a Abraxano®; GW572016 refere-se a lapatinibe; Xel refere-se a capécitabina ou Xeloda®; bevacizumab também é conhecido como Avastin®; o trastuzumabe também é conhecido como Herceptin®; o pemtrexed também é conhecido como Alimta®; o cetuximabe também é conhecido como Erbitux®; o gefitinibe também é conhecido como Iressa®; FEC refere-se a uma combinação de 5-fluorouracil, Epirubicina e Ciclofosfamida; AC refere-se a uma combinação de Adriamicina mais Ciclofosfamida; TAC refere-se ao regime de adjuvante de câncer de mama aprovado pelo FDA; RAD001 refere-se a um derivado de rapamicina; NSCLC refere-se a câncer de pulmão de células não-pequenas; e SCLC refere-se a câncer de pulmão de pequenas células.

Como usado neste pedido (por exemplo, na Tabela 1), AUC refere-se à área sob a curva; 4 vezes na semana refere-se a uma dose a cada 4 semanas; 3 vezes na semana refere-se a uma dose a cada 3 semanas; 2 vezes na semana refere-se a uma dose a cada 2 semanas; toda a semana refere-se a uma dose semanal; toda a semana x 3/4 refere-se a uma dose semanal durante 3 semanas com a 4^a semana sem; toda a semana x 2/3 refere-se a uma dose semanal durante 2 semanas com 3^a semana sem.

20 Terapia de combinação com terapia de radiação e cirurgia

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratamento da doença proliferativa (tal como câncer) compreendendo uma primeira terapia compreendendo administração de um taxano (particularmente, nanopartículas compreendendo um taxano) e uma proteína transpor-

tadora e uma segunda terapia compreendendo radiação e/ou cirurgia.

Em algumas variações, o método compreende: a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo uma quantidade eficaz de 5 um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) e b) uma segunda terapia compreendendo terapia de radiação, cirurgia, ou combinação das mesmas. Em algumas variações, o taxano é recoberto por proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, a segunda terapia é a terapia de radiação. Em algumas variações, a segunda terapia é cirurgia.
10

Em algumas variações, o método compreende a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina; e b) uma segunda terapia compreendendo terapia de radiação, cirurgia, ou 15 combinação das mesmas. Em algumas variações, a segunda terapia é a terapia de radiação. Em algumas variações, a segunda terapia é cirurgia. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a composição de nanopartículas paclitaxel/albumina é substancialmente livre 20 (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, a proporção por peso da albumina a paclitaxel na composição é aproximadamente 18:1 ou menos, tal como aproximadamente 9:1 ou menos. Em algumas variações, o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não 25 mais que aproximadamente 200 nm e a composição paclitaxel/albumina são substancialmente livres (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, a composição de nanopartículas 30 é Abraxano®.

A administração da composição de nanopartículas pode ser antes da radiação e/ou cirurgia, após a radiação e/ou cirurgia, ou simultânea

com a radiação e/ou cirurgia. Por exemplo, a administração da composição de nanopartículas pode preceder ou a seguir da terapia de radiação e/ou cirurgia em intervalos nos limites de minutos a semanas. Em algumas variações, o período do tempo entre a primeira e a segunda terapia é tal que o taxano e a radiação/cirurgia ainda seriam capazes de exercer um efeito vantajosamente combinado sobre a célula. Por exemplo, o taxano (tal como paclitaxel) na composição de nanopartículas pode ser administrado menos que aproximadamente 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 horas antes da cirurgia e/ou radiação. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é administrada menos de aproximadamente 9 horas antes da radiação e/ou cirurgia. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é administrada menos que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 dias antes da radiação/cirurgia. Em algumas variações, o taxano (tais como paclitaxel) na composição de nanopartículas é administrado menos que aproximadamente 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, ou 120 horas após a radiação e/ou cirurgia. Em algumas variações, pode ser desejável estender o período do tempo do tratamento significativamente, onde vários dias a várias semanas passam entre a duas terapias.

A radiação contemplada neste pedido inclui, por exemplo, raios γ , raios X (raio externo), e a entrega direcionada de isótopos radiativos a células tumorais. Outras formas de fatores prejudiciais do DNA também são contempladas, tais como micro-ondas e irradiação UV também são contempladas. A radiação pode ser dada em uma dose única ou em uma série de pequenas doses em um período de duração de doses fracionadas. A quantidade da radiação contemplada neste pedido varia de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 Gy, incluindo, por exemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 80, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 Gy, ou aproximadamente 10 Gy. A dose total pode ser aplicada em um regime fracionado. Por exemplo, o regime pode compreender doses individuais fracionadas de 2 Gy. Faixas de dosagem de isótopos radiativos variam largamente, e depende da meia-vida do isótopo e a força e o tipo de radiação emitida.

Quando a radiação compreende o uso de isótopos radioativos, o isótopo pode ser conjugado a um agente de apontamento, tal como um anticorpo terapêutico, que transporta o radionucleotídeo ao tecido alvo. Os isótopos radioativos adequados incluem, mas não são limitados a, astatínio²¹¹, 5 ¹⁴carbono, ⁵¹cromo, ³⁶cloro, ⁵⁷ferro, ⁵⁸cobalto, cobre⁶⁷, ¹⁵²Eu, gálio⁶⁷, ³hidrogênio, iodo¹²³, iodo¹³¹, índio¹¹¹, ⁵⁹ion, ³²fósforo, rênio¹⁸⁶, ⁷⁵selênio, ³⁵enxofre, tecnécio^m, e/ou ítrio⁹⁰.

Em algumas variações, radiação suficiente é aplicada ao indivíduo para permitir a redução da dose normal do taxano (tal como paclitaxel) na composição de nanopartículas necessária para efetuar o mesmo grau de tratamento por pelo menos aproximadamente de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou mais. Em algumas variações, taxano suficiente na composição de nanopartículas é administrado para permitir a redução da dose normal da radiação necessária para efetuar o mesmo grau de tratamento por pelo menos aproximadamente de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou mais. Em algumas variações, a dose de ambos os taxano (tal como paclitaxel) na composição de nanopartículas e a radiação são reduzidos quando comparado com a dose normal correspondente de cada um quando usado sozinho.

20 Em algumas variações, a combinação da administração da composição de nanopartículas e a terapia de radiação produz o efeito supradicional. Em algumas variações, o taxano (tal como paclitaxel) na composição de nanopartículas é administrado uma vez na dose de 90 mg/kg, e a radiação é aplicada cinco vezes com 80 Gy diariamente.

25 A cirurgia descrita neste pedido inclui a ressecção na qual todo ou parte do tecido canceroso é fisicamente retirado, excisado, e/ou destruído. A ressecção tumoral refere-se à remoção física de pelo menos parte de um tumor. Além da ressecção tumoral, o tratamento pela cirurgia inclui a cirurgia a raio laser, criocirurgia, eletrocirurgia, e cirurgia controlada micrográfica (cirurgia de Mohs). A remoção de cirurgia superficial, pré-cânceres, ou tecidos normais também é contemplada.

A terapia de radiação e/ou cirurgia pode ser realizada além da

administração de agentes quimioterápicos. Por exemplo, o indivíduo pode ser primeiro administrado com uma composição de nanopartículas contendo taxano e pelo menos um outro agente quimioterápico, e posteriormente ser sujeito à terapia de radiação e/ou cirurgia. Alternativamente, o indivíduo pode ser primeiro tratado com a terapia de radiação e/ou cirurgia, que então é seguida pela administração de uma composição de nanopartículas e pelo menos um outro agente quimioterápico. Outras combinações também são contempladas.

Administração de composições de nanopartículas reveladas acima em conjunto com a administração de agente quimioterápico é igualmente aplicável àqueles em conjunto com a terapia de radiação e/ou cirurgia.

Em algumas variações, a composição de nanopartículas de taxano e/ou agente quimioterápico é administrado em conjunto com a radiação de acordo com algum dos regimes de dosagem descritos na Tabela 2.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de NSCLC em um indivíduo compreende a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina; e b) uma segunda terapia compreendendo radiação conforme as Linhas 1 a 5 na Tabela 2. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado em Linhas 1 para 5 na Tabela 2.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer de pescoço e cabeça em um indivíduo compreende a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina; e b) uma segunda terapia compreendendo radiação conforme as Linhas 6 a 9 na Tabela 2. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser qualquer um dos regimes de dosagem como indicado nas Linhas 6 a 9 na Tabela 2.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer pancreático em um indivíduo compreende a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina; e b) uma segunda terapia compreendendo radiação conforme a Linha 10 na Tabela 2. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser os regimes de dosagem como indicado na Linha 10 na Tabela 2.

Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de malignidades gástricas em um indivíduo compreende a) uma primeira terapia compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (tal como paclitaxel) e uma albumina; e b) uma segunda terapia compreendendo radiação conforme a Linha 11 na Tabela 2. Em algumas variações, a administração da composição de nanopartículas e o agente quimioterápico pode ser os regimes de dosagem como indicado na Linha 1 na Tabela 2.

TABELA 2

Nº	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do Protocolo
1	ABX + Radiação		NSCLC	Estudo de Fase I/II de Abraxano® combinado com radiação
2	ABX + Carboplatina + Radiação		NSCLC	Estudo de Fase I/II de Abraxano® e carboplatina combinados com radiação
3	ABX + Carboplatina + Radiação	1 ciclo de indução com ABX/Carbo seguido por 2 ou 3 vezes de pulso de ABX semanalmente + radiação	NSCLC	Quimiorradiação de Fase II em NSCLC
4	ABX + Carboplatina + Radiação		NSCLC	Indução com Abraxano®/carbolpatina seguida por Abraxano® + radiação em pacientes com NSCLC estágio III A&B PS2

Nº	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do Protocolo
5	ABX + Carbopatina + Radiação	ABX toda a semana + carbo + radiação seguido por ABX 3 vezes na semana + carbo	NSCLC	Estudo de Fase II
6	ABX + Radiação		Câncer de Cabeça e Pescoço	Abraxano® como um radiosensibilizador em câncer de cabeça e pescoço
7	ABX + Cetuximabe + Radiação		Câncer de Cabeça e Pescoço	Abraxano® em Fase I/II em combinação com cetuximabe e radiação
8	ABX + Carboplatina + 5-FU + Hidroxiureia + Radiação	Indução: ABX 135 mg/m ² toda a semana + carbo: AUC = 2 seguido por Quimiorradiação concomitante: ABX: 100 mg/m ² 5-FU: 600 mg/m ² hidroxiureia: 5000 mg BID	Câncer de Cabeça e Pescoço	Estudo de Fase I/II de quimioterapia de indução com Abraxano® e carboplatina seguida por fluoracil, hidroxiureia, Abraxano® e IMRT concomitantes para cânceres de cabeça e pescoço localmente avançado
9	ABX + Carboplatina + Erbitux® + Radiação	ABX: 20 a 50 mg/m ² toda a semana x 7 escalonamento de dose Erbitux®: 400 mg/m ² no dia 7, 250 mg/m ² toda a semana x 7 Carbo: AUC = 1,5 toda a semana x 7 IMRT	Câncer de Cabeça e Pescoço Localmente Avançado	Estudo de Fase I de Abraxano® em combinação com carboplatina, cetuximabe e IMRT em câncer de cabeça e pescoço localmente avançado de célula escamosa
10	ABX + Gemcitabina + Radiação	toda a semana	Câncer Pancreático	Um estudo de Fase II reandomizado de gemtabicina, Abraxano® e irradiação externa semanalmente para câncer pancreático localmente avançado
11	ABX +		Malignidades	Combinação de Abrax-

Nº	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do Protocolo
	Cisplatina + Radiação		Gástricas	no® /cisplatina e radiação de Fase II para pacientes com malignidades gástricas/GEJ operadas

Em algumas variações, a invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tais como paclitaxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina) para uso no tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer), em que o dito uso compreende uma segunda terapia compreendendo terapia de radiação, cirurgia, ou combinação das mesmas.

5

Terapia metronômica

A invenção também fornece regime de terapia metronômica. É fornecido um método da administração em um indivíduo uma composição 10 compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina) baseado em um regime de dosagem metronômica. Os métodos são aplicáveis a métodos do tratamento, retardando desenvolvimento, e outras preparações e configurações clínicas descritas neste pedido. Por exemplo, 15 em algumas variações, os métodos são úteis para o tratamento de doenças proliferativas (tal como câncer).

"Regime de dosagem metronômica" usado neste pedido refere-se à administração frequente de um taxano sem intervalos prolongados em uma dose abaixo da dose tolerada máxima estabelecida via um período de 20 duração tradicional com intervalos (após isto também tratada como "um período de duração de MTD padrão" ou "regime de MTD padrão"). Na dosagem metronômica, a mesma dose cumulativa, mais baixa, ou mais alta acima de certo período do tempo como seria administrada via um período de duração de MTD padrão pode ser enfim administrado. Em alguns casos, isto 25 é realizado estendendo a frequência e/ou período de tempo durante o qual o regime de dosagem é conduzido reduzindo a quantidade administrada em cada dose. Geralmente, o taxano administrado via regime de dosagem metronômica da presente invenção é mais bem tolerada pelo indivíduo. Dosa-

gem metronômica também pode ser mencionada como dosagem de manutenção ou dosagem crônica.

Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% da sua dose tolerada máxima seguindo um regime de dosagem tradicional. Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina, em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% da sua dose tolerada máxima seguindo um regime de dosagem tradicional.

Em algumas variações, a dosagem do taxano (tais como paclitaxel) na composição de nanopartículas por administração é menor que aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24%, ou 25% do MTD do mesmo taxano (tais como paclitaxel) na mesma formulação após um período de duração de dosagem tradicional dado. O período de duração de dosagem tradicional refere-se ao período de duração de dosagem que é geralmente estabelecido em uma configuração clínica. Por exemplo, o período de duração de dosagem tradicional de Abraxano® é um período de duração trissemanal, isto é, administrando a composição cada três semanas.

Em algumas variações, a dosagem do taxano (tais como paclitaxel) por administração está entre aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% do valor de MTD correspondente, incluindo, por exemplo, qualquer um de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 20%, aproxima-

damente 0,25% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0,25% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,25% a aproximadamente 20%, e 5 aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25%, do valor de MTD correspondente. O valor de MTD de um taxano após um período de duração de dosagem tradicional é conhecido ou pode ser facilmente determinado por uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, o valor de MTD quando Abraxano® é administrado após um período de duração de dosagem de três semanas tradicional é aproximadamente 300 mg/m².

Em algumas variações, é fornecido um método de administração 10 de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose do taxano em cada 15 administração é aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina, em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada 20 administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m².

Em algumas variações, a dose do taxano (tais como paclitaxel) 25 em cada administração é menor que aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 25, e 30 mg/m². Por exemplo, a dose do taxano (tal como paclitaxel) pode variar de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 30 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 15 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 10 mg/m², 30 e de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 5 mg/m².

A frequência de dosagem para o taxano (tal como paclitaxel) na composição de nanopartículas inclui, mas não é limitada a, pelo menos a-

proximadamente uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana, quatro vezes por semana, cinco vezes por semana, seis vezes por semana, ou diariamente. Tipicamente, o intervalo entre cada administração é menos que aproximadamente uma semana, tal como menos que a proximadamente 6, 5, 4, 3, 2, ou 1 dia. Em algumas variações, o intervalo entre cada administração é constante. Por exemplo, a administração pode ser realizada diariamente, a cada dois dias, a cada três dias, a cada quatro dias, a cada cinco dias, ou semanalmente. Em algumas variações, a administração pode ser realizada duas vezes por dia, três vezes diariamente, ou mais frequente.

O regime de dosagem metronômica descrito neste pedido pode ser estendido acima de um período de tempo estendido, tal como de aproximadamente um mês até aproximadamente três anos. Por exemplo, o regime de dosagem pode ser estendido durante o período de qualquer um de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, e 36 meses. Geralmente, não há nenhum intervalo no período de duração de dosagem.

A dose cumulativa do taxano (tal como paclitaxel) administrada pelo regime metronômico pode ser mais alta do que aquela de taxano administrada de acordo com um período de duração com dosagem MTD padrão durante o mesmo período de tempo. Em algumas variações, a dose cumulativa do taxano administrado pelo regime metronômico se iguala ou é mais baixa do que aquela dos taxano administrados de acordo com um período de duração com dosagem MTD padrão pelo mesmo período de tempo.

É entendido que o ensinamento fornecido neste pedido é para exemplos somente, e que o regime de dosagem metronômica pode ser rotineiramente projetado conforme os ensinamentos fornecidos neste pedido e baseado no período de duração MTD padrão individual, e que o regime de dosagem metronômica usado nestes experimentos simplesmente servem de exemplo de modificações possíveis na dosagem de intervalo e duração que são feitos para um período de duração MTD padrão alcançar um regime otimizado de dosagem metronômica.

O regime de dosagem metronômica descrito neste pedido pode

ser usado sozinho como um tratamento de uma doença proliferativa, ou realizado em um contexto de terapia de combinação, tal como a terapia de combinação descrita neste pedido. Em algumas variações, o regime de dosagem de terapia metronômica pode ser usado em combinação ou conjunto com outra terapia estabelecida administrada via regimes MTD padrão. Por "combinação ou em conjunto" significa que o regime de dosagem metronômica da presente invenção é conduzido ao mesmo tempo como regime MTD padrão da terapia estabelecida, ou entre cursos da terapia de indução para sustentar o benefício acumulado no indivíduo pela terapia de indução, a intenção deve continuar inibindo o crescimento tumoral embora sem indevidamente comprometer a saúde do indivíduo ou a capacidade do indivíduo de resistir o seguinte curso da terapia de indução. Por exemplo, um regime de dosagem metronômica pode ser adotado após um curso curto inicial da quimioterapia MTD.

As composições de nanopartículas administradas baseadas no regime de dosagem metronômica descrito neste pedido podem ser administradas em um indivíduo (tal como um ser humano) via várias vias, tal como parenteralmente, incluindo intravenosa, intra-arterial, intrapulmonar, oral, inalatória, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutânea, intraocular, intratecal, ou transdérmica. Por exemplo, a composição de nanopartículas pode ser administrada pela inalação para tratamento de condições do trato respiratório. A composição pode ser usada para tratamento de condições respiratórias, tais como fibrose pulmonar, bronquiolite obliterante, câncer de pulmão, carcinoma broncoalveolar, e similares. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é administrada oralmente.

Algumas variações exemplares diferentes são fornecidas abaixo.

Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do

- * que aproximadamente uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% da sua dose tolerada máxima seguindo um regime de dosagem tradicional. Em algumas variações, o taxano é recoberto pela proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, a dose do taxano por administração é menor que aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24%, ou 25% da dose tolerada máxima. Em algumas variações, o taxano é administrado pelo menos aproximadamente de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (isto é, diariamente) por semana.
- 5 Em algumas variações, os intervalos entre cada administração são menores que aproximadamente 7 dias, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias, e 1 dia. Em algumas variações, o taxano é administrado durante o período de pelo menos aproximadamente de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 e 36 meses.
- 10 Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina, em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e
- 15 em que a dose do taxano em cada administração é aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% da sua dose tolerada máxima seguindo um regime de dosagem tradicional. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a composição de nanopartículas paclitaxel/albumina é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, a proporção por peso da albumina a paclitaxel na composição é aproximadamente 18:1 ou menos, tal como aproximadamente 9:1 ou menos. Em algumas variações, o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e a composição paclitaxel/albumina são substancialmente livres (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, as
- 20 25 30

nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é Abraxano®.

Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². Em algumas variações, o taxano é recoberto pela proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, a dose do taxano por administração é menor que aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, e 25 mg/m². Em algumas variações, o taxano é administrado pelo menos aproximadamente de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (isto é, diariamente) por semana. Em algumas variações, os intervalos entre cada administração são menores que aproximadamente 7 dias, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias, e 1 dia. Em algumas variações, o taxano é administrado durante o período de pelo menos aproximadamente de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 e 36 meses.

Em algumas variações, é fornecido um método de administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina, em que a composição de nanopartículas é administrada durante o período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que aproximadamente uma semana, e em que a dose do taxano em cada administração é aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². Em algumas variações, nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a composição de nanopartículas paclitaxel/albumina é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, a proporção por peso da albumina a paclitaxel na composição é aproximadamente 18:1 ou menos, tal como

aproximadamente 9:1 ou menos. Em algumas variações, o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e a composição paclitaxel/albumina são substancialmente livres (tal como livre) de tensoativo (tal como Cremophor). Em algumas variações, as nanopartículas paclitaxel/albumina têm um diâmetro médio de não mais que aproximadamente 200 nm e o paclitaxel é recoberto por albumina. Em algumas variações, a composição de nanopartículas é Abraxano®.

Em algumas variações, o Abraxano® (ou outro paclitaxel/albumina nanopartícula composições) é administrado na dose de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg diariamente. Em algumas variações, o Abraxano® é administrado na dose de aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg diariamente. Em algumas variações, o Abraxano® é administrado na dose de aproximadamente 6 mg/kg diariamente. Em algumas variações, Abraxano® é administrado na dose de aproximadamente 3 mg/kg diariamente.

A invenção também fornece composições do uso no regime(s) metronômico descrito neste pedido. Em algumas variações, é fornecida uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que a dita composição é administrada em um indivíduo via um regime de dosagem metronômica, tal como o regime de dosagem descrito neste pedido.

Outros aspectos da invenção

Em outros aspectos, são fornecidos métodos para tratamento de doenças proliferativas compreendendo administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (incluindo paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer compreendendo administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo ortataxel e uma proteína transportadora (tal como albumina).

Em algumas variações, são fornecidos métodos para tratamento

de doenças proliferativas compreendendo administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo uma tiocolchicina ou seu derivado (tais como tiocolchicina dimérica) e uma proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, é fornecido um método para

- 5 tratamento de câncer compreendendo administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo colchicinas diméricas e uma proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas variações, a composição de nanopartículas é qualquer uma (e em algumas variações selecionadas do grupo composto de) Nab-5404, Nab-5800, e Nab-5801.

10 Em algumas variações, é fornecido um método para tratamento de câncer compreendendo administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel, em que a composição de nanopartículas é administrada de acordo com qualquer um dos regimes de dosagem descritos na Tabela 3. Em algumas variações, câncer é câncer de
15 mama metastático refratário a Taxano.

TABELA 3

Nº da linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do Protocolo
1.	somente ABX	ABX: 125 mg/m ² toda a semana x 3/4	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase II com tratamento com Abraxano® semanalmente em pacientes com MBC refratários a taxano
2.	somente ABX	Braço 1: ABX 130 mg/m ² toda a semana Braço 2: ABX 260 mg/m ² 2 vezes na semana Braço 3: ABX 260 mg/m ² 3 vezes na semana	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase II de 3 braços em 1 ^a linha para pacientes com MBC Her-2-
3.	somente ABX (Capxol)	ABX: 260 mg/m ² 3 vezes na semana vs Taxol: 175 mg/m ² 3 vezes na semana	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase II Controlado, Randomizado, Aberto para Avaliar a Eficácia e a Segurança do Capxol (um Paclitaxel em Nanopartícula livre de Cremophor) e injeção de paclitaxel for-

Nº da linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do Protocolo
				mulada com Cremophor em Paciente com Câncer de Mama Metastático
4.	somente ABX	Braço 1: ABX semanalmente Braço 2: ABX 3 vezes na semana Braço 3: Taxol semanalmente	Câncer de Mama Metastático	Estudo de Fase II com 3 braços em 1ª linha e 2ª linha para MBC, com análise biológica correlacionada
5.	somente ABX	ABX: 300 mg/m ² 3 vezes na semana	Câncer de mama estágios IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV	Estudo de Fase II de quimioterapia neoadjuvante (NCT) com paclitaxel em nanopartícula (ABI-007, Abraxano®) em mulheres com cânceres de mama com estágios clínicos IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV (com primário inteiro)
6.	somente ABX	ABX: 125 mg/m ² toda a semana x 3/4	1ª linha para NSCLC avançado	Estudo de Fase I/II de monoterapia de Abraxano® em 1ª linha para NSCLC
7.	somente ABX	ABX 260 mg/m ² 3 vezes na semana	1ª linha para NSCLC	Mono de ABX de Fase II em 1ª linha para NSCLC
8.	somente ABX	Braço 1: ABX 3 vezes na semana Braço 2: ABX toda a semana Doses TBD	2ª linha para NSCLC	Estudo de Fase II de monoterapia de Abraxano® em 2ª linha para NSCLC
9.	somente ABX	ABX: 100mg/m ² toda a semana vs ABX: 260 mg/m ² 3 vezes na semana	Câncer de Próstata	Estudo de Fase II Randomizado de Abraxano® semanalmente vs a cada três semanas em linha de combate de HRP
10.	somente ABX	ABX toda a semana	Câncer de Próstata	Abraxano® de Fase II em 1ª linha para câncer de próstata
11.	somente ABX	ABX: 150 mg/m ² toda a semana x 3/4 por 2 ciclos	Câncer de Próstata	Estudo de Neoadjuvante de Fase II
12.	somente ABX	ABX: 100 mg/m ² toda a semana (sem interrupção)	Câncer de Próstata	Abraxano® de Fase II 100 mg semanalmente sem interrupção
13.	somente ABX	ABX: 100 mg/m ²	Melanoma Ma-	Fase II de pacientes de

Nº da linha	Combinação	Regime/Dose	Tipo de terapia do estudo	Título do Protocolo
		(previalmente tratado) ABX: 150 mg/m ² (não-tratado) toda a semana x 3/4	ligno	melanoma metastático previamente tratados e não-tratados
14.	somente ABX	ABX: 125 mg/m ² toda a semana x 3/4	Carcinoma da cérvix	Estudo de Fase II de Abraxano® no tratamento de carcinoma da cérvix persistente ou recorrente
15.	somente ABX		Câncer Ovariano	Estudo de Fase II de Abraxano® para tratamento de câncer ovariano avançado (3ª linha)
16.	somente ABX (ABI-007)		Malignidades não-hematológicas	Uso de ABI-007 (Abraxano®) no tratamento único de Fase II para o tratamento de malignidades não-hematológicas. Uso em acesso expandido

Composições de Nanopartículas

As composições de nanopartículas descritas neste pedido compreendem nanopartículas compreendendo (em várias variações que se compõem essencialmente de) um taxano (tais como paclitaxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina). Nanopartículas de fármacos solúveis fracamente em água (tais como taxano) foram descritos em, por exemplo, Patente U.S. N°s 5.916.596; 6.506.405; e 6.537.579 e também em Publicação U.S. N° 2005/0004002A1, embora a descrição fornecida abaixo seja específica para taxano, entende-se que o mesmo se aplica a outros fármacos, tal como rapamicina, 17-AAG, e tiocolchicina dimérica.

Em algumas variações, a composição compreende nanopartículas com uma média ou diâmetro médio de não mais que aproximadamente 1000 nanômetros (nm), tal como não maior do que aproximadamente qualquer um de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, e 100 nm. Em algumas variações, a média ou diâmetros médios das nanopartículas não são maiores do que aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, a média ou diâmetros médios das nanopartículas não são maiores do que aproximada-

* mente 150 nm. Em algumas variações, a média ou diâmetros médios das nanopartículas não são maiores do que aproximadamente 100 nm. Em algumas variações, a média ou diâmetro médio das nanopartículas é aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. Em algumas variações, a média ou diâmetro médio das nanopartículas são aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. Em algumas variações, as nanopartículas são estéreis e filtráveis.

As nanopartículas descritas neste pedido podem estar presentes em uma formulação seca (tal como composição liofilizada) ou suspensas em um meio biocompatível. Meios biocompatíveis adequados incluem, mas não são limitados a, água, meio aquoso tamponado, salina, tampão salino, opcionalmente soluções tamponadas de aminoácidos, opcionalmente soluções tamponadas de proteína, opcionalmente soluções tamponadas de açúcar, opcionalmente soluções tamponadas de vitaminas, opcionalmente soluções tamponadas de polímero sintético, emulsões contendo lipídio, e similares.

O termo "proteínas" refere-se a polipeptídeos ou polímeros de aminoácidos de qualquer comprimento (incluindo tamanho total ou fragmentos), que pode ser linear ou ramificado, compreende aminoácidos modificados, e/ou ser interrompido por não-aminoácidos. O termo também engloba um polímero de aminoácido que foi modificado naturalmente ou pela intervenção; por exemplo, formação de ligação dissulfeto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação, ou qualquer outra manipulação ou modificação. Também incluído dentro deste termo estão, por exemplo, polipeptídeos que contêm um ou mais análogos de aminoácidos (incluindo, por exemplo, aminoácidos não-naturais, etc.), bem como outras modificações conhecidas na técnica. A proteína descrita neste pedido pode ocorrer naturalmente, isto é, obtida ou derivada de uma fonte natural (tal como sangue), ou sintetizada (tal como quimicamente sintetizada ou por sintetizada por técnicas de DNA recombinante).

Os exemplos da proteína transportadora adequado incluem a proteína normalmente encontrada em sangue ou plasma, que incluem, mas

não são limitados a, albumina, imunoglobulina incluindo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-glicoproteína ácida, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferina, fibronectina, fator VII, fator VIII, fator IX, fator X, e similares.

5 Em algumas variações, a proteína transportadora é a proteína não-sanguínea, tal como caseína, α -lactalbumina, e β -lactoglobulina. As proteínas de veículo podem ser naturais na origem ou sinteticamente preparadas.

10 Em algumas variações, o veículo farmaceuticamente aceitável compreende albumina, tal como albumina sérica humana. Albumina sérica humana (HSA) é uma proteína globular altamente solúvel de M_r 65 KB e é composta de 585 aminoácidos. HSA é a proteína mais abundante no plasma e estima-se de 70 a 80% da pressão osmótica coloidal do plasma humano. A sequência de aminoácidos de HSA contém um total de 17 pontes dissulfeto, um tiol livre (Cys 34), e um triptofano único (Trp 214). Uso intravenoso da solução HSA foi indicado para a prevenção e tratamento do choque hipovolêmico (vide,

15 por exemplo, Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977)) and Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) e em conjunto com a transfusão exasanguínea no tratamento de hiperbilirrubinemia neonatal (vide, por exemplo, Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Outras albuminas são contempladas, tais como albumina

20 sérica bovina. O uso de tais albuminas não-humanas pode ser apropriado, por exemplo, no contexto de uso destas composições em mamíferos não-humanos, tal como o veterinário (incluindo animais domésticos e contexto agrícola).

Albumina sérica humana (HSA) tem múltiplos sítios de ligações hidrofóbicas (um total de oito para ácidos graxos, um ligante endógeno de HSA) e se liga a um diverso conjunto de taxanos, especialmente neutro e compostos hidrofóbicos carregados negativamente (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Dois sítios de ligações de alta afinidade foram propostos em sub-

25 domínios IIA e IIIA de HSA, que são áreas altamente alongadas hidrofóbicas com resíduos de lisina carregada e arginina perto da superfície que funcionam como pontos de anexação com características de ligantes polares (vide,

por exemplo, Fehske et al., *Biochem. Pharmcol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Caril et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15 (199b), e 5 Carter et al., *Adv. Protein. Chem.* 45, 153-203 (1994)). Foi mostrado que Paclitaxel e propofol se ligam a HSA (vide, por exemplo, Paal et al., *Eur. J. Biochem.*, 268 (7), 2187-91 (200a), Purcell et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478 (a), 61-8 (2000), Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), e Garrido et al., *Rev. Esp. Anestesiol Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Além disso, foi mostrado que docetaxel se liga à proteína plasmática humana (vide, por exemplo, Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)).

A proteína transportadora (tal como albumina) na composição geralmente serve de veículo para o taxano, isto é, a proteína transportadora na composição faz o taxano mais prontamente solúvel em um meio aquoso ou ajuda a manter a suspensões quando comparada com composições que não compreendem uma proteína transportadora. Isto pode evitar o uso de solventes tóxicos (ou tensoativos) para solubilizar o taxano, e por meio disso pode reduzir um ou mais efeitos colaterais da administração do taxano em um indivíduo (tais como um ser humano). Assim, em algumas variações, a 15 composição descrita neste pedido é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativos, tal como Cremophor (incluindo Cremophor EL[®] (BASF)). Em algumas variações, a composição de nanopartículas é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativos. Uma composição é "substancialmente livre de Cremophor" ou "substancialmente livre de tensoativo" se a quantidade de Cremophor ou tensoativo na composição não for suficiente para causar um ou mais efeito(s) colaterais em um indivíduo quando a composição de nanopartículas é administrada ao indivíduo.

A quantidade de proteína transportadora na composição descrita neste pedido variará dependendo de outros componentes na composição. 30 Em algumas variações, a composição comprehende uma proteína transportadora em uma quantidade que é suficiente para estabilizar o taxano em uma suspensão aquosa, por exemplo, na forma de uma suspensão coloidal está-

vel (tal como uma suspensão estável de nanopartículas). Em algumas variações, a proteína transportadora está em uma quantidade que reduz a velocidade de sedimentação do taxano em um meio aquoso. Para composições que contêm as partículas, a quantidade da proteína transportadora também depende do tamanho e da densidade das nanopartículas do taxano.

Um taxano é "estabilizado" em uma suspensão aquosa se permanecer suspenso em um meio aquoso (tal como sem precipitação visível ou sedimentação) para um período de tempo extenso, tal como por pelo menos aproximadamente 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, ou 72 horas. A suspensão é geralmente, mas não necessariamente, adequada para administração em um indivíduo (tal como um ser humano). A estabilidade da suspensão é geralmente (mas não necessariamente) avaliada em uma temperatura de armazenamento (tal como temperatura ambiente (tal como 20 a 25°C) ou condições refrigeradas (tais como 4°C)). Por exemplo, uma suspensão é estável em uma temperatura de armazenamento se ela não expuser nenhuma floculação ou aglomeração de partículas visível ao olho nu ou quando examinado sob microscópio ótico em 1000 vezes, em aproximadamente quinze minutos após a configuração da suspensão. A estabilidade também pode ser avaliada sob condições de teste acelerados, tal como em uma temperatura que é maior do que aproximadamente 40°C.

Em algumas variações, a proteína transportadora está presente em uma quantidade que é suficiente para estabilizar o taxano em uma suspensão aquosa em certa concentração. Por exemplo, a concentração do taxano na composição é aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluindo, por exemplo, qualquer um de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. Em algumas variações, a concentração do taxano é pelo menos aproximadamente 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, e 50 mg/ml. Em algumas variações, a proteína transportadora está presente em uma quantidade que previne o uso de tensoativos (tal como Cremophor), para que a composição seja livre ou substancialmente livre de
- 5 tensoativo (tal como Cremophor).

Em algumas variações, a composição, na forma líquida, compreende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% (p/v) (por exemplo, aproximadamente 0,5% (p/v), aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 10% (p/v), aproximadamente 15% (p/v), aproximadamente 20%
10 (p/v), aproximadamente 30% (p/v), aproximadamente 40% (p/v), ou aproximadamente 50% (p/v) da proteína transportadora. Em algumas variações, a composição, na forma líquida, compreende aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/v) da proteína transportadora.

Em algumas variações, a proporção por peso da proteína transportadora, por exemplo, albumina, para o taxano na composição de nanopartículas é tal que uma quantidade suficiente de taxano se liga a, ou é transportado pela, célula. Enquanto a proporção por peso da proteína transportadora a taxano terá que ser otimizada para diferentes combinações de proteína transportadora e taxano, geralmente a proporção por peso da proteína transportadora, por exemplo, albumina, para o taxano (p/p) é aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, ou aproximadamente 9:1. Em algumas variações, a proteína transportadora à proporção por peso taxano é aproximadamente qualquer uma de 18:1 ou menos, 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12: 1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos.

Em algumas variações, a proteína transportadora permite à

composição ser administrada em um indivíduo (tal como um ser humano) sem efeitos colaterais significantes. Em algumas variações, a proteína transportadora (tal como albumina) está em uma quantidade que é eficaz para reduzir um ou mais efeitos colaterais da administração do taxano a um ser humano. O termo "que reduz um ou mais efeitos colaterais da administração do taxano" refere-se à redução, alívio, eliminação, ou prevenção de um ou mais efeitos indesejáveis causados pelo taxano, bem como efeitos colaterais causados por veículos de entrega (tais como solventes que fazem taxanos adequados para injeção) usados para entregar o taxano. Tais efeitos colaterais incluem, por exemplo, mielossupressão, neurotoxicidade, hipersensibilidade, inflamação, irritação venosa, flebite, dor, irritação de pele, neuropatia periférica, febre neutropênica, reação anafilática, trombose venosa, extravasamento, e combinação das mesmas. Estes efeitos colaterais, entretanto, são meramente exemplares e outros efeitos colaterais, ou a combinação de efeitos colaterais, associados com taxanos podem ser reduzidos.

Em algumas variações, a composição compreende Abraxano®. Abraxano® é uma formulação de paclitaxel estabilizada pela albumina humana USP, que pode ser dispersa na solução fisiológica injetável diretamente. Quando dispersado em um meio aquoso adequado, tal como injeção de cloreto de sódio 0,9% ou injeção de dextrose 5%, Abraxano® forma uma suspensão coloidal estável de paclitaxel. O tamanho de partícula médio das nanopartículas na suspensão coloidal é aproximadamente 130 nanômetros. Uma vez que HSA é livremente solúvel em água, Abraxano® pode ser reconstituído em uma larga faixa de concentrações nos limites de diluído (0,1 mg/ml paclitaxel) a concentrado (20 mg/ml paclitaxel), incluindo, por exemplo, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml.

Métodos para fazer composições de nanopartículas são conhecidos na técnica. Por exemplo, nanopartículas que contém taxanos (tais como paclitaxel) e proteína transportadora (tal como albumina) podem ser preparadas sob condições de altas forças de cisalhamento (por exemplo, sonicacão, homogenização por alta pressão, ou similar). Estes métodos são

descritos em, por exemplo, Patente U.S. Nºs 5.916.596; 6.506.405; e 6.537.579 e também nos Publicação U.S. Nº 2005/0004002A1.

Resumidamente, o taxano (tal como docetaxel) é dissolvido em um solvente orgânico, e a solução pode ser adicionada a uma solução de albumina sérica humana. A mistura é submetida à homogenização por alta pressão. O solvente orgânico então pode ser retirado por evaporação. A dispersão obtida pode ainda ser liofilizada. Solvente orgânico adequado inclui, por exemplo, cetonas, os ésteres, éteres, solventes clorados, e outros solventes conhecidos na técnica. Por exemplo, o solvente orgânico pode ser cloreto de metileno e clorofórmio/etanol (por exemplo, com uma proporção 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, ou 9:a).

Outros componentes nas composições de nanopartículas

As nanopartículas descritas neste pedido podem estar presentes em uma composição que incluem outros reagentes, excipientes, ou estabilizadores. Por exemplo, para aumentar a estabilidade aumentando o potencial zeta negativo das nanopartículas, componentes certos carregados negativamente podem ser adicionados. Tais componentes carregados negativamente incluem, mas não são limitados a sais biliares de ácidos biliares compostos de ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodeoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodeoxicólico, ácido tauroquenodeoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodeoxicólico, ácido dehidrocólico e outros; fosfolipídeos incluindo lecitina (gema de ovo) baseada em fosfolipídeos que incluem as seguintes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoilinoleoilfosfatidilcolina, estearylolinoleoilfosfatidilcolina estearylolinoleoilfosfatidilcolina, estearylaraquidooilfosfatidilcolina, e dipalmitoilfosfatidilcolina. Outro fosfolipídeos incluindo L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina hidrogenada de soja (HSPC), e outros compostos relacionados. Tensoativos negativamente carregados ou emulsificadores são também adequados como aditivos, por exemplo, sulfato de colesterol sódio e similares.

Em algumas variações, a composição é adequada para adminis-

tração a um ser humano. Em algumas variações, a composição é adequada para administração a um mamífero tal como, no contexto veterinário, animais domésticos e animais agrícolas. Há uma larga faixa de formulações adequadas de composição de nanopartículas (vide, por exemplo, Patente U.S. N°s 5.916.596 e 6.096.331). As seguintes formulações e os métodos são meramente exemplares e não estão limitadas de modo nenhum. Formulações adequadas para administração oral podem consistir em (a) soluções líquidas, tais como uma quantidade eficaz do composto dissolvido em diluentes, tais como água, salina, ou suco de laranja, (b) cápsulas, sachês ou pastilhas, cada um que contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como sólidos ou grânulos, (c) suspensões em um líquido apropriado, e (d) emulsões adequadas. Formas de pastilha podem incluir uma ou mais de lactose, manitol, amido de milho, amido de batata, celulose microcristalina, acácia, gelatina, bióxido de silício coloidal, croscarmelose de sódio, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico, e outros excipientes, corantes, diluentes, agentes tamponantes, agentes umidificadores, conservantes, agentes flavorizantes, e excipientes farmacologicamente compatíveis. Formas de comprimido podem compreender o ingrediente ativo em um sabor, normalmente sacarose e acácia ou goma tragacanta, bem como pastilhas comprendendo o ingrediente ativo em uma base inerte, tais como gelatina e glicrina, ou sacarose e acácia, emulsões, géis, e similares contendo, além do ingrediente ativo, tais excipientes como são conhecidos na técnica.

Os exemplos de veículos adequados, excipientes, e diluentes incluem, mas não são limitados a, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, goma tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpilorridona, celulose, água, solução salina, xarope, metilcelulose, metil- e propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio, e óleo mineral. As formulações podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes, agentes molhantes, agentes de emulsão e suspensão, agentes conservantes, agentes adoçantes ou agentes flavorizantes.

As formulações adequadas para administração parenteral inclu-

- * em soluções de injeção estéreis aquosas e não-aquosas, isotônicas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacterioestáticos, e solutos que dão a formulação compatível com o sangue do recipiente desejado, e suspensão estéril aquosa e não-aquosa que pode incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizadores, e conservantes. As formulações podem ser apresentadas em dose unitária ou multidose em recipientes selados, tais como ampolas e frascos, e pode ser guardada em uma condição congelada a vácuo (lioofilizada) que necessita somente a adição do excipiente líquido estéril, por exemplo, água, para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas de pó estéril, grânulos, e pastilhas da espécie anteriormente descrita. As formulações injetáveis são preferidas.

Em algumas variações, a composição é formulada para ter uma faixa de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluindo, por exemplo, faixa de pH de qualquer um de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, e aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. Em algumas variações, o pH da composição é formulado a não menos de aproximadamente 6, incluindo, por exemplo, não menos que aproximadamente 6,5, 7, ou 8 (tal como aproximadamente 8). Também pode ser feita que a composição para ser isotônica com sangue pela adição de um modificador de tonicidade adequado, tal como glicerol.

Conjuntos

A invenção também fornece conjuntos de uso nos métodos imediatos. Os conjuntos da invenção incluem um ou mais recipientes compreendendo composições de nanopartículas contendo taxano (formas de dosagem única e/ou artigos de fabricação) e/ou um agente quimioterápico, e em algumas variações, além disso, compreendem instruções de uso conforme alguns dos métodos descritos neste pedido. O conjunto pode compreender além disso uma descrição da seleção, um indivíduo adequado ou tratamento. As instruções fornecidas nos conjuntos da invenção são instruções tipicamente escritas em uma marcação ou inserção no pacote (por exemplo,

uma folha de papel incluída no conjunto), mas instruções legíveis por máquina (por exemplo, as instruções passadas por um disco de armazenamento magnético ou ótico) são também aceitáveis.

- Em algumas variações, o conjunto compreende a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico, e c) instruções para administração das nanopartículas e dos agentes quimioterápicos simultaneamente e/ou em sequência, para o tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer).
- 5 Em algumas variações, o taxano é qualquer um de paclitaxel, docetaxel, e ortataxel. Em algumas variações, o conjunto compreende nanopartículas compreendendo a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), b) uma quantidade eficaz de pelo menos um outro agente quimioterápico, e c) instruções
- 10 para administração das nanopartículas e dos agentes quimioterápicos simultaneamente e/ou em sequência, para o tratamento eficaz de uma doença proliferativa (tal como câncer).
- 15

- Em algumas variações, o conjunto compreende a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo pelo menos um outro agente quimioterápico e uma proteína transportadora (tal como albumina), e c) instruções para administração das composições de nanopartículas simultaneamente e/ou em sequência, para o tratamento de uma doença proliferativa (tal como câncer). Em algumas variações, o conjunto compreende nanopartículas compreendendo a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxano[®]), b) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo pelo menos um outro agente quimioterápico e uma proteína transportadora (tal como albumina), e c) instruções para administração das composições de nanopartículas simultaneamente e/ou em sequência, para o tratamento eficaz de uma doença proliferativa (tal como câncer).
- 20
- 25
- 30

As nanopartículas e os agentes quimioterápicos podem estar presentes em recipientes separados ou em um recipiente único. É entendido que o conjunto pode compreender uma composição distinta ou duas ou mais composições em que uma composição compreende nanopartículas e uma composição compreende um agente quimioterápico.

Os conjuntos da invenção estão na embalagem adequada. Embalagem adequada inclui, mas não é limitada a, frascos, garrafas, jarros, embalagem flexível (por exemplo, Milar selada ou bolsas plásticas), e similares. Conjuntos podem fornecer opcionalmente componentes adicionais, tais como tampões e informação interpretativa.

As instruções que se relacionam com o uso das composições de nanopartículas geralmente incluem a informação quanto à dosagem, período de duração da dosagem, e via de administração do tratamento desejado. Os recipientes podem ser doses unitárias, pacotes de volume (por exemplo, pacotes multidose) ou doses de subunidades. Por exemplo, conjuntos podem ser fornecidos para que contenham dosagens suficientes do taxano (tal como taxano) como descrito neste pedido para fornecer o tratamento eficaz de um indivíduo durante um período extenso, tal como qualquer um de uma semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, ou mais. Os conjuntos também podem incluir múltiplas doses de unidade do taxano e composições farmacêuticas e instruções do uso e empacotado em quantidades suficientes para armazenamento e uso em farmácias, por exemplo, farmácias de hospital e farmácias de manipulação.

Versados na técnica reconhecerão que várias variações são possíveis dentro do escopo e espírito desta invenção. A invenção será descrita agora com maior detalhe quanto aos seguintes exemplos não-restritivos. Os seguintes exemplos, além disso, ilustram a invenção mas, naturalmente, não devem ser interpretados como um modo de limitar o seu escopo.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Resposta melhorada e toxicidade reduzida de Abraxano® em

comparação com Taxol® em um estudo de Fase III de Abraxano® fornecido a cada três semanas.

5 Incidência significativamente reduzida de neutropenia e hipersensibilidade, ausência de exigência de pré-medicação de esteroide, duração mais curta de neuropatia, tempo de infusão mais curto e dose mais alta.

ABI-007 (Abraxano®), o primeiro paclitaxel biologicamente integrativo ligado à albumina em uma forma de nanopartícula, sem qualquer solvente, foi comparado com paclitaxel baseado em Cremophor® (Taxol®) em indivíduos com câncer de mama metastático (MBC). Este estudo de fase III 10 foi realizado para confirmar os estudos pré-clínicos que demonstram eficácia superior e toxicidade reduzida de ABI-007 comparado com Taxol®. Os indivíduos foram randomicamente destinados a ciclos de 3 semanas de ABI-007 15 260 mg/m² (iv) mais de 30 minutos sem pré-medicação (n = 229) ou Taxol® 175 mg/m² IV mais de 3 horas com pré-medicação (n = 225). ABI-007 demonstrou taxas de resposta significativamente mais altas comparadas com 20 Taxol® (33% contra 19%; p = 0,001) e tempo significativamente mais longo de progressão tumoral (23,0 contra 16,9 semanas; HR = 0,75; p = 0,006). Houve uma tendência da sobrevida global mais longa em indivíduos que receberam ABI-007 (65,0 contra 55,7 semanas; p = 0,374). Em uma análise 25 inesperada, ABI-007 melhorou a sobrevivência em indivíduos que recebem tratamento como segunda terapia ou de linha maior (56,4 contra 46,7 semanas; HR = 0,73; p = 0,024). A incidência de neutropenia grau 4 foi significativamente mais baixa no grupo ABI-007 (9% contra 22%; p <0,001) apesar de uma dose paclitaxel 49% mais alta. A neuropatia sensorial de grau 3 foi mais comum no grupo ABI-007 do que no grupo Taxol® (10% contra 2%; p <0,001) mas foi facilmente administrada e melhorou mais rapidamente (mediana, 22 dias) do que para Taxol® (mediana, 73 dias). Reações de hipersensibilidade não-severas (grau 3 ou 4) relacionadas ao tratamento ocorreram em algum dos indivíduos no grupo ABI-007 apesar da ausência da pré- 30 medicação e tempo de administração mais curto. Ao contrário, reações de hipersensibilidade de grau 3 ocorreram no grupo Taxol® apesar da pré-medicação padrão (dor no peito: 2 indivíduos; reação alérgica: 3 indivíduos).

Por protocolo, corticosteroides e anti-histamínicos não foram administrados rotineiramente a indivíduos no grupo ABI-007; entretanto, a pré-medicação foi administrada para vômito, mialgia/artralgia, ou anorexia em 18 indivíduos (8%) no grupo ABI-007 em 2% dos ciclos de tratamento, ao passo que 224 indivíduos (> 99%) no grupo Taxol® receberam a pré-medicação em 95% dos ciclos. O único valor químico clínico que foi notavelmente diferente entre as 2 linhas de tratamento foram níveis de glicose sérica maiores em indivíduos tratados com Taxol, que também tinham uma incidência maior da hiperglicemia informada como um AE (efeitos adversos) (15 [7%] contra 3 [1%]; p = 0,003). Além de tudo, ABI-007 demonstrou a maior eficácia e um perfil de segurança favorável comparado com Taxol® nesta população de indivíduos. O índice terapêutico melhorado e a eliminação da pré-medicação de esteroide necessária para taxanos baseados em solvente fazem deste paclitaxel em nanopartícula ligada à albumina um avanço importante no tratamento de MBC.

Exemplo 2. Abraxano® Semanalmente em Indivíduos com Câncer de Mama Metastático Refratário a Taxano

Um estudo clínico de Fase II recente mostrou que a administração semanal de Abraxano® (paclitaxel em nanopartícula ligada à albumina) em uma dose de 125 mg/m² resultou no controle da doença a longo prazo em indivíduos com câncer de mama metastático cuja doença tinha progredido enquanto eram tratados com Taxol® ou Taxotere® (isto é, indivíduos que são refratários a taxanos).

Acredita-se que Abraxano® representa a primeira composição biologicamente interativa que explora a via mediada por receptor (gp60) encontrada sendo integral para alcançar altas concentrações intracelulares do ingrediente ativo – paclitaxel no tumor. O estudo de Fase II incluiu 75 indivíduos com câncer de mama metastático refratários a taxano. Abraxano® foi administrado semanalmente através de uma infusão de 30 minutos com 125 mg/m² sem pré-medicação de esteroide/anti-histamínico ou profilaxia com G-CSF. Indivíduos receberam três doses semanais seguidas por uma semana de descanso, repetidas a cada 28 dias. Diferentemente de Taxol® ou Taxote-

re[®], que contêm detergentes que podem inibir a absorção pelo tumor, o mecanismo de ação do paclitaxel em nanopartícula ligada à albumina pode culminar em resultados melhorados, especialmente nesta população de indivíduos de difícil tratamento.

5 Especificamente, os dados mostraram que apesar desta alta dose semanal de 125 mg/m² nesta população de indivíduos pré-tratados e previamente altamente exposta ao taxano, somente 3 de 75 indivíduos (4%) tiveram de descontinuar Abraxano[®] devido à neuropatia periférica. Além disso, daqueles que desenvolveram a neuropatia periférica de Grau 3, 80% foram tipicamente capazes de retomar o tratamento após um adiamento de somente 1 ou 2 semanas e continuaram recebendo Abraxano[®] em uma dose reduzida por uma média de 4 meses adicionais. Esta melhora rápida foi compatível com a nossa observação do estudo de Fase III - que a neuropatia periférica induzida por paclitaxel sozinho (isto é, sem Cremophor[®]) melhora rapidamente comparando com esta induzida por Taxol. Estes testes clínicos experimentais com Abraxano[®] fornecem a primeira oportunidade clínica de avaliar os efeitos do próprio agente quimioterápico, paclitaxel, dos efeitos daqueles de solventes. Baseados tanto no estudo de Fase II e III, os dados agora sugerem que a neuropatia periférica a partir de Abraxano[®] não seja 10 comparável com a neuropatia periférica de Taxol[®] ou Taxotere[®] com respeito a duração e impacto no indivíduo.

15 20

Quanto à experiência clínica de neuropatia periférica após Taxol[®] ou Taxotere[®], Abraxis Oncology recentemente concluiu uma pesquisa de 200 oncologistas aos quais foram perguntados quanto pensavam que a neuropatia periférica induzida por Taxol[®] levaria para melhorar e/ou resolver: 25% informaram "7 a 12 meses" e outros 23% informaram "nunca resolvido"; para Taxotere[®], as respectivas porcentagens foram 29% e 7%. Estes dados são compatíveis com as afirmações inseridas nas embalagens de Taxotere[®] e Taxol[®].

30 Análise dos dados de Fase II demonstra Abraxano[®] para ser ativo nesta população de indivíduos de pior prognóstico (87% doença visceral (pulmão e fígado), 69% > 3 sítios metastáticos, 88% crescimento tumoral

enquanto com taxanos), de indivíduos refratários a taxanos com câncer de mama metastático. Observações incluíram um controle de doença de 44% em indivíduos refratários a Taxotere® e controle de doença de 39% em indivíduos refratários a Taxol®. Daqueles indivíduos cuja doença progrediu enquanto com Taxotere® sozinho na configuração (n=27) taxa de resposta metástatica de 19% foi observada após receberem semanalmente Abraxano®. Daqueles indivíduos cuja doença progrediu enquanto com Taxol® sozinho na configuração (n=23) taxa de resposta metástatica de 13% foi observada após receberem semanalmente Abraxano®.

Foi encontrado que Abraxano® foi bem tolerado quando administrado semanalmente mais de 30 minutos sem esteroides ou profilaxia com G-CSF: Neutropenia de Grau 4 = 3% (sem G-CSF); Anemia de Grau 4 = 1%; nenhuma reação de hipersensibilidade severa (apesar de ausência de pré-medicação). Nesta população de indivíduos intensamente pré-tratada, 75% de indivíduos foram tratados com alta dose completa de 125 mg/m² semanalmente de Abraxano®, sem reduções de dose devido a eventos de toxicidade/adversos. Dos indivíduos que desenvolveram neuropatia sensorial de grau 3, 77% foram capazes de reiniciar Abraxano® em uma dose reduzida (75 a 100 mg/m²) e receberam uma média de 12,2 (faixa, 1 a 28) doses adicionais de Abraxano®. Foi notável observar que destes indivíduos que retomaram Abraxano®, 80% (8 de 10) foram capazes de reiniciar o fármaco dentro de 14 dias após a melhora da neuropatia de Grau 1 ou 2. Estes resultados apoiam a observação do estudo principal de Fase III de 260 mg/m² de Abraxano® administrado a cada 3 semanas, no qual a melhora rápida da neuropatia (mediana de 22 dias) também foi observada. Tomados em conjunto estes dois estudos clínicos sugerem que quando paclitaxel é dado sozinho, a neuropatia que ocorre parece ser de curta duração e é facilmente administrada.

Abraxano® utiliza a via baseada no receptor gp60 nas células endoteliais de microvasos para transportar o complexo albumina-paclitaxel para fora do vaso sanguíneo e no interstício tumoral, e foi mostrado que Taxol® não foi transportado por este mecanismo. Além disso, uma proteína de

ligação a albumina, SPARC, foi superexpressa em tumores de mama e pode desempenhar um papel no acúmulo intratumoral aumentado de Abraxano®. O mecanismo proposto sugeriu que uma vez no interstício tumoral, o complexo albumina-paclitaxel se ligaria a SPARC que estava presente na superfície celular tumoral e seria rapidamente incorporado na célula tumoral por um mecanismo não-lisosomal.

Além disso, os tensoativos/solventes comumente usados nas formulações dos taxano correntes, tais como Cremophor®, Tween® 80 e TPGS, inibem fortemente a ligação do paclitaxel à albumina, por meio disso limitando o transporte transendotelial. Os dados adicionais apresentados mostraram por meio de estatística uma eficácia melhorada de Abraxano® acima de Taxotere® no carcinoma de mama de enxerto mamário MX-1 em doses iguais.

Finalmente, 75% de indivíduos foram tratados com alta dose completa sem reduções de dose. Dados indicam a melhora rápida da neuropatia periférica quando paclitaxel em nanopartícula ligado à albumina é administrado sozinho, sem o solvente Cremophor®. Os dados adicionais fornecem evidência aumentada que o mecanismo da ação pode desempenhar papel importante no aumento de resultados individuais.

Exemplo 3. Abraxano® (ABI-007) atua sinergicamente com peptídeos pró-apoptóticos alvos antiangiogênicos (HKP) em enxertos de tumor humano MDA-MB-435.

A atividade antiangiogênica de pequenos peptídeos pró-apoptóticos sintéticos compostos de dois domínios funcionais, um alvo de receptores CD 13 (aminopeptidase N) em microvasos tumorais e o outro a ruptura da membrana mitocondrial após internalização foi anteriormente informada. Vide Nat Med. 1999 Sep; 5 (9): 1032-8. Uma segunda geração de peptídeo dimérico, CNGRC-GG-d(KLAKLA)₂; denominado H KP (Hunter Killer Peptide) foi encontrada tendo melhorado a atividade antitumoral. Uma vez que agentes antiangiogênicos, tais como Avastin® exibem sinergia em combinação com agentes citotóxicos tais como 5-fluorouracil, avaliamos a combinação do H KP antiangiogênico com Abraxano® (ABI-007), um paclita-

xel em nanopartícula com albumina que é transportado pelo receptor gp60 no endotélio vascular (Desai, SABCS 2003), no tumor de mama humano enxertado MDA-MB-435.

Métodos: tumor de mama humano enxertado MDA-MB-435 foi estabelecido em um volume tumoral médio de 100 mm³, os camundongos foram randomizados em grupos de 12 a 13 animais e tratados com HKP, Abraxano®, ou HKP e Abraxano®. HKP foi entregue i.v. (250 ug), uma vez por semana, durante 16 semanas. Abraxano® foi administrado i.v., diariamente durante 5 dias em 10 mg/kg/dias somente na primeira semana de tratamento. A dose de Abraxano® usada foi substancialmente abaixo do seu MTD (30 mg/kg/dia, qd x 5) para impedir a regressão tumoral completa portanto o efeito de HKP pode ser observado.

Resultados: em dezenove semanas de tratamento, o volume tumoral foi significativamente reduzido entre o grupo controle (10,298 mm³ ± 2,570) e HKP (4,372 mm³ ± 2,470; p < 0,05 vs controle) ou ABI-007 (3,909 mm³ ± 506; p < 0,01 vs controle). A combinação de ABI-007 e HKP reduziu significativamente o volume tumoral acima de qualquer monoterapia (411 mm³ ± 386; p < 0,01 vs Monoterapia Abraxano® ou monoterapia HKP). Os tratamentos foram bem tolerados.

Conclusão: a combinação de Abraxano® (ABI-007), um paclitaxel em nanopartícula ligado à albumina, com o peptídeo dimérico antiangiogênico de alvo vascular HKP (CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂) contra o tumor de mama enxertado MDA-MB-435 mostrou uma redução significante do volume tumoral em comparação com a monoterapia de qualquer agente sozinho. Nossos resultados sugerem que a combinação de Abraxano® com agentes antiangiogênicos, tais como HKPs ou possivelmente Avastin® possa ser benéfica.

Exemplo 4. Terapia ABI-007 Metronômica: Atividade Antiangiogênica e Antitumoral de uma Paclitaxel em Nanopartícula ligado à Albumina

30 Exemplo 4a

Métodos: a atividade antiangiogênica de ABI-007 foi avaliada pelo anel aórtico de rato, proliferação da célula endotelial do cordão umbilical

humano (HUVEC) e ensaios de formação de tubo. A dose otimizada de ABI-007 da terapia metronômica foi determinada por medida dos níveis dos progenitores endoteliais circulantes (CEPs) no sangue periférico, da carga não-tumoral em camundongos Balb/c (n=5/grupo; dosagem: 1 a 30 mg/kg, i.p, qd x 7) com citometria de fluxo (Shaked et al., Cancer Cell, 7:101-111 (2005)). Posteriormente, os efeitos antitumorais de ABI-007 e Taxol® metronômico (qd; i.p.) e MTD (qd x 5, 1 ciclo; i.v.) foram avaliados e comparados em camundongos SCID que carregam enxertos de câncer de mama humano MDA-MD-231 e de próstata PC3.

Resultados: ABI-007 em 5 nM inibiu significativamente ($p < 0,05$) a protuberância do microvaso aórtico de rato, a proliferação celular endotelial humana e formação de tubo em 53%, 24%, e 75%, respectivamente. Observou-se que a dose otimizada de ABI-007 da terapia metronômica foi de 6 a 10 mg/kg baseados em medições de CEP. ABI-007 metronômico (6 mg/kg) mas não Taxol® (1,3 mg/kg) suprimiu significativamente ($p < 0,05$) o crescimento tumoral em ambos modelos de enxerto. Nem ABI-007 nem Taxol® administrados metronomicamente induziram qualquer perda de peso. Embora ABI-007 MTD (30 mg/kg) inibisse o crescimento tumoral mais efetivamente do que Taxol® MTD (13 mg/kg), perda de peso significante foi observada com o primeiro. De maneira interessante, o efeito antitumoral de ABI-007 metronômico se aproximou daquele de Taxol® MTD.

Conclusão: ABI-007 exibe potente atividade antiangiogênica e antitumoral quando usado em um regime metronômico.

Exemplo 4b

Ensaio Anular Aórtico de Rato. Placas de cultura de tecido de doze poços foram recobertas com Matrigel (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) e deixadas no gel por 30 minutos a 37°C e CO₂ 5%. Aortas torácicas foram extirpadas de 8 ratos Sprague-Dawley machos de 10 semanas, cortadas em seções transversais de 1 mm, colocadas nos poços recobertos com Matrigel e recobertos com um Matrigel adicional. Após a segunda camada de Matrigel ser colocada, os anéis foram recobertos de EGM-II e incubados durante a noite a 37°C e CO₂ 5%. EGM-II é composto de célu-

la endotelial no meio basal (EBM-II; Cambrex, Walkersville, MD) mais fatores de crescimento celulares endoteliais fornecidos como o EGM-II Bulletkit (Cambrex). O meio de cultura foi posteriormente modificado para EBM-II suplementado com FBS 2%, anfotericina B 0,25 µg/ml e gentamicina 10 µg/ml.

- 5 Os anéis aórticos foram tratados com EBM-II contendo o veículo (salina 0,9%/albumina), carboxiamidotriazol (CAI; 12 µg/ml), ou ABI-007 (paclitaxel 0,05 a 10 nM) durante 4 dias e fotografado no quinto dia. CAI, um conhecido agente antiangiogênico, foi usado em uma concentração mais alta do que a clinicamente realizável como um controle positivo. Os experimentos foram
10 repetidos quatro vezes usando aortas de quatro ratos diferentes. A área de crescimento angiogênico, informada em pixels quadrados, foi quantificada usando Adobe Photoshop 6.0.

Como mostrado na figura 1A, ABI-007 inibiu significativamente a protuberância de microvaso aórtica de rato de uma maneira dependente da
15 concentração relativa ao veículo controle, alcançando significância estatística ($p < 0,05$) em 5 nM (inibição de 53%) e 10 nM (inibição de 68%). A quantidade de albumina presente sozinha em cada concentração de ABI-007 não inibiu a angiogênese.

Ensaio de Proliferação Celular Endotelial. Células endoteliais do
20 cordão umbilical humano (HUVEC; Cambrex) foram mantidas em EGM-II a 37°C e CO₂ 5%. HUVECs foram semeadas em placas de 12 poços em uma densidade de 30.000 células/poço e permitidas aderir durante a noite. O meio de cultura então foi aspirado, e meio de cultura fresco contendo veículo (salina/albumina 0,9%), ou ABI-007 (paclitaxel 0,05 a 10 nM) foi adicionado a
25 cada poço. Após 48 h, as células foram tripsinizadas e contadas com um contador Coulter Z1 (Coulter Corp., Hialeah, FL). Todos os experimentos foram repetidos três vezes.

Como mostrado na figura 1B, a proliferação celular endotelial humana foi significativamente inibida em 36% por ABI-007 a 5 nM e 41% a
30 10 nM, respectivamente.

Ensaio de Formação de Tubo de Célula Endotelial. Câmaras para cultura de células em lâminas de oito poços foram recobertas com Matri-

gel e deixadas em gel a 37°C e CO₂ de 5% por 30 minutos. HUVECs então foram semeadas 30.000 células/poço em EGM-II que contém veículo (salina/albumina 0,9%) ou ABI-007 (paclitaxel 0,05 a 10 nM) e incubadas a 37°C e CO₂ 5% por 16 h. Após a incubação, a lâmina foi lavada em PBS, fixada 5 em metanol 100% por 10 s, e corada com a solução DiffQuick II (Dade Behring Inc, Newark, DE) por 2 minutos. Para analisar a formação de tubo, cada poço foi fotografado digitalmente usando uma objetiva 2,5x. Fez-se que um nível liminar mascarasse os tubos corados. A área correspondente foi medida como o número de pixels usando o programa MetaMorph (Universal 10 Imaging, Downingtown, PA). Os experimentos foram repetidos três vezes.

Como mostrado na figura 1C, ABI-007 bloqueou a formação de tubo em 75% tanto em 5 nM como em 10 nM.

Determinação da Dose Biológica Ótima de ABI-007/*In vivo* através de medida de Células Endoteliais Circulantes (CECs) e Progenitores 15 Endoteliais Circulantes (CEPs). Camundongos fêmeas Balb/cJ de seis a oito semanas foram randomizados nos oito grupos seguintes(n=5 cada um): não-tratado, tratado com Injeções em bolus i.p. de veículo de fármaco (salina 0,9%/albumina), ou ABI-007 em 1, 3, 6, 10, 15 ou 30 mg/kg de paclitaxel diariamente durante 7 dias. No fim do período de tratamento, as amostras de 20 sangue foram retiradas através de punção cardíaca e coletadas em tubos à vacuo contendo EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). CECs e CEPs foram listados usando citometria de fluxo de quatro cores. Anticorpos monoclonais específicos para CD45 foram usados para excluir células hematopoiéticas CD45 +. CECs e o seu subconjunto CEP foram representados 25 usando marcadores endoteliais murinos quinase de fígado fetal 1/VEGF receptor 2 (flk-1/VEGFR2), CD 13, e CD 17 (BD Pharmingen, San Diego, CA). Coloração nuclear (Procound; BD Biosciences, San Jose, CA) foi realizada para excluir a possibilidade de fragmentos de plaquetas ou de células que alteram a exatidão da lista de CEC e CEP. Após a lise das células vermelhas, a suspensão celular foi avaliada por um FACSCalibur (BD Biosciences) 30 usando portas de análise projetadas para excluir células mortas, plaquetas e fragmentos. Pelo menos 100.000 eventos/amostra foram obtidos para anali-

sar a porcentagem de CECs e CEPs. O número absoluto de CECs e CEPs então foi calculado como a porcentagem dos eventos coletados em portas de lista CEC e CEP multiplicadas pela contagem de células brancas total. As porcentagens de células coradas foram determinadas e em comparação com os controles negativos apropriados. Coloração positiva foi definida como sendo maior do que não-específico de coloração de fundo. 7-aminoactinomicina D (7 AAD) foi usada para listar células viáveis contra apoptóticas e mortas.

A figura 2 mostra que ABI-007 administrado i.p. diariamente durante 7 dias em 3, 10 a 30 mg/kg reduziu significativamente os níveis de CEP na carga não-tumoral de camundongos Balb/cJ. Entretanto, 10 a 30 mg/kg de ABI-007 associados com uma redução significante da contagem de células brancas do sangue é indicativa de toxicidade. Embora a redução de níveis CEP por ABI-007 a 6 mg/kg não alcançasse a significância estatística, a redução na contagem de células brancas do sangue não foi evidente. Por isso, concluiu-se que a dose biológica otimizada *in vivo* de ABI-007 metronômico estava de 3 a 10 mg/kg. Em um estudo, o Taxol® metronômico em 1,3, 3, 6, ou 13 mg/kg dados i.p. diariamente durante 7 dias não reduziu significativamente os níveis de CEP viáveis, ao passo que Taxol metronômico em 30 mg/kg ou maior resultou em toxicidade severa e consequentemente mortalidade em camundongos. Foi relatado anteriormente que administração i.p. de Taxol® em doses comumente usadas na clínica resultou no aprisionamento de paclitaxel em micelas de Cremophor® EL na cavidade peritoneal e consequentemente, concentração de paclitaxel insignificante no plasma (Gelderblom et al., Clin. Cancer Res. 8:1237-41 (2002)). Isto explicaria porque as doses de Taxol® metronômico (1,3, 3, 6, e 13 mg/kg) que não causaram a morte não conseguiram modificar os níveis de CEP viáveis. Neste caso, a administração i.p. de Taxol® metronômico em 1,3 mg/kg não seria algo diferente disto em 13 mg/kg. Por isso, a dose mais baixa, 1,3 mg/kg, foi selecionada para minimizar a quantidade de Cremophor® EL por administração de paclitaxel em experimentos subsequentes.

com Taxol® metronômico e MTD. Linhagem celular de câncer de próstata humano PC3 e a linhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 foram obtidas da American Type Culture Collection (Manassas, VA). Células PC3 (5×10^6) foram injetadas s.c. em camundongos SCID machos de 6 a 8 semanas, ao passo que as células MDA-MB-231 (2×10^6) foram implantadas ortotopicamente na glândula mamária de camundongos SCID fêmeas. Quando o volume tumoral primário alcançou aproximadamente de 150 a 200 mm³, os animais foram randomizados em oito grupos (n=5 a 10/grupo). Cada grupo foi tratado com controle de veículo de salina 10 0,9%/albumina, controle de veículo Cremophor® EL, Taxol® metronômico (1,3 mg/kg, i.p., qd), ABI-007 metronômico (3, 6, ou 10 mg/kg paclitaxel, i.p., qd), Taxol® MTD (13 mg/kg, i.p., qd x 5, 1 ciclo), ou ABI-007 MTD (30 mg/kg de paclitaxel, i.v., qd x 5, 1 ciclo). Os diâmetros perpendiculares dos tumores foram medidos com um compasso de calibre uma vez por semana e seus 15 volumes foram calculados. No fim do período de tratamento, as amostras de sangue foram retiradas através de punção cardíaca de camundongos em todos os grupos. CECs e CEPs foram listadas como descrito neste pedido.

ABI-007 metronômico (3, 6 e 10 mg/kg) mas não Taxol® (1,3 mg/kg) administrado i.p. diariamente durante 4 semanas inibiu significativamente ($p < 0,05$) o crescimento tanto de tumores MDA-MB-231 como de PC3 (Figura 3A e Figura 3B). Nem ABI-007 nem Taxol® administrados metronomicamente induziram qualquer perda de peso (Figura 3C e Figura 3D). Embora ABI-007 MTD (30 mg/kg) inibisse o crescimento tumoral mais efetivamente do que Taxol® MTD(13 mg/kg), a perda de peso significante foi observada com a toxicidade indicadora anterior. Além disso, dois de cinco camundongos tratados com ABI-007 MTD mostraram sinais de paralisia em um membro 6 dias após a última dose do fármaco. A paralisia foi passageira e resolvida dentro de 24 a 48 horas. De maneira interessante, o efeito antitumoral de ABI-007 metronômico em 6 mg/kg se aproximou daquele do Taxol® 25 MTD no modelo de enxerto MDA-MB-231 (Figura 3A). Aumentar a dose de ABI-007 metronômico para 10 mg/kg não aparentou conferir a inibição de crescimento tumoral mais pronunciada. Ao contrário, ABI-007 metronômico 30

obteve a maior resposta antitumoral em 10 mg/kg do que em 3 e 6 mg/kg nos enxertos PC3 (Figura 3B).

ABI-007 metronômico reduziu significativamente os níveis de CEPs viáveis de uma maneira dependente da dose em camundongos com carga tumoral MDA-MB-231 (Figura 4A). Níveis de CEP viáveis também exibiram uma redução dependente de dose em resposta a ABI-007 metronômico em camundongos com carga tumoral PC3, mas alcançaram a significância estatística somente em 10 mg/kg (Figura 4B). Os níveis de CEPs não foram alterados por Taxol® metronômico nos modelos de enxerto (Figura 4A como em 4B).

Efeitos de ABI-007 metronômico e MTD e Taxol® metronômico e MTD na densidade de microvaso intratumoral foram estudados. As seções de espessura de 5 µm obtidas de tumores MDA-MB-231 e PC3 congelados foram coradas com H&E para o exame histológico por métodos padrão conhecidos por um versado na técnica. Para detecção de microvasos, as seções foram coradas com um anticorpo anticamundongo CD31/PECAM-1 de rato (1: 1000, BD Pharmingen) seguido pelo anticorpo secundário de cabra antirrato conjugado Red Texas (1:200, Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc, West Grove, PA). Um microvazo único foi definido como um grupo discreto ou célula única corada positiva para CD31/PECAM-Id, e a presença de um lúmen não foi necessária para marcar como um microvazo. O MVD de cada tumor foi expresso como a contagem média dos três campos mais densamente corados identificados com uma objetiva 20x do sistema de visualização de microscopia de fluorescência Zeiss Axio Vision 3.0. Quatro a cinco tumores diferentes por grupo de tratamento ou veículo controle foram analisados.

Em tumores MDA-MB-231, ABI-007 metronômico em 6 e 10 mg/kg bem como ABI-007 MTD aparentou reduzir ligeiramente a densidade do microvazo (MVD) embora a significância estatística não fosse obtida (Figura 5A). Em tumores PC3, ABI-007 metronômico em 3 e 10 mg/kg aparentou reduzir MVD mas sem alcançar a significância estatística (Figura 5A). De maneira interessante, uma correlação significante existiu entre MVD e o ní-

vel de CEPs viáveis no modelo MDA-MB-231 (Figura 5B; $r=0,76$, $P=0,04$) mas não no PC3 (Figura 5C; $r=-0,071$, $P=0,88$).

Avaliações da angiogênese *in vivo* foram realizadas. Um ensaio de aspersão de capa de Matrigel foi realizado com modificações menores de 5 métodos conhecidos por um versado na técnica. Resumidamente, 0,5 ml de Matrigel suplementado com 500 ng/ml de fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF; R&D Systems Inc, Minneapolis, MN) foi injetado s.c. no dia 0 no flanco de 10 camundongos fêmeas Balb/cJ de uma semana. No dia 3, os animais foram randomicamente destinados a oito grupos ($n = 5$ cada 10 um). Cada grupo foi tratado com veículo controle de salina/albumina 0,9%, veículo controle de Cremophor® EL, Taxol® metronômico (1,3 mg/kg, i.p., qd), ABI-007 metronômico (3, 6, ou 10 mg/kg paclitaxel, i.p., qd), Taxol® MTD (13 mg/kg, i.v., qd x 5), ou ABI-007 MTD (30 mg/kg paclitaxel, i.v, qd x 5). Como um controle negativo, cinco camundongos fêmeas Balb/cJ adicionais de idade similar foram injetados com Matrigel somente. No dia 10, todos 15 os animais foram injetados i.v. com 0,2 ml de FITC-dextrana 25 mg/ml (Sigma, St. Louis, MO). As amostras de plasma foram posteriormente coletadas. As capas de Matrigel foram retiradas, incubadas com Dispase (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) durante a noite a 37°C, e então homogeneizadas. As leituras de fluorescência foram obtidas usando um leitor de 20 placa de fluorescência FL600 (Biotech Instruments, Winooski, VT). A resposta angiogênica foi expressa como a proporção da fluorescência da capa de Matrigel e a fluorescência no plasma.

ABI-007 metronômico em 6 e 10 mg/kg aparentou reduzir a angiogênese embora a inibição não alcançasse a significância estatística (Figura 6). A angiogênese aparentou ser inalterada por ABI-007 metronômico em 3 mg/kg, ABI-007 MTD, Taxol® MTD e metronômico quanto aos respectivos controles de veículo (Figura 6). Esta observação foi similar aos resultados de MVD intratumoral descritos neste pedido.

30 Exemplo 5. Nab-5109, uma nanopartícula IDN5109 ligada à albumina (nab-5109) Mostra Eficácia Melhorada e Toxicidade Menor da formulação Tween® (Tween®-5109, Ortataxel)

Métodos: Nanopartícula nab-5109 foi preparada usando tecnologia *nab* e caracterizada por difração de luz laser. Nab-5109 e Tween-5109 foram testados contra Pgp+ DLD-1 (conhecido sendo resistente contra paclitaxel e docetaxel - Vredenburg et al, *JNCI* 93: 1234-1245, 2001) carcinoma de cólon humano enxertado em camundongos pelados (n=5/grupo) em doses de 50 mg/kg (Tween[®]-5109, previamente mostrado como MTD) e 75 mg/kg (nab-5109) dado q3d x 4, i.v. Grupos controle de PBS e albumina sérica humana (HSA) também foram usados.

Resultados: Nab-5109 produziu nanopartículas com o tamanho médio, $Z_{Ave}=119$ nm e potencial Zeta =-32,7 mV. Nab-5109 foi liofilizado a um pó seco que é facilmente disperso na salina. *In vivo*, houve significativamente mais perda de peso (ANOVA, p<0,001) na carga tumoral que os animais com Tween[®]-5109 (50mg/kg, perda de 8,8% em peso) do que com nab-5109 (75mg/kg, perda de 3,4% em peso) indicando substancialmente a baixa toxicidade de nab-5109 apesar da dose 50% mais alta. Houve supressão de tumor significante por nab-5109 e Tween[®]-5109 (ANOVA, p <0,0001 vs controles) com retardo do crescimento tumoral de 36 e 28 dias respectivamente para nab-5109 (75 mg/kg) e Tween[®]-5109 (50 mg/kg). Nab-5109 foi mais eficaz do que Tween[®]-5109 (ANOVA, p=0,0001) na supressão do crescimento tumoral. Não houve nenhuma diferença entre o PBS e grupo controle de HSA em termos de toxicidade e eficácia.

Conclusão: Nanopartícula ligada à albumina, nab-5109 foi preparada com sucesso e pode ser dada em dose 50% mais alta do que Tween[®]-5109 com a toxicidade mais baixa apesar da dose mais alta. Nesta dose mais alta, 75 mg/kg (q3d x 4), nab-5109 mostrou a eficácia significativamente melhorada no cólon de humano Pgp+ DLD-1 enxerto comparado com Tween[®]-5109.

Exemplo 6. Nanopartícula ligada à Albumina (*nab*) Tiocolchicina Dimérica nab-5404, nab-5800, e nab-5801: Uma Avaliação Comparativa de Atividade Antitumoral vs Abraxano[®] e Irinotecano

Métodos: Nanopartículas de colchicinas foram preparadas usando tecnologia *nab*. Citotoxicidade foi avaliada em culturas de carcinoma

de mama MX-1 humano usadas *in vitro*. Atividade antitumoral *in vivo* (enxerto de tumor de cólon HT29 humano) em camundongos pelados foi comparada com Irinotecano e Abraxano®. Níveis de dose de nab-colchicinas e Irinotecano foram 20 mg/kg, 30 mg/kg, e 40 mg/kg, dados q3d x 4, i.v. Abraxano®

5 foi dosado no seu MTD, 30 mg/kg, fornecidos qd x 5.

Resultados: dímeros de tiocolchicina hidrofóbicos produziram nanopartículas com o tamanho médio Z_{Ave} (nm) de 119, 93, e 84 para nab-5404, nab-5800, e nab-5801, respectivamente. A suspensão de nanopartícula foi esterilizada por filtros 0,22 µm e liofilizada. *In vitro*, nab-5404 foi o mais potente dos três análogos contra MX-1 ($p < 0,0005$, ANOVA), (IC_{50} (µg/ml): 18, 36 e 77 para nab-5404, nab-5800 e nab-5801, respectivamente) bem como contra o HT29 enxerto *in vivo* ($p < 0,0001$, ANOVA). O volume tumoral foi suprimido em 93%, 79%, e 48% com nab-5404 em doses 40 mg/kg, 30 mg/kg, e 20 mg/kg, respectivamente. Ao contrário, o volume tumoral somente foi suprimido em 31%, 16%, e 21% com nab-5800; e 17%, 30%, e 23% com nab-5801 em 40 mg/kg, 30 mg/kg, e 20 mg/kg, respectivamente. Nab-5404 foi mais eficaz do que Irinotecano em todos os níveis de dose ($p < 0,008$, ANOVA) com volumes de tumor de Irinotecano suprimido em somente 48%, 34%, e 29% em níveis de dose de 40 mg/kg, 30 mg/kg, e 20 mg/kg, respectivamente. Em comparação com Abraxano®, nab-5404 foi mais ativo na dose equitóxica (ETD) baseado na perda de peso igual ($p < 0,0001$, ANOVA). O volume tumoral foi suprimido 93% por nab-5404 (40 mg/kg, q4d x 3) e 80% por Abraxano® (30 mg/kg, qd x 5) nos seus respetivo ETDs.

Conclusões: Tecnologia nab foi utilizada para converter 3 tiocolchicinas diméricas hidrofóbicas (IDN5404, IDN5800, IDN5801) a nanopartículas adequadas para administração I.V. Nab-5404 tinha a atividade antitumoral superior *in vitro* e *in vivo* comparada com nab-5800 e nab-5801, Nab-5404 foi mais potente do que Irinotecano em doses iguais. Na dose equitóxica, definida pela perda de peso, nab-5404 foi mais potente do que Abraxano®. Estes dados garantem investigação adicional de nab-5404.

Exemplo 7. Abraxano® vs Taxotere®: uma Comparação Pré-clínica de Toxicidade e Eficácia

Métodos: Toxicidade de Abraxano® e Taxotere® foi comparada em um estudo de faixa de doses em camundongos pelados dados aos fármacos em um período de duração q4d x 3. Os níveis de dose foram Taxotere® 7, 15, 22, 33, e 50 mg/kg e ABX 15, 30, 60, 120, e 240 mg/kg. A atividade antitumoral de Abraxano® e Taxotere® foi comparada em camundongos pelados com enxertos mamários MX-1 humano em uma dose de 15 mg/kg semanalmente durante 3 semanas.

Resultados: no estudo de escalamento da dose em camundongos, a dose tolerada máxima (MTD) de Taxotere® foi 15 mg/kg e a dose letal (LD₁₀₀) foi 50 mg/kg. Ao contrário, Abraxano® MTD esteve entre 120 e 240 mg/kg e LD₁₀₀ foi 240 mg/kg. No estudo do tumor, Abraxano® foi mais eficaz do que doses iguais de Taxotere® na inibição de crescimento tumoral (79,8% vs 29,1%, p < 0,0001, ANOVA).

Conclusão: Paclitaxel em nanopartícula ligada à albumina (Abraxano®) foi superior a Taxotere® no modelo de tumor MX-1 quando testado em doses iguais. Além disso, a toxicidade de Abraxano® foi significativamente menor do que aquela de Taxotere®, que permitiria dosar Abraxano® em níveis substancialmente mais altos. Estes resultados são similares ao índice terapêutico aumentado visto com Abraxano® em comparação com Taxol® e sugerem que a presença de tensoativos possa prejudicar o transporte, a atividade antitumoral e aumentar a toxicidade dos taxanos. Estudos em modelos tumorais adicionais que comparam Abraxano® e Taxotere® estão em progresso.

Exemplo 8. Dímero de Tiocolchicina Ligado a uma Nanopartícula de Albumina (nab-5404) com Mecanismos Duais de Ação em Tubulina e Topoisomerase-1: Avaliação de Atividade *In vitro* e *In vivo*

Métodos: IDN5404 foi testado para a atividade citotóxica usando carcinoma de mama MCF7-S e sua variante resistente a múltiplos fármacos, MCF7-R (Pgp +). Sua citotoxicidade também foi avaliada contra o painel de linhagem celular tumoral humana NCI-60. A nanopartícula nab-5404 ligada à albumina foi administrada I.V. usando vários períodos de duração, a camundongos SCID implantados s.c. com o enxerto de tumor ovariano humano

A121.

Resultados: Contra linhagens celulares MCF7, o composto parental, colchicina, demonstrou inibição de crescimento tumoral com o valor de IC50 (concentração de inibição de crescimento de 50%) para células 5 MCF7-S em $3,9 \pm 0,2$ nM. A variante resistente MCF7-R demonstrou um IC50 de $66 \pm 8,6$ nM, um aumento de aproximadamente 17 vezes devido à resistência ao fármaco. IDN5404, demonstrou atividade aumentada tanto contra linhagens celulares, mostrando valores de IC50 de $1,7 \pm 0,1$ e $40 \pm 3,8$ nM, respectivamente. Estes resultados foram confirmados dentro do painel de linhagem celular tumoral humana NCI 60 com IDN5404 que tem um IC50 médio de $< 10^{-8}$ M e > 10 vezes a resistência entre MCF7-S e a linhagem celular MCF7-R. O algoritmo COMPARE identificou IDN5404 como um ligador de tubulina similar aos alcaloides da vinca, confirmando os resultados 10 prévios. No enxerto de tumor ovariano *in vivo* contra AI21, a eficácia e a toxicidade de nab-5404 foram dependentes do período de duração e da dose. Nanopartícula nab-5404 foi bem tolerada e capaz de induzir regressões 15 completas e curas: em 24 mg/kg administrados I.V. qd x 5, 5 de 5 camundongos foram sobreviventes de longo prazo (LTS) sem evidência do tumor. Entretanto, aumentar a dosagem a 30 mg/kg resultou em 5 de 5 mortes tóxicas. Em um período de duração q3d x 4, 30 mg/kg resultaram em 4 de 5 LTS de camundongos e em 50 mg/kg, 5 de 5 mortes tóxicas. Usando um período de duração q7d x 3, 40 mg/kg resultaram em 3 de 5 LTS de camundongos e em 50 mg/kg, 4 de 4 LTS foram observados.

Conclusões: IDN5404, um novo dímero de tiocolchicina com 25 mecanismo dual de ação mostrou atividade em linhagens celulares resistentes a cisplatina e topotecano que expressam P-gp. *In vivo*, a nanopartícula de nab-5404 ligada à albumina foi ativa contra enxertos ovarianos A121.

Exemplo 9. Estudos de Combinacão de Abraxano® e Outros Agentes

Devido às propriedades vantajosas de Abraxano® (ABX, a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina) observadas acima, foi usada e é usada em diversos estudos com modos diferentes de administração e períodos de duração e em combinação com outros fármacos oncológicos bem 30

como tratamento por radiação. Estes são listados abaixo:

Em câncer de mama metastático, estes estudos incluem:

Estudo de Fase II Randomizado de Abraxano® Semanalmente em Combinação com Gemcitabina em Indivíduos com Câncer de Mama Metastático HER2 Negativo	ABX 125, Gem 1000 mg/m ² , D1,8; q 3wk	Avaliar a combinação de ABX e Gemcitabina em 1 ^a linha para MBC.
Um estudo de fase II dose densa de paclitaxel em nanopartícula (ABI-007) carbono-platina, com Herceptin® como terapia de primeira ou segunda linha para de câncer de mama HER2 positivo avançado	ABX 100 mg/m ² , Carbo AUC , ambos D1,8,15; Her 2 mg/kg (4 mg/kg na seman a) 4 vezes na semana x 6	O dado será importante para uso do ABX em combinação com carbo e/ou Herceptin®. Também útil para outras combinações
Vinorelbina e Abraxano® semanalmente, com ou sem G-CSF, em câncer de mama estágio IV: um estudo de fase I-II	L1: ABX 80, Nav 15; L2: ABX 90, Nav 20; L3: ABX 100, Nav 22,5; L4: ABX 110, Nav 25; L5: ABX 125, Nav 25 toda a semana	Estudo multicêntrico de ABX em combinação com Navelbina® em 1 ^a linha para MBC.
Estudo de Fase II de monoterapia de Abraxano® semanalmente para 1 ^a linha em MBC (mais Herceptin® em pacientes Her2+)	ABX 125 mg/m ² Q3/4 semanas	Uma fase II relativamente longa de monoterapia de ABX semanalmente em 125 mg/m ² em 1 ^a linha para MBC
Estudo de Fase I/II Abraxano® mais Doxil® para MBC mais PK limitado	ABX + Antraciclina	
Estudo de fase II de 3 braços em 1 ^a linha para MBC	ABX semanalmente (130 mg/m ²) vs. 3 vezes na semana (260 mg/m ²)	Otimizar o regime de monoterapia de ABX para MBC
Estudo de fase II de 3 braços em 1 ^a linha e 2 ^a linha para MBC, com análise biológica correlacionada	ABX semanalmente vs. ABX 3 vezes na semana vs. Taxol® semanalmente	Estudo randomizado de ABX em MBC para obtenção de dados importantes: ABX semanalmente vs. Taxol® semanalmente; ABX semanalmente vs. ABX por 3 semanas; mais estudo de

		biomarcadores (caveolina-1 e SPARC)
Abraxano® de Fase I/II + GW572016	TBD	combinação de ABX e GW572016 (um inibidor de EGFR dual e um dos novos agentes biológicos mais promissores para BC)
Um estudo de fase I de escalonamento de dose de um pulso de quimiosensibilização por 2 dias de gefitinibe oral dado antes do Abraxano® semanalmente em indivíduos com tumores sólidos avançados	Abraxano® 100 mg/m² semanalmente, 3 de 4 semanas; Gefitinibe iniciando em 1000 mg/d x 2 dias	Esse estudo de fase I é para determinação da segurança e tolerabilidade de um pulso de 2 dias de gefitinibe de dados antes da administração de Abraxano®.
Estudo de Fase II de 1ª linha para MBC	ABX semanalmente (125 mg/m², 2 semanas sim e 1 semana não) + Xeloda® 825 mg/m² d 1 a 14 3 vezes na semana	Avaliar a combinação de ABX e Xeloda® em 1ª linha para MBC, usando o regime de ABX 2 semanas sim e 1 semana não.
Estudo de Fase II de adjuvante experimental de Abraxano® em câncer de mama	Dose densa de AC + G CSF --> ABX semanalmente --> Avastin®	Um estudo de adjuvante experimental de uma "superdose densa"
Abraxano® em quimioterapia adjuvante em dose densa para câncer de mama em estágio inicial	AC q2w x 4 + G CSF --> ABX 2 vezes na semana x 4	Um estudo de adjuvante experimental de regime de ABX em dose densa – um substituto de um regime adjuvante padrão
Estudo de fase II de adjuvante experimental de Abraxano® em câncer de mama	AC 2 vezes na semana --> ABX 2 vezes na semana + G-CSF	Um estudo de ajuvante experimental na configuração para estudo de adjuvante de fase III

Em câncer de mama estudos de configuração de neoadjuvante incluem:

Estudo de Fase II de Neoadjuvante em Dose Densa de Gemcitabina, Epirubicina, ABI-007 (GEA) em Câncer de Mama Localmente Avançado ou Inflamatório	Neoadjuvante: Gem 2000, Epi 60, ABX 175 mg/m². Neul 6 mg SC, todos D1 2 vezes na semana x 6 Adjuvante: Gem 2000, ABX 220, Neul 6 mg D1 2 ve-	Esse estudo de neoadjuvante é baseado no dado GET da Europa que mostrou alta atividade. No presente regime, ABX substituirá
--	--	---

	zes na semana x 4	T, ou Taxol®.
Estudo de Fase II pré-operatório de Abraxano® seguido por FEC (+ Herceptin® como apropriado) em câncer de mama	ABX 220 mg/m ² 2 vezes na semana x 6 seguido por FEC x 4 (+Herceptin® para pacientes Her2+)	
Estudo pré-clínico de interação fármaco-fármaco	ABX + outros agentes	
Neoadjuvante de Fase II	(ABX + Herceptin®) seguido por (Navelbina® + Herceptin®)	
Estudo de fase II randomizado de quimioterapia neoadjuvante em indivíduos com câncer de mama	TAC vs. AC seguido por ABX+carbo vs. AC seguido por ABX+carbo+Herceptin®	Avaliar AC seguido pelas combinações ABX/carbo ou ABX/carbo/Herceptin® vs TAC (um regime adjuvante para BC aprovado pelo FDA) em configuração neoadjuvante.
Estudo de Fase II de neoadjuvante de Abraxano® e capécitabina em câncer de mama localmente avançado	ABX: 200 mg/m ² D1; Xel: 1000 mg/m ² D1 a 14; 3 vezes na semana x 4	
Estudo de Fase II de quimioterapia neoadjuvante (NCT) com paclitaxel em nanopartícula (ABI-007), Abraxano® em mulheres com cânceres de mama em estágios clínico IIA, IIB, IIIA, IIIB, e IV (com primário inteiro)	ABX: 300 mg/m ² 3 vezes na semana	

Em câncer de pulmão os estudos incluem:

Estudo de Fase I/II de monoterapia de Abraxano® em 1ª linha para NSCLC	ABX semanalmente	O primeiro estudo de fase II de combinação de ABX com carbo em NSCLC.
Estudo de Fase II de Abraxano® semanalmente mais carboplatina em 1ª linha de NSCLC	ABX: 125mg/m ² D1,8,15; Carbo: AUC 6 D1; 4 vezes na semana	
Um Estudo de Fase I de Carboplatina e Abraxano®	Braço 1: ABX 100, 125, 150 mg/m ² D1,8,15 4	Esse estudo de fase I de 2 braços gerará importan-

em um período de duração semanalmente e a cada três semanas em indivíduos com Tumores Sólidos Malignos	vezes na semana; Braço 2: ABX 220, 260, 300 mg/m ² D1 3 vezes na semana. Carbo AUC6 em ambos os braços.	tes dados na combinação ABX/carbo para estudos adicionais dessa combinação em múltiplas doenças.
Estudo de Fase II de ABI 007 (Abraxano®) e carboplatina em câncer de pulmão de células não-pequenas avançado.	Nível(a) de ABX: 225 mg/m ² ; Nível(b): 260 mg/m ² ; Nível(3): 300 mg/m ² ; 3 vezes na semana Carbo fixada em AUC6 3 vezes na semana	Esse Estudo de fase II em NSCLC gerará dados para um futuro estudo de registro na fase III em câncer de pulmão
Estudo de Fase I de ABI 007 (Abraxano®) e carboplatina	ABX 3 vezes na semana	
Estudo de Fase I/II de Abraxano® + Alimta® para 2ª linha em NSCLC	TBD	ABX e Alimta® podem ser uma promissora combinação devido aos perfis de não-sobreposição de toxicidade.
Estudo de Fase I/II de Abraxano® mais cisplatina em NSCLC avançado		
Estudo de Fase I/II de Abraxano®, Navelbina®, e Cisplatina para tratamento de NSCLC avançado		
Fase II de mono ABX em 1ª linha para NSCLC	ABX 260 mg/m ² 3 vezes na semana	O 1º estudo de ABX em NSCLC.
Estudo de Fase II de monoterapia de Abraxano® em 2ª linha para NSCLC	Coorte 1: ABX 3 vezes na semana; Coorte 2: ABX semanalmente. Doses TBD	
Estudo de Fase I/II de Abraxano® e carboplatina semanalmente em NSCLC avançado	1ª linha	

Estudos em Próstata incluem:

Fase II randomizado de ABX semanalmente vs Q3W em linha de combate	100 mg/m ² semanalmente vs 260 mg/m ² 3 vezes na semana	
--	---	--

de HRP		
Fase II de ABX em 1ª linha para câncer de próstata	ABX semanalmente	Estudo de Fase II de ABX semanalmente em 1ª linha para HRPC
Estudo de Fase II de neoadjuvante	TBD	Um estudo multicêntrico de neoadjuvante de ABX em câncer de próstata mais estudo de biomarcador.
Fase II de ABX 100 mg semanalmente sem interrupção		

Estudos em câncer ovariano incluem:

Estudo de Fase II de Abraxano® para tratamento de câncer ovariano avançado (3ª linha)	TBD	
Estudo de Fase I de Abraxano® mais carbo para tratamento de câncer ovariano avançado	ABX semanalmente + Carbo AUC 6	
Um estudo de fase II de Abraxano®/Carboplatina em câncer ovariano recorrente		

Estudos em Quimiorradiação incluem:

Estudo de Fase I/II de Abraxano® combinado com radiação em NSCLC		
Abraxano® Combinado com Radiação	modelo animal	
H&N (Câncer de Cabeça e Pescoço)	TBD	

Outros estudos incluem:

Estudo de Fase II de ABX no tratamento de carcinoma da cérvix persistente ou recorrente	125 mg/m² d1,8,15 q28 dias	
Fase II em melanoma metastático previamente tratado (100 ABX) e não-tratado (150 ABX)	26-->70	
Uso de ABI-007 em tratamento único de Fase II para o trata-		

mento de malignidades não-hematológicas		
Abraxano® Combinado Com agentes antiangiogênicos, por exemplo, Avastin®.		
Abraxano® Combinado Com inibidores de proteassoma, por exemplo, Velcade®.		
Abraxano® Combinado Com inibidores de EGFR, por exemplo, Tacerva®.		
Um estudo de fase II randomizado de gemcitabina, Abraxano® e irradiação externa semanalmente para câncer pancreático localmente avançado		

Exemplo 10. Combinação de fármacos da nanopartícula da invenção com outros agentes e modos de terapia.

A toxicidade menor dos fármacos da nanopartícula da invenção descritos neste pedido permite a combinação com outros fármacos oncológicos e outros modos de tratamento com resultado mais vantajoso. Estes incluem formas de nanopartícula de paclitaxel, docetaxel, outros taxanos e análogos, geldanamicinas, colchicinas e análogos, combretastatinas e análogos, compostos de pirimidina hidrofóbicos, lomaiviticinas e análogos incluindo compostos com as estruturas principais de lomaiviticina, epotilonas e análogos, discodermolídeo e análogos e similares. Os fármacos da invenção podem ser combinados com paclitaxel, docetaxel, carboplatina, cisplatina, outras platinas, doxorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina, topotecano, Irinotecano, tamoxifeno, camptotecinas, 5-FU, EMP, etoposídio, metotraxato e similares.

15 Exemplo 11. Combinação de Abraxano® com Carboplatina e Herceptin®

A combinação de Taxol® e carboplatina mostrou eficácia significante contra câncer de mama metastático. Em um período de duração semanal, nesta combinação, Taxol somente pode ser dosado em até 80mg/m². As doses mais altas não podem ser toleradas devido à toxicidade. Além disso, os indivíduos HER-2-positivos conseguem maior benefício quando Her-

ceptin® está incluído no seu regime terapêutico. Este estudo de Fase II aberto foi conduzido para determinar o efeito terapêutico sinérgico de ABI-007 (Abraxano®) com estes agentes. O estudo atual foi iniciado para avaliar a segurança e atividade antitumoral de ABI-007/carboplatina com Herceptin® para indivíduos com doença HER-2 positiva. ABI-007 foi dado em combinação com carboplatina e Herceptin® administrados intravenosamente semanalmente a indivíduos com câncer de mama avançado HER-2 positivo. Um coorte de 3 indivíduos recebeu ABI-007 em uma dose de 75 mg/m^2 I.V. seguida por carboplatina em alvo AUC = 2 semanalmente e infusão de Herceptin® (4 mg/kg na semana 1, e 2 mg/kg em todas as semanas subsequentes) por 1 ciclo. Estes indivíduos toleraram o fármaco muito bem, dessa maneira em todos os ciclos subsequentes e indivíduos a dose de ABI-007 foi escalonada a 100 mg/m^2 . Seis indivíduos foram tratados até agora. Dos 4 indivíduos que foram avaliados para a resposta, todos os 4 (100%) mostraram uma resposta à terapia. Deve observar-se que devido à baixa toxicidade de Abraxano®, uma dose de paclitaxel total maior pode ser dada em comparação com Taxol® com benefícios resultantes aos indivíduos.

Exemplo 12. Combinação de Abraxano® com Carboplatina

A combinação de Taxol e carboplatina mostrou a eficácia significante em câncer de pulmão. Outro estudo com Abraxano® em combinação com carboplatina em um período de duração de 3 semanas em indivíduos com câncer de pulmão está em progresso.

Exemplo 13. Uso de Abraxano® em Combinação com Radiação

Exemplo 13a

25 Abraxano®, combinado com radioterapia clínica, aumenta a eficácia terapêutica e reduz a toxicidade no tecido normal. Abraxano® é usado para aumentar o ganho terapêutico da radioterapia de tumores; aumentar a resposta do tumor à irradiação única e fracionada; aumentar a resposta do tecido normal à radiação e aumentar a razão terapêutica da radioterapia.

30 Um carcinoma ovariano murino, indicado OCa-I, que foi investigado extensivamente é usado. Em primeiro lugar, a regulação otimizada do tempo de administração de Abraxano® quanto à radiação de tumor local é

determinada para produzir a eficácia antitumoral máxima. Os tumores são gerados na perna traseira direita de camundongos pela injeção i.m. de células tumorais e o tratamento é iniciado quando os tumores alcançam 8 mm de tamanho. Os camundongos são tratados com irradiação de dose única 10 Gy, uma dose única de Abraxano® ou com a terapia de combinação de Abraxano® dada em tempos diferentes 5 dias antes a 1 dia após a irradiação. Uma dose de Abraxano® igual a aproximadamente 1½ vezes a mais do que a dose máxima tolerada de paclitaxel é usada, uma dose de 90 mg/kg. O ponto final da eficácia é o retardo do crescimento tumoral. Os grupos compõem-se de 8 camundongos cada um. Os tumores são gerados e tratados como descrito no Objetivo 1. O ponto final da eficácia é o retardo do crescimento tumoral. Os tumores são irradiados com 5, 7,5 ou 10 Gy entregues em uma dose única ou em doses fracionadas de radiação de 1, 1,5 ou 2 Gy diariamente durante cinco dias consecutivos. Uma vez que Abraxano® é retido no tumor durante vários dias e exerce seu efeito de aumento sobre cada uma das cinco frações diárias, Abraxano® é dado uma vez no início do regime de radiação. Uma vez que a última meta na radioterapia clínica é alcançar a cura do tumor, o potencial de Abraxano® para aumentar a radiocurabilidade tumoral é determinado. O mesmo esquema descrito para o estudo de retardo do crescimento tumoral fracionado é usado, exceto que uma faixa de doses de 2 a 16 Gy é dada diariamente durante cinco dias consecutivos (dose de radiação total 10 a 80 Gy). Os tumores são seguidos para regressão e recrescimento durante até 120 dias após a irradiação, quando TCD50 (a dose da radiação necessária para produzir a cura do tumor local em 50 porcento dos animais) é determinada. Há dois ensaios de TCD50: somente radiação e Abraxano® mais radiação, e cada ensaio se compõem de 10 grupos de doses radioativas que contêm 15 camundongos cada um. Para fornecer o ganho terapêutico, qualquer agente radiopotencializador, incluindo Abraxano®, deve aumentar a radioresposta tumoral mais do que o aumento do dano de tecido normal pela radiação. Dano à mucosa jejunal, tecido altamente proliferativo afetado por taxanos é avaliado. O ensaio de microcolônia jejunal é usado para determinar a sobrevivência de células epiteliais da cripta no

- jejuno de camundongos expostos à radiação. Os camundongos são expostos à irradiação de corpo inteiro (WBI) com doses diárias de raios X nos limites de 3 a 7 Gy durante cinco dias consecutivos. Os camundongos são tratados com Abraxano®, em uma dose paclitaxel equivalente de 80 mg/kg,
- 5 administrada i.v. 24 h antes da primeira dose de WBI e mortos 3,5 dias após a dose última de WBI. O jejuno é preparado para o exame histológico, e o número de criptas regeneradas na seção jejunal transversal é contado. Para construir curvas de sobrevida à radiação, o número de criptas regeneradas é convertido no número de células sobreviventes.

10 Exemplo 13b

O objetivo deste estudo foi avaliar se ABI-007 (a) como um agente único tem atividade antitumoral contra o carcinoma ovariano singeneico murino OCa-I e (b) aumenta a resposta à radiação de tumores OCa-I em um regime de tratamento combinado como descrito no exemplo prévio com 15 as seguintes modificações.

As células tumorais de OCa-I foram injetadas i.m. na perna traseira de camundongos C3H. Quando os tumores cresceram a um diâmetro médio de 7 mm, tratamento único com radiação local (10 Gy) na perna que carrega o tumor, 90 mg/kg de ABI-007 i.v., ou ambos, foi iniciado. Para determinar o planejamento otimizado do tratamento, ABI-007 foi dado de 5 dias a 9 horas antes da radiação bem como 24 horas após a radiação. O tratamento ponto final foi o retardo do crescimento tumoral absoluto (AGD), definido como a diferença em dias para crescer de 7 a 12 mm em diâmetro entre tumores tratados e não-tratados. Para grupos tratados com a combinação de 20 ABI-007 e radiação, um fator de aumento (EF) foi calculado como a proporção da diferença em dias para derivar-se de 7 a 12 mm entre os tumores tratados com a combinação e os tratados com ABI-007 somente, ao AGD de tumores tratados com a radiação somente. Para avaliar o efeito potencializador da radiação de ABI-007 para um regime radioativo fracionado na cura 25 do tumor no ponto final, um ensaio de TCD50 foi realizado e analisado pós-tratamento de 140 dias. As doses totais de 5 a 80 Gy em 5 frações diárias foram administradas sozinhas ou combinadas com ABI-007 24 horas antes

da primeira dose radioativa.

Como um agente único, ABI-007 significativamente prolongou o retardo do crescimento do tumor OCa-I (37 dias) em comparação com 16 dias para tumores não-tratados. ABI-007 como um agente único foi mais eficaz do que uma dose única de 10 Gy, que resultou em um retardo de 29 dias. Para regimes de tratamento combinados, ABI-007 dado em qualquer momento até 5 dias antes da radiação, produziu um efeito antitumoral supradicional. EF foi 1,3, 1,4, 2,4, 2,3, 1,9, e 1,6 em intervalos de intertratamento de 9h, 24 h e 2, 3, 4, e 5 dias, respectivamente. Quando ABI-007 foi dado após a radiação, o efeito do tratamento antitumoral combinado foi menos do que aditivo. O tratamento combinado com ABI-007 e radiação também tinha um efeito significante sobre a cura de tumor deslocando o TCD50 de 55,3 Gy de tumores tratados com a radiação somente a 43,9 Gy para os tratados com a combinação (EF 1,3).

Este experimento demonstrou que ABI-007 possui a atividade antitumoral de agente único contra OCa-I e aumenta o efeito da radioterapia quando dado vários dias antes. Como anteriormente demonstrado para paclitaxel e docetaxel, o aumento da radiação é provável como resultado de múltiplos mecanismos, com uma detecção de ciclo celular em G2/M sendo dominante em intervalos de tratamento curtos e reoxigenação tumoral em intervalos mais longos.

Exemplo 14. Combinação de Abraxano® e Inibidores de Tirosina Quinase

A dosagem do pulso de gefitinibe em combinação com o uso de Abraxano® é útil para inibir a proliferação de tumores expressando EGFr. 120 camundongos pelados são inoculados com células tumorais BT474 para obter pelo menos 90 camundongos que carregam tumores enxertados BT474 e dividem-se em 18 grupos experimentais (5 camundongos cada um). Camundongos do grupo 1 recebem injeções controle i.v. Todos os outros camundongos receberam semanalmente injeções de Abraxano® i.v. em 50 mg/kg durante 3 semanas. O Grupo 2 recebe Abraxano® somente. Os Grupos 3, 4, 5, 6, 7, 8 receberam semanalmente Abraxano® precedido por 2 dias de um pulso de gefitinibe em doses crescentes. Grupos 9, 10, 11, 12, 13 receberam

semanalmente Abraxano® precedido por um dia de um pulso gefitinibe em doses crescentes. Os Grupos 14, 15, 16, 17, 18 recebem semanalmente Abraxano® junto com a administração diária de gefitinibe em doses crescentes. A dose máxima tolerada de gefitinibe que pode ser dada em 1 ou 2 pulsos diários que precede Abraxano® semanalmente ou na administração contínua com Abraxano® é estabelecida. Além disso, a medição de respostas antitumorais determinará se uma relação de resposta da dose existe e se o pulso de 2 dias ou pulso de 1 dia é superior. Estes dados são usados para selecionar a dose otimizada do pulso gefitinibe e aqueles de gefitinibe diários contínuos dados com Abraxano®.

120 camundongos pelados são inoculados com células tumorais BT474 para obter 90 camundongos tendo tumores. Estes camundongos são divididos em 6 grupos (15 cada um). O Braço 1 recebe injeções controle i.v. O Braço 2 recebe 50 mg/kg Abraxano® i.v. semanalmente durante 3 semanas. O Braço 3 recebe gefitinibe oral em 150 mg/kg/dia. O Braço 4 recebe Abraxano® 50 mg/kg junto com gefitinibe diário na dose anteriormente estabelecida. O Braço 5 recebe Abraxano® 50 mg/kg precedidos por um pulso de gefitinibe na dose e duração anteriormente estabelecidas. O Braço 6 recebe somente um pulso de gefitinibe semanal na dose anteriormente estabelecida. Após três semanas da terapia, os camundongos são acompanhados até que os controles alcancem tamanhos máximos permitidos de tumor.

Exemplo 15. Estudo de fase II de nab®-Paclitaxel (Abraxano®), Carboplatina com Trastuzumabe® em Dose-densa Semanal Como Terapia de Primeira Linha para Câncer de Mama Avançado HER-2 Positivo

Este estudo visou avaliar (1) a segurança e tolerabilidade e (2) a taxa de resposta objetiva dose-densa semanal de trastuzumabe/Abraxano®/carboplatina como a terapia de primeira linha citotóxica para pacientes com câncer de mama avançado/metastático (Adenocarcinoma estágio IV) de HER-2-superexpresso. Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal, também conhecido como Herceptin®, que se liga ao segmento extracelular do receptor erbB2.

Resumidamente, os pacientes sem recente citotóxico ou radiote-

rapia foram incluídos. As doses de Abraxano® foram escalonadas em 75 mg/m² para infusões de 30 minutos i.v. nos dias 1, 8, 15 até 100 mg/m² de ciclos subsequentes de acordo com o padrão da regra 3 + 3. Carboplatina AUC = 2 foi dada como infusões i.v. de 30 a 60 minutos nos dias 1, 8, 15 e 5 para um ciclo inicial de 29 dias. Trastuzumabe foi dado como infusão i.v. de 30 a 90 minutos nos dias 1, 8, 15, 22 em uma dose de 4 mg/kg na semana 1 e 2 mg/kg em todas as semanas subsequentes.

- 8 de 9 pacientes avaliáveis para a resposta da taxa de resposta (confirmado mais não confirmado) foram 63% com 38% de doença estável.
10 Toxicidades mais comuns foram neutropenia (grau 3: 44%; grau 4: 11%) e leucocitopenia (33%).

Estes resultados sugerem que trastuzumabe mais Abraxano® mais carboplatina demonstram um alto grau da atividade antitumoral com tolerabilidade aceitável como uma terapia de primeira linha para MBC.

- 15 Exemplo 16. Estudo de Fase II de Capecitabina mais nab®-Paclitaxel (Abraxano®) no Tratamento de Primeira Linha de Câncer de Mama Metastático

O objetivo deste estudo de Fase II foi avaliar a segurança, eficácia (tempo para progressão e sobrevida global), e a qualidade de vida de pacientes com MBC que receberam capecitabina em combinação com Abraxano®. Capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina também conhecido como Xeloda® que foi mostrado ter eficácia substancial sozinho e em combinação com taxanos no tratamento de MBC.

Neste estudo aberto, de braço único, 125 mg/m² de Abraxano® foram dados por infusão i.v. no dia 1 e no dia 8 a cada 3 semanas mais 825 25 mg/m² de capecitabina dados oralmente duas vezes por dia nos dias 1 a 14 cada 3 semanas. Os pacientes foram HER-2/neu negativos com uma expectativa de vida maior que 3 meses. Os pacientes não tinham nenhuma quimioterapia prévia para doença metástica, nenhuma terapia prévia com capecitabina, e nenhuma terapia anterior com fluoropirimidina e quimioterapia 30 com paclitaxel dada em uma configuração de adjuvante.

12 pacientes foram registrados com análise de segurança concluída nos 6 primeiros pacientes e taxa de resposta avaliável após 2 ciclos

nos 8 primeiros pacientes. Não houve nenhuma toxicidade única ou inesperada sem toxicidade grau 4 ou neuropatia maior do que grau 1. Dados de resposta foram confirmados somente nos 2 primeiros ciclos da terapia (primeiro ponto de avaliação) em 6 pacientes. Dois pacientes concluíram 6 ciclos com 1 resposta parcial e 1 doença estável. Dos 8 primeiros pacientes após 2 ciclos, houve 2 respostas parciais e 4 com doença estável.

Estes resultados mostram que a combinação de capecitabina e Abraxano® semanal em doses eficazes é factível sem nova toxicidade até o momento. Abraxano® relacionado à toxicidade foi principalmente neutropenia sem consequências clínicas, e a síndrome palmar-plantar foi a toxicidade principal da capecitabina.

Exemplo 17. Estudo Experimental de Doxorrubicina em Dose-densa mais Ciclofosfamida Seguida por nab-paclitaxel (Abraxano®) em Pacientes com Câncer de Mama em Estágio Inicial

O objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade da doxorrubicina (adriamicina) mais ciclofosfamida seguida por Abraxano® em câncer de mama em estágio inicial.

Os pacientes tinham adenocarcinoma de mama operável, histologicamente confirmado em uma primeira etapa. Os pacientes receberam 60 mg/m² de doxorrubicina (adriamicina) mais 600 mg/m² de ciclofosfamida (AC) cada 2 semanas para 4 ciclos seguidos por 260 mg/m² de Abraxano® a cada duas semanas de 4 ciclos.

30 pacientes receberam 4 ciclos de AC, e 27 de 29 pacientes receberam 4 ciclos de Abraxano®; 33% de pacientes receberam pegfilgrastim (Neulasta®) por falta da recuperação de CNA (contagem absoluta de neutrófilos) durante o Abraxano®. Nove pacientes (31%) tinham reduções de dose de Abraxano® devido à toxicidade não-hematológica. Um total de 9 pacientes tinha o grau 2 e 4 pacientes tinham o grau 3 de neuropatia periférica (PN); PN melhorada por > 1 grau dentro de uma mediana de 28 dias.

Estes resultados indicam que a terapia de dose densa dose com doxorrubicina (60 mg/m²) mais ciclofosfamida (600 mg/m) cada 2 semanas de 4 ciclos seguidos pela dose densa de Abraxano® (260 mg/m²) cada 2

semanas para 4 ciclos foi bem tolerada em pacientes com câncer de mama de estágio inicial.

Exemplo 18. nab-Paclitaxel (Abraxano®) Semanalmente como Tratamento de Primeiro Linha para Câncer de Mama Metastático com Adição de Trastuzumabe para Pacientes HER-2/neu-Positivo

O objetivo do estudo atual foi mover semanalmente Abraxano® a uma configuração fronteiriça e acrescentar trastuzumabe para pacientes HER2/neu positivos.

Este estudo de fase II, aberto incluiu 20 pacientes HER2-positivos e 50 hER2-negativos com câncer de mama localmente avançado ou metastático. Abraxano® foi dado em 125 mg/m² por infusão i.v. de 30 minutos nos dias 1, 8, e 15 seguido por uma semana de descanso. Trastuzumabe foi dado concorrentemente com o tratamento do estudo de pacientes que foram HER2-positivos. O ponto final primário foi a taxa de resposta e os pontos finais secundários foram o tempo de progressão (TTP), sobrevida global (OS), e toxicidade.

Na população de segurança, 23 pacientes receberam uma mediana de 3 ciclos de Abraxano® até agora. O evento adverso relacionado ao tratamento mais comum foi neutropenia grau 3 (8,7%) sem eventos adversos grau 4. Um de 4 pacientes avaliable respondeu à terapia.

Exemplo 19. Estudo de fase I de IaA-Paclitaxel (Abraxano®) e Carboplatina

O objetivo do estudo atual foi determinar a dose máxima tolerada de Abraxano® (tanto semanalmente como a cada 3 semanas) com carboplatina AUC = 6 e comparar os efeitos da administração em sequência na farmacocinética (PK).

Os pacientes com malignidade histologicamente ou citologicamente documentada que progrediu após "terapia padrão" foram incluídos. O braço 1 recebeu Abraxano® cada 3 semanas em um formato de escalonamento de dose com base nas toxicidades do ciclo 1 (220, 260, 300, 340 mg/m²) cada 3 semanas seguido por carboplatina AUC = 6. O braço 2 recebeu semanalmente Abraxano® (dias 1, 8, 15 seguido por 1 semana) (100, 125, 150 mg/m²) seguido por carboplatina AUC = 6. Para a parte PK do es-

tudo, Abraxano® foi seguido por carboplatina no ciclo 1 e a ordem da administração invertida no ciclo 2 com os níveis PK determinados nas 6 iniciais, 24, 48 e 72 horas.

Em período de duração de cada 3 semanas, neutropenia, trombocitopenia e neuropatia foram o mais comum grau de toxicidade 3/4 (3/17 cada um). No período de duração semanal, neutropenia 5/13 foi o mais comum grau de toxicidade 3/4. As melhores respostas à administração semanal na dose mais alta de 125 mg/m² (n = 6) foram 2 respostas parciais (câncer pancreático, melanoma) e 2 doenças estáveis (NSCLC). As melhores respostas a cada administração de três semanas na dose mais alta de 340 mg/m² (n = 5) foram 1 doença estável (NSCLC) e 2 respostas parciais (SCLC, esofágica).

Estes dados indicam a atividade da combinação de Abraxano® e carboplatina. O MTD da administração semanal foi 300 mg/m², e para administração uma vez a cada 3 semanas foi 100 mg/m².

Exemplo 20. Estudo de fase II de Dose densa de Gemcitabina, Epirubicina, e nab-Paclitaxel (Abraxano®) (GEA) em Câncer de Mama Localmente Avançado/Inflamatório

Em um estudo de Fase II, aberto um regime de terapia de indução/neoadjuvante foi instituído antes da intervenção local. O regime de terapia foi gemcitabina 2000 mg/m² i.v. cada 2 semanas por 6 ciclos, epirubicina 50 mg/m² cada 2 semanas de 6 ciclos, Abraxano® 175 mg/m² a cada semanas de 6 ciclos, com 6 mg de pegfilgrastim s.c. no dia 2 cada 2 semanas. O regime de terapia posmecânico/adjuvante após a intervenção local foi gemcitabina 2000 mg/m² cada 2 semanas de 4 ciclos, Abraxano® 220 mg/m² cada 2 semanas de 4 ciclos e 6 mg de pegfilgrastim s.c. todos os dias 2 semanas. Pacientes incluiam mulheres com adenocarcinoma da mama localmente avançado/inflamatório histologicamente confirmado.

Exemplo 21. Atividade citotóxica nab-rapamicina em combinação com Abraxano® em células de músculo liso vascular

Células de músculo liso vasculares (VSMC) foram semeadas em placas de 96 poços na presença de concentrações crescentes de nab-

rapamicina e 0 µM, 1 µM, 10 µM, ou 100 µM de Abraxano® (ABI-007). Para avaliar o efeito citotóxico da nab-rapamicina e Abraxano®, VSMCs tratadas foram coradas com homodímero-1 de etídeo (Invitrogen, Carlsbad CA) e analisadas para a fluorescência vermelha. O homodímero-1 de Etídeo é um 5 corante fluorescente de ácido nucleico de alta que é somente capaz de atravessar membranas comprometidas de células mortas para corar ácidos nucleicos. Como mostrado na Figura 7A, nab-rapamicina, por si só, exibiu morte celular dose dependente como demonstrado pelo aumento da fluorescência. A morte celular por nab-rapamicina não foi aumentada pelo Abraxano® em 1 10 µM ou 10 µM; entretanto, foi muito aumentada por Abraxano® em 100 µM (ANOVA, p <0,0001). As células coradas com homodímero-1 de etídeo como mostrado na Figura 7A também foram expostas a calceína. Calceína AM (Invitrogen) é uma molécula não-fluorescente que é hidrolizada em calceína fluorescente por esterases citossólicas não-específicas. As células vivas expostas à calceína AM exibem a fluorescência verde brilhante como são capazes de gerar e reter o produto fluorescente. Como mostrado na Figura 7B, nab-rapamicina exibiu atividade citotóxica dose dependente como mostrado pela quantidade reduzida de marcação fluorescente por calceína. Esta redução da fluorescência foi realçada através da co-incubação com Abraxano® 15 de uma maneira dose dependente. A estatística de ANOVA forneceu p <0,0001 em todas as concentrações de fármaco de Abraxano®.

Exemplo 22. Atividade citotóxica de nab-rapamicina em combinação com Abraxano® contra HT29 enxerto tumoral (carcinoma de cólon humano).

Camundongos pelados foram implantados com 10^6 células 25 HT29 nos seus flancos direitos. O tratamento foi iniciado uma vez que o tumor foi palpável e foi maior do que 100 a 200 mm. Os camundongos foram randomicamente classificados em 4 grupos ($n = 8$ por braço). O Braço 1 recebeu salina 3 vezes semanalmente durante 4 semanas, i.v.; o Braço 2 recebeu Abraxano® em 10 mg/kg, diariamente durante 5 dias, i.p.; o Braço 3 30 recebeu nab-rapamicina em 40 mg/kg, 3 vezes semanalmente durante 4 semanas, i.v.; e Braço 4 recebeu ambos nab-rapamicina (40 mg/kg, 3 vezes semanalmente durante 4 semanas, i.v.) e Abraxano® (10 mg/kg, diariamente

durante 5 dias, i.p.). Como mostrado na Figura 8, a supressão tumoral foi maior para a terapia de combinação Abraxano® mais nab-rapamicina do que para qualquer braço de terapia única.

Exemplo 23. Atividade citotóxica de nab-17-aag em combinação com Abraxano® contra H358 enxerto tumoral (carcinoma de pulmão humano).

Os camundongos pelados foram implantados com 10^7 células H358 em seus flancos direitos. O tratamento foi iniciado uma vez que os tumores foram palpáveis e foram maiores do que 100 a 200 mm. Os camundongos foram randomicamente classificados em 4 grupos ($n = 8$ por grupo).

O Braço 1 recebeu salina 3 vezes semanalmente durante 4 semanas, i.v.; o Braço 2 recebeu Abraxano® em 10 mg/kg, diariamente durante 5 dias, i.p.; o Braço 3 recebeu nab-17-AAG em 80 mg/kg, 3 vezes semanalmente durante 4 semanas, i.v.; e o Braço 4 recebeu ambos nab-17-AAG (80 mg/kg, 3 vezes semanalmente durante 4 semanas, i.v.) e Abraxano® (10 mg/kg, diariamente durante 5 dias, i.p.). Como mostrado na Figura 9, a supressão tumoral foi maior para a terapia de combinação nab-17-aag mais Abraxano® do que para qualquer grupo de terapia única.

Exemplo 24. Abraxano® (ABI-007) reduz o crescimento tumoral no enxerto

tumoral humano MDA-MB-231 e induz necrose, hipoxia e expressão de

VEGF-A.

Enxertos de câncer de mama humano MDA-MB-231 foi ortotopicamente implantado nas glândulas mamárias de camundongos pelados (*nu/nu*) femininos. Quando o volume tumoral médio foi de 230 mm^3 , os camundongos foram randomizados em grupos de cinco animais e tratados com salina, Taxol®, Abraxano® ou doxorrubicina. Taxol® foi administrado em 10 mg/kg/dias, Abraxano® foi administrado em 15 mg/kg/dias, e doxorrubicina foi administrada em 10 mg/kg/dias. Todos os fármacos e a salina controle foram administradas i.v. em um volume de 100 μl diariamente durante 5 dias. Os camundongos foram sacrificados, os tumores foram colhidos e extratos celulares do tumor foram preparados. Os níveis de proteína VEGF-A nos extratos tumorais foram determinados por ELISA. Em alguns casos, os tumores de camundongos tratados com Abraxano® foram analisados por histo-

logia.

TABELA 4

Tratamento	Período de duração da dose	Volume Tumoral Médio (mm ³)	%TGI	VEGF-A (pg/mg de proteína)
Controle salina	100 µl qdx5	523 ± 79		337 ± 51
Taxol®	10 mg/kg/dia qdx5	231 ± 32	56	664 ± 66
Abraxano®	15 mg/kg/dia qdx5	187 ± 29	64	890 ± 82
Doxorrubicina	10 mg/kg/dia qdx5	287 ± 56	45	754 ± 49

Como mostrado na Tabela 4, Taxol, Abraxano® e doxorrubicina inibiram todo o crescimento tumoral como representado por uma redução do volume tumoral quando em comparação com animais controle tratados com salina. A inibição do crescimento tumoral (TGI) foi calculada comparando o volume tumoral médio de grupos teste àqueles do grupo controle na última medição do grupo controle. A inibição do crescimento tumoral foi maior em camundongos tratados com Abraxano® (inibição de 64%). Taxol® e doxorrub-10 bicina mostraram inibição do crescimento tumoral de 56% e 45%, respectivamente.

Os níveis da proteína VEGF-A nos extratos celulares tumorais foram medidos por ELISA e mostrados estar aumentados em tumores de camundongos tratados com Taxol®, Abraxano® e doxorrubicina. Os níveis de proteína VEGF-A foram mais altos em tumores de camundongos tratados com Abraxano® (aumento de 164%), seguido pela doxorrubicina (124%) e Taxol® (97%).

Os tumores foram colhidos de camundongos controle tratados com salina e camundongos tratados com Abraxano® uma semana após a última injeção de Abraxano®. Os tumores foram avaliados para sítios de necrose e para a presença de células em hipóxia. As células em hipóxia foram identificadas através da detecção imuno-histoquímica da proteína conjugada pimonidazole. Como mostrado na figura 10, a inibição do crescimento tumo-

ral em camundongos tratados com Abraxano® foi acompanhada pela necrose (Figura 10B) e hipóxia (Figura 10D) no tecido tumoral. A necrose e a hipóxia não foram observadas no tecido tumoral de camundongos controle tratados com salina (Figura 10A e Figura 1°C).

5 **Exemplo 25. Efeitos de VEGF-A e Avastin® nacitotoxicidade induzida por Abraxano® *in vitro*.**

Além da estimulação da angiogênese tumoral atuando sobre as células endoteliais vasculares, é possível que o VEGF-A secretado também possa atuar sobre as células tumorais que exibem receptores para 10 VEGF-A (VEGF-R). As células de MDA-MB-231 expressaram VEGF-R2, ao passo que as células HepG2 expressaram VEGF-RI e células as tumorais de próstata PC3 expressam tanto VEGF-RI como VEGF-R2 (dados não mostrados).

O efeito de VEGF-A ou um anticorpo anti-VEGF (Avastin®) na citotoxicidade induzida por Abraxano® foi avaliado em um ensaio de citotoxicidade celular *in vitro*. As células foram tratadas com Abraxano® em uma faixa de concentrações (1 a 24 nM). As células também foram tratadas com VEGF-A ou Avastin® e a citotoxicidade foi comparada com as células tratadas com Abraxano® somente. Como mostrado na Figura 11A, a adição de 15 VEGF-A reduziu a citotoxicidade *in vitro* de Abraxano®. Ao contrário, a adição de Avastin® aumentou a citotoxicidade *in vitro* de Abraxano® (Figura 20 11A).

Resultados similares foram observados em um ensaio clonogênico *in vitro*. Células foram tratadas com salina controle, Abraxano® somente, VEGF-A somente, Avastin® somente, Abraxano® + VEGF-A ou Abraxano® + Avastin®. Como mostrado na Figura 11B, Abraxano® reduziu a média de colônias formadas quando comparado com o controle em salina. O tratamento com VEGF-2 somente aumentou o número de colônias formadas, enquanto o tratamento com Avastin® somente resultou em uma leve redução 25 no número de colônias formadas. A adição de VEGF-A às células tratadas com Abraxano® reduziu o efeito citotóxico que resultou em um número mais alto de colônias formadas comparando com Abraxano® somente. A adição 30

de Avastin® às células tratadas com Abraxano® aparentou ter um efeito sinérgico demonstrando um aumento na citotoxicidade (como demonstrado por uma redução aguda no número de colônias formadas) acima do nível observado com Abraxano® ou Avastin® somente.

5 **Exemplo 26. Abraxano® (ABI-007) em combinação com Avastin® reduz o crescimento tumoral no enxerto tumoral MDA-MB-231**

Enxerto de câncer de mama humano MDA-MB-231 expressando luciferase foi implantado ortotopicamente nas glândulas mamárias de camundongos pelados (*nu/nu*). Quando o volume tumoral médio alcançou 10 230 mm³, os camundongos foram randomizados em grupos de cinco animais e tratados com salina, Abraxano®, Avastin®, ou uma combinação de Abraxano® mais Avastin®. Abraxano®, sozinho ou em combinação, foi administrado em 10 mg/kg/dia diariamente durante 5 dias em dois ciclos separados por 1 semana. Avastin® foi administrado após dois ciclos de Abraxano® 15 em doses de 2 mg/kg, 4 mg/kg ou 8 mg/kg duas vezes por semana durante 6 semanas. Avastin® somente foi administrado em uma dose de 4 mg/kg ao mesmo tempo como camundongos na terapia de combinação. Os camundongos foram monitorados para o crescimento tumoral e toxicidade do fármaco. Os camundongos foram sacrificados quando o volume tumoral médio 20 no grupo controle tratado com salina alcançou 2000 mm³.

TABELA 5

Tratamento	Dose de Avastin®	Volume Tumoral Médio (mm ³)	%TGI	% de Regressão Completa ³
Controle salina		2391 ± 432		0
Abraxano® (ABX)		117 ± 38	95,11	0
Avastin®	4 mg/kg	2089 ± 251	12,56	0
ABX + Avastin®	2 mg/kg	138 ± 42	94,23	20 (1/5)
ABX + Avastin®	4 mg/kg	60 ± 17	97,49	40 (2/5)
ABX + Avastin®	8 mg/kg	36 ± 16	98,49	40 (2/5)

Nenhuma toxicidade foi observada em qualquer grupo de tratamento. A inibição do crescimento tumoral (TGI) foi calculada comparando o volume tumoral médio dos grupos teste aquele do grupo controle na última 25 medição do grupo controle. Como mostrado na Tabela 5 e na Figura 12, A-

vastin® em uma dose de 4 mg/kg não inibiu significativamente o crescimento tumoral primário (inibição de 12,56%). Terapia de combinação com Abraxano® e Avastin® produziu um resultado significativamente melhor do que Avastin® sozinho, com inibição tumoral nos limites de 94,23% a 98,49%. Abraxano® em combinação com Avastin® nas duas doses maiores produziram um melhor resultado que Abraxano® sozinho (97,49 ou 98,49% em comparação com a inibição de 95,11%). Abraxano® e Avastin® em combinação resultaram na regressão tumoral em camundongos tratados nos quais a regressão completa se referiu a camundongos sem tumores mensuráveis no dia 10. Cinco de quinze camundongos (30%) tratados com uma combinação de Abraxano® e Avastin® mostraram regressão tumoral completa; os tumores nos camundongos restantes foram reduzidos em 90% quando comparados com os controles.

Exemplo 27. Abraxano® (ABI-007) em combinação com Avastin® reduz a metástase tumoral no enxerto tumoral MDA-MB-231

Como descrito no Exemplo 25, enxerto de câncer de mama humano MDA-MB-231 expressando luciferase foi implantado ortotopicamente nas glândulas mamárias de camundongos fêmeas peladas (*nu/nu*). Quando o volume tumoral médio alcançou 230 mm³, os camundongos foram randomizados em grupos e tratados com salina (n=10), Abraxano® (n=5), Avastin® (n=5), ou uma combinação de Abraxano® mais Avastin® (n=5). Abraxano®, sozinho ou em combinação, foi administrado em 10 mg/kg/dia diariamente durante 5 dias em dois ciclos separados por 1 semana. Avastin® foi administrado após dois ciclos de Abraxano® em doses de 2 mg/kg, 4 mg/kg ou 8 mg/kg duas vezes por semana durante 6 semanas. Avastin® sozinho foi administrado em uma dose de 4 mg/kg ao mesmo tempo como camundongos na terapia de combinação. Os camundongos foram sacrificados quando o volume tumoral médio no grupo controle tratado com salina alcançou 2000 mm³. Nódulos linfáticos axilares e ambos os lobos pulmonares foram retirados de cada camundongo e extratos celulares foram preparados. A presença de células MDA-MB-231 nestes tecidos foi avaliada pela análise da atividade de luciferase e foi um indicador de metástase do tumor primário. A atividade

de luciferase foi medida em extratos de 10 nódulos linfáticos e ambos os lobos dos pulmões no dia do sacrifício (dia 65 após a implantação do tumor). Um valor maior do que 500 unidades luminosas por 20 µl de lisado foi definido como positivo para a presença de células MDA-MB-231 e para a incidência de metástase.

TABELA 6

		Metástase em Nódulo Linfático		Metástase Pulmonar	
Tratamento	Dose de Avastin®	Incidência	Valor P	Incidência	Valor p
Controle salina		10/10 (100%)		7/10 (70%)	
Abraxano® (ABX)		5/5 (100%)	-	4/5 (80%)	-
Avastin®	4 mg/kg	5/5 (100%)	-	3/5 (60%)	NS
ABX + Avastin®	2 mg/kg	5/5 (100%)	-	1/5 (20%)	0,045
ABX + Avastin®	4 mg/kg	2/5 (40%)	0,022	2/5 (40%)	NS
ABX + Avastin®	8 mg/kg	2/5 (40%)	0,022	0/5 (0%)	0,025

Como mostrado na Tabela 6, o tratamento com Abraxano® ou Avastin® sozinho aparentou não ter nenhum efeito sobre a incidência de metástase tumoral nos nódulos linfáticos como analisado pela atividade de luciferase nos extratos celulares. Como usado neste pedido, a incidência refere-se à presença da atividade de luciferase no tecido de cada camundongo. Abraxano® em combinação com Avastin® realmente demonstrou um efeito significante sobre a metástase tumoral. A incidência de metástases caiu a 40% em grupos tratados com Abraxano® e Avastin® nas duas dosagens mais altas de 4 mg/kg e 8 mg/kg. (valor P = 0,022; em que o valor P foi gerado pela análise da diferença entre grupos controle e teste com o teste exato de Fisher; NS refere-se a não-significativo.) Abraxano® ou Avastin® sozinho aparentou ter pouco efeito sobre a incidência da metástase tumoral nos pulmões como mostrado na Tabela 6. Abraxano® em combinação com Avastin®

* tin® demonstrou um efeito sobre a incidência de metástases pulmonares. A incidência de metástases caiu a 20%, 40% e 0% com as combinações de Abraxano® e Avastin® em doses de 2 mg/kg, 4 mg/kg e 8 mg/kg, respectivamente.

5 A metástase tumoral nos nódulos linfáticos e pulmões como avaliada pela atividade da luciferase em extratos de tecido é mostrada na Figura 13. A combinação de Abraxano® e Avastin® teve um efeito sinérgico sobre a redução de metástases de nódulo linfático (Figura 13A) e metástases pulmonares (Figura 13B) das células tumorais MDA-MB-231.

10 Exemplo 28. Quimioterapia de Paclitaxel aumenta a densidade de microvasos em tumores.

15 Formulações de paclitaxel baseadas em solvente (isto é, Taxol®) e livres de solvente (isto é, nab-paclitaxel, Abraxano®) foram analisadas pela sua capacidade de reduzir o volume tumoral e aumentar a densidade de microvasos ("MVD") em tumores. Experimentos paralelos cada um contendo quatro grupos de cinco camundongos carregando enxertos MX-1 sensíveis a paclitaxel, enxertos MES-SA sensíveis a paclitaxel, ou enxertos MES-SA/Dx5 resistentes a paclitaxel foram tratados com: (1) Taxol® em 13,4 mg/kg administrados uma vez diariamente durante cinco dias consecutivos
20 ("qdx5"); (2) Abraxano® em 13,4 mg/kg qdx5; (3) Abraxano® em 30 mg/kg qdx5; ou (4) um volume comparável de salina tamponada com fosfato ("PBS") qdx5. Em um experimento, o volume tumoral foi avaliado duas vezes semanalmente começando no dia 17. No segundo experimento, MVD foi quantificado por coloração CD31 no dia 11, no dia anterior ao experimento.
25 MVD foi informada como porcentagem de estruturas CD31 positivas em cada tecido em relação ao volume tumoral.

30 Como mostrado na figura 14A, a inibição do crescimento tumoral confirmou que MES-SA/Dx5 é resistente ao paclitaxel e que MX-1 e MES-SA são sensíveis ao paclitaxel. Como mostrado na figura 14B, MVD aumentou com o encolhimento do tumor. Para MX-1, MVD aumentou de 1,08 ± 0,65% (PBS) para 4,93 ± 3,22% (Taxol® em 13,4 mg/kg), 9,03 ± 13,0% (Abraxano® em 13,4 mg/kg), e 9,18 ± 11,19% (Abraxano® em 30 mg/kg). Para

MES-SA, MVD aumentou de 3,96 + 3,68% (PBS), para 7,33 + 1,30 (Taxol® em 13,4 mg/kg), 3,33 + 1,03% (Abraxano® em 13,4 mg/kg), e 11,69 + 7,51% (Abraxano® em 30 mg/kg). Para MES-SA/Dx5, MVD permaneceu estável em 4,16 + 2,39%, 4,11 + 0,55% (Taxol® em 13,4 mg/kg), 4,13 + 2,30% (Abraxano® em 13,4 mg/kg), e 2,52 + 1,08% (Abraxano em 30 mg/kg). Tanto em MX-1 sensível a paclitaxel como em MES-SA, houve uma correlação positiva entre a diminuição do volume tumoral e o aumento da MVD (compare painéis de MX-1 nas Figuras 14A e 14B e painéis de MES-SA nas Figuras 14A e 14B). Não houve modificação observável no volume tumoral e MVD em 10 MES-SA/Dx5 resistente ao paclitaxel após tratamento com Taxol® em 13,4 mg/kg, ou com concentração de Abraxano®, ou com PBS. O quarto painel da figura 14B exibe os dados MVD dos três tipos de tumor traçados em conjunto. Aqueles dados indicaram que os tumores que sofrem regressão induzida por paclitaxel mostraram MVD aumentada, refletindo angiogênese aumentada em resposta à quimioterapia, e que a relação foi log linear.

Exemplo 29. Administração de Avastin® em combinação com Abraxano® (ABI-007) melhora significativamente a supressão tumoral induzida por Abraxano® (ABI-007) somente.

Atividade antitumoral de Abraxano® somente e em combinação 20 com bevacizumab (Avastin®) foi analisada *in vivo*. Enxertos de câncer de mama humano MDA-MB-231-Luc+ foram ortotopicamente implantados nas glândulas mamárias ("MFP") de camundongos fêmeas de 4 a 6 semanas nude (*nu/nu*) (Harlan Sprague-Delaney, Indianapolis, IN), de acordo com métodos padrão. Camundongos carregando tumores MDA-MB-231 de 200 a 25 250 mm³ de volume foram randomizados em 6 grupos de 10 animais cada um e tratados com: (1) PBS; (2) Abraxano® somente (10 mg/kg, administrados intravenosamente ("i.v.") qdx5); (3) Avastin® somente (4 mg/kg, administrados por injeção intraperitoneal ("i.p.") três vezes semanalmente ("q3wkly")); ou (4) Abraxano® seguido por Avastin®. O tratamento com Avastin® começou 24 horas após o fim de um ciclo de Abraxano®, em uma dose de 2 mg/kg, 4 mg/kg ou 8 mg/kg de Avastin® dissolvido em 0,1 ml de salina estéril e injetado intraperitonealmente q3wkly durante 5 semanas.

Um ou dois ciclos de Abraxano® foram administrados. Em tratamento com Abraxano de dois ciclos, um segundo ciclo de Abraxano (10 mg/kg, i.v. qdx5) foi administrado uma semana após a conclusão do primeiro ciclo. O grupo controle recebeu a salina administrada no mesmo volume pelo mesmo método (isto é, 0,1 ml injetados i.v. ou i.p.) nos mesmos dias dos tratamentos Abraxano® e Avastin®, respectivamente.

Dois ciclos de experimentos foram realizados em camundongos carregando tumores MDA-MS-231 derivados expressando luciferase para comparar a eficácia de um ou dois ciclos qdx5 de quimioterapia Abraxano® combinado com Avastin®. Nenhum sinal da toxicidade como julgado por perda de peso ou modificações comportamentais foi observado em quaisquer dos camundongos tratados. Uma análise comparativa de ambos os experimentos apresentados na figura 15 e Tabela 7 mostrou que dois ciclos de Abraxano® (10 mg/kg) foram significativamente mais eficazes na supressão de crescimento tumoral do que um ciclo ($p < 0,05$). Figura 15 apresenta dados de terapia de combinação com Abraxano® em 10 mg/kg e Avastin® em 4 mg/kg.

TABELA 7

Tratamento	Dose de Avastin®	Volume Tumoral Médio (mm ³) ¹	% TGI ²	% TGD ³	% de Regressão Completa ⁴
Experimento Nº 1: Um ciclo de Abraxano® (10mg/kg)					
Controle salina		2079 ± 287			0
Abraxano® (ABX)		596 ± 98	71,33	20	0
Avastin®	2 mg/kg	953 ± 127	54,16	13	0
ABX + Avastin®	2 mg/kg	255 ± 46	87,73	33	0
Experimento Nº 2: Dois ciclos de Abraxano® (10mg/kg)					
Controle salina		2391 ± 432		>65 ⁵	0
Abraxano® (ABX)		117 ± 38	95,11	7	0
Avastin®	4 mg/kg	2089 ± 251	12,56	>65 ^e	0
ABX + Avastin®	2 mg/kg	138 ± 42	94,23	>65 ^e	20(1/5)
ABX + Avastin®	4 mg/kg	60 ± 17	97,49	>65 ^e	40(2/5)
ABX + Avastin®	8 mg/kg	36 ± 16	98,49	>65 ^e	40(2/5)

Como mostrado na Tabela 7, o volume tumoral médio após um ciclo de Abraxano foi $596 \pm 98 \text{ mm}^3$, correspondente a TGI de 71% em comparação com o volume tumoral médio no grupo controle, enquanto o volume tumoral médio após dois ciclos de Abraxano[®] foi $117 \pm 38 \text{ mm}^3$, correspondente a TGI de 95% comparado com o volume tumoral médio no grupo controle. Um ciclo de Abraxano[®] retardou o ponto de tempo no qual o volume tumoral alcançou 1000 mm^3 por 20 dias em relação aos animais controle. Ao contrário, o volume tumoral médio no grupo que recebe dois ciclos de Abraxano[®] não alcançou 1000 mm^3 na duração inteira do experimento, assim prolongando o retardo de crescimento tumoral ("TGD") para um mínimo de 65 dias. Avastin[®] sozinho (4mg/kg) produziu menor (figura 15A) a nenhum efeito significante (figura 15B) no crescimento tumoral, uma vez que os experimentos foram realizados em camundongos com tumores bem estabelecidos (100 a 150 mm^3 no primeiro dia do tratamento).

Além disso, os resultados demonstraram que a terapia de combinação com Abraxano[®] e Avastin[®] entregou uma supressão sinérgica do crescimento tumoral comparado com qualquer fármaco administrado sozinho. Embora Abraxano[®] sozinho inibisse potenteamente o crescimento tumoral, particularmente com duas terapias de ciclo, crescimento tumoral retomado em todos os camundongos apesar do ponto de supressão de tumor e retardo de crescimento tumoral, e nenhuma regressão completa foi observada em algum dos camundongos tratados com Abraxano[®] ou com Avastin[®] sozinho. Ao contrário, camundongos recebendo terapia de combinação têm tumores menores em média comparados com aqueles em qualquer outro grupo experimental ($p < 0,05$). Além disso, vários camundongos não mostraram nenhum tumor mensurável ou visualmente detectável em absoluto (figura 15B e Tabela 7) após receber dois ciclos de Abraxano[®] em combinação com 2, 4 ou 8 mg/kg de Avastin[®]. Embora relativamente pequeno, o número de camundongos por grupo não permitiu uma dependência de dose direta ser estabelecida quanto a concentrações de Avastin[®], houve uma tendência mostrando que as doses mais altas de Avastin[®] aparentaram ser associadas com um número mais alto de camundongos com tumores completamente

regredidos (Tabela 7).

- ¹ O volume tumoral médio por grupo (n=5) \pm SE no dia do sacrifício do grupo controle tratado pelo PBS porque seus tumores alcançaram um limite de 2000 mm³.
 - 5 ² A redução porcentual do volume tumoral médio em grupos tratados pelo fármaco comparando com isto no grupo tratado com PBS no dia anterior da medição de camundongos de controle.
 - 10 ³ O retardo de crescimento tumoral ("TGD") indica o número de dias adicionais necessário para o volume tumoral calculado na média em grupos experimentais alcançar 1000 mm³ em comparação com estes no grupo controle tratado pelo PBS. O grupo controle alcançou 1000 mm³ no dia 25 da pós-implantação do tumor.
 - 15 ⁴ Porcentagem de camundongos sem tumores mensuráveis no dia 65 da pós-implantação de tumor. Os números em parênteses indicam que diversos camundongos com tumores completamente regredidos em cada grupo.
 - 20 ⁵ TGD não pode ser exatamente determinado porque o volume tumoral médio não alcançou 1000 mm³ até ao fim do experimento (dia 65 da pós-implantação do tumor).
- Exemplo 30. Terapia de combinação de Abraxano® (ABI-007) com Avastin® mas não Abraxano (ABI-007) ou Avastin sozinhos resultou em regressões de tumor completas, sustentáveis em todos os camundongos tratados.

Camundongos carregando tumores derivados de MDA-MB-231 foram gerados como descrito no Exemplo 29. Camundongos carregando tumores de 200 a 250 mm³ em volume foram randomizados em 6 grupos de 10 animais cada um e tratados com: (1) PBS; (2) Avastin® sozinho (4 mg/kg, administrados por injeção intraperitoneal ("i.p.") duas vezes semanalmente ("q2xwkly")); (3) Abraxano sozinho (30 mg/kg, administrados intravenosamente ("Lv").) qdx5); ou (4) Abraxano® seguido por Avastin®. O tratamento com Avastin® começou 24 horas após a primeira injeção de Abraxano® e continuou até o fim do experimento em uma dose de 4 mg/kg de Avastin® dissolvida em 0,1 mL de salina estéril, injetada intraperitonealmente q2xwkly

durante 5 semanas. Dois ciclos de Abraxano® foram administrados (ambos em 10 mg/kg, i.v. qdx5), separado por uma semana. O grupo controle recebeu a salina administrada no mesmo volume pelo mesmo método (isto é, 0,1 ml injetados i.v. ou i.p.) nos mesmos dias como os tratamentos com Abraxano® e Avastin®, respectivamente.

O volume tumoral foi avaliado três vezes por semana até a realização do estudo. Um resumo dos dados é mostrado na figura 16. Notavelmente, enquanto dois ciclos de Abraxano® (30 mg/kg) sozinhos efetivamente suprimiram o crescimento tumoral, os tumores começaram a recrescer aproximadamente duas semanas após o fim do segundo ciclo de Abraxano®, embora um tanto mais lentamente do que em camundongos tratados com Avastin® (4 mg/kg) sozinho ou os animais de controle injetados com PBS. Ao contrário, dois ciclos de Abraxano® (30 mg/kg) administrados em combinação com Avastin® (4 mg/kg) não somente efetivamente suprimiram o crescimento tumoral , mas resultou na regressão quase completa de tumores no fim do experimento, 95 dias após a implantação de tumor.

Exemplo 31. Terapia de combinação com Abraxano® (ABI-007) e Avastin® inibe crescimento tumoral, metástase linfática e pulmonar em camundongos com tumores derivados de MDA-MB-435-Luc+.

A linhagem celular MDA-MB-435 marcada com luciferase ("MDA-MB-435-Luc+") foi um generoso presente de Dr. Sierra (Universitaria de Bellvitge, Barcelona, Spain), e foi caracterizada em outro lugar. Rubio, N., et al. (2001), "Metastatic behavior of human breast carcinomas overexpression the Bcl-x(L) gene: a role in dormancy and organospecificity," Lab. Invest. 8:725-34. A linhagem celular MDA-MB-435-Luc + tem alto potencial metastático, predominantemente nos pulmões e, um menor grau, nos nódulos linfáticos. O meio de cultura para todas as linhagens tumorais é composto de Dulbecco's Modified Eagle Medium suplementado com soro fetal bovino 5%, glutamina 2 mM, piruvato de sódio 1 mM e aminoácidos não-essenciais. As células tumorais foram coletadas para a passagem lavando a monocamada celular com PBS, seguido por exposição de 3 a 4 minutos a EDTA 0,5 mM diluído em PBS. As células foram subcultivadas duas vezes

semanalmente e rotineiramente testadas para micoplasma usando um conjunto de imunodetecção Roche Diagnostics GmbH (Penzberg, Germany).

Células MDA-MB-435-Luc⁺ ("435-Luc⁺") foram implantadas subcutaneamente na glândula mamária de camundongos ICR SCID fêmeas de 4 a 6 semanas (Taconic, Hudson, NY). Cada 2 ou 3 dias, os diâmetros perpendiculares do tumor foram medidos através de compasso de calibre digital e usados para calcular o volume tumoral de acordo com a fórmula: volume = $Dd^2/6$, onde D = diâmetro maior e d = diâmetro menor. Tumores 435-Luc⁺ tinham uma velocidade de proliferação idêntica à sua equivalente não-transfectada (camundongos carregando tumores ortotópicos derivados de 435-MBA-MS). O cuidado com os animais foi conforme as diretrizes institucionais.

Os camundongos carregando tumores 435-Luc⁺ com volumes de 200 a 250 mm³ foram randomizados em 6 grupos de 5 animais cada um, e tratados com PBS, Abraxano® ("ABX") somente (10 mg/kg, i.v., qdx5), Avastin® somente (4 mg/kg, i.p., duas vezes por semana) ou Abraxano® seguido por Avastin®. Dois ciclos de tratamento com Abraxano® foram administrados, cada um durante 5 dias consecutivos com uma semana de intervalo entre os ciclos. O tratamento com Avastin® começou 24 horas após o fim de um ciclo de Abraxano®, com uma dose de 4 mg/kg dissolvidos em 0,1 ml de PBS estéril, livre de endotoxina e injetado i.p., duas vezes por semana, no total de 5 semanas. O grupo controle recebeu PBS injetado i.v. ou i.p. (0,1 ml) nos mesmos dias que os tratamentos de Abraxano® e Avastin®, respectivamente. Para permitir o máximo desenvolvimento de focos metastáticos, os camundongos foram sacrificados quando o volume tumoral médio no grupo controle alcançou 2000 mm³. A Tabela 8 mostra o efeito de Abraxano, Avastin®, e da terapia de combinação com Abraxano® e Avastin® no crescimento tumoral no modelo tumoral MDA-MB-435-Luc⁺.

TABELA 8

MDA-MB-435-Luc+				
Tratamento	Avastin® (mg/kg)	Volume Tumoral (mm ³) ⁶	% TGI ⁷	% de Regressões Completas ⁸
Controle		2020		0
somente ABX		369	81,73	0
somente Avastin	4	792	60,79	0
ABX + Avastin®	4	167	91,73	0

⁶ Volume tumoral representa o volume tumoral médio por grupo, expresso em milímetros cúbicos ("mm³").

⁷ Inibição de crescimento tumoral ("TGI") é apresentada como redução de porcentagem do volume tumoral médio em grupos experimentais comparados com estes em grupos controle tratados com PBS.

⁸ Regressão completa foi definida como a ausência do tumor mensurável ou palpável no sítio de injeção do tumor original no tamanho total do experimento, que foi de 92 dias.

A metástase tumoral foi determinada medindo atividade de luciferase em extratos de tecido derivados de 10 nódulos linfáticos axilares ("LN") e ambos os lobos dos pulmões. Os nódulos linfáticos e os pulmões foram extirpados, lavados em PBS, e homogeneizados em 0,35 ml do tampão CCLR gelado (Promega, Madison, WI) contendo um coquetel de inibidor de proteases e PMSF (Sigma, MO). Fragmentos celulares foram retirados através de centrifugação. Concentrações de proteína dos lisados clarificados foram determinadas pelo ensaio de Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). Cinquenta µl do Reagente de Ensaio de Luciferase (Promega, Madison, WI) foram misturados com 10 µl de lisado clarificado e uma média de 10 segundos de luminescência foi detectada usando um luminômetro de tubo único (Berthold, Germany). Tampão CCLR sem homogeneizados de tecido e nódulos linfáticos ou pulmões de camundongos de carga não-tumoral foi analisado para o sinal de fundo e subtraído dos resultados. Os resultados líquidos foram expressos como unidades luminosas relativas ("RLU") normalizados por mg de proteína total do lisado. Para avaliar a incidência de metástase, os extratos que tinham um sinal de luminescência de 800 unidades lumi-

nosas acima do fundo (aproximadamente 100 unidades luminosas) foram classificados como positivos. Este valor foi escolhido porque foi o sinal mínimo de reproduzibilidade detectado acima do fundo em tecidos metastáticos, independentemente confirmados pela detecção imuno-histoquímica (dados não mostrados). As diferenças de metástases de nódulo linfático e de pulmão foram avaliadas para a significância estatística pelo teste exato de Fisher usando GraphPad InStat (GraphPad Inc, San Diego, CA) ou SPSS 14.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

As metástases de células tumorais MDS-MB-435-Luc⁺ foram identificadas através da medição da atividade de luciferase em extratos de tecido de nódulos linfáticos e pulmões. A incidência de metástase é apresentada na Tabela 9. Em grupos de terapia de combinação, camundongos carregando tumor 435-Luc⁺ receberam uma dose de 4 mg/kg de Avastin®. Como esperado, 100% do controle tumoral da carga tumoral 435-Luc⁺ de camundongos tinham metástases pulmonares, enquanto somente 50% de controles tinham metástases de nódulo linfático (Tabela 9).

TABELA 9

MDA-MB-435-Luc ⁺				
Metástase em nódulo linfoide				
Tratamento	Avastin® (mg/kg)	Incidência ⁹ N/total (%)	% Inibição vs. Controle	Valor P
Controle		4/8(50)		
somente ABX		0/6(0)	100	0,01
somente Avastin	4	0/6(0)	100	0,01
ABX + Avastin®	4	0/6(0)	100	0,01
Metástase pulmonar				
Tratamento	Avastin® (mg/kg)	Incidência N/total (%)	% Inibição vs. Controle	Valor P
Controle		7/7(100)		
somente ABX		5/6(83)	17	NS ¹⁰
somente Avastin	4	4/8(50)	50	0,01
ABX + Avastin®	4	2/8(25)	75	0,001

Embora nem Abraxano® (10 mg/kg) nem Avastin® (4 mg/kg) efetivamente suprimissem a metástase pulmonar em camundongos carregando

- tumor 435-Luc+, notavelmente, a combinação Abraxano®/Avastin® significativamente suprimiu a metástase pulmonar, e reduziu o número de camundongos com tumores de pulmão em 75% em comparação com o controle injetado com PBS. (Tabela 9). Ao contrário, Abraxano® (10 mg/kg) somente,
- 5 Avastin® (4 mg/kg) somente, e a terapia de combinação Abraxano®/Avastin® suprimiram toda a metástase de nódulo linfático. Estes resultados indicam que a terapia de combinação com Abraxano® e Avastin® pode ser especialmente benéfica para a supressão tanto de metástase de nódulo linfático como pulmonar.
- 10 Exemplo 32. Terapia de combinação com Abraxano® (ABI-007) e Avastin® erradicou a metástase linfática e pulmonar em camundongos com tumores derivados de MDA-MB-231 ou MDA-MB-231-Luc+.

Células MDA-MB-231 ou 231-Luc⁺ foram implantadas em camundongos MFP fêmeas de 4 a 6 semanas nu/nu (Harlan Sprague-Delaney, 15 Indianapolis, IN) por métodos padrão. Resumidamente, os camundongos foram anestesiados e 100 µl da suspensão celular contendo 4×10^6 células e Matrigel 50% (Sigma, MO) foram injetados no MFP. Cada 2 ou 3 dias, os diâmetros perpendiculares do tumor foram medidos com compasso de calibre digital e usados para calcular o volume tumoral de acordo com a fórmula:

20 Volume = $Dd^2\pi/6$, onde D = maior diâmetro e d = menor diâmetro. Os tumores 231-Luc⁺ tinham velocidade de proliferação idêntica às suas equivalentes não-transfetadas. O cuidado com os animais foi conforme as diretrizes institucionais.

Enxertos ortotópicos MDA-MB-231 (231-Luc+) expressando luciferase foram cultivados em tumores bem estabelecidos ($\sim 460 \text{ mm}^3$) e randomizados em quatro grupos de N=5, 6 ou 7. Os grupos foram tratados com: (1) Abraxano® (30 mg/kg, qdx5) somente; (2) Avastin® (4 mg/kg, q2wkly para a duração do experimento) somente; (3) dois ciclos de Abraxano (30 mg/kg, qdx5) em combinação com Avastin® (4 mg/kg, q2wkly para a duração); ou (4) com um volume idêntico de PBS.

As metástases de células tumorais Luc MDA-MB-231+ foram identificadas através da medição da atividade de luciferase em extratos de

tecido de nódulos linfáticos e pulmões, como descrito no Exemplo 31 acima. Para avaliar a incidência de metástase, os extratos que tinham um sinal de luminescência de 500 unidades luminosas acima do fundo (aproximadamente 100 unidades luminosas) foram classificados como positivos. Este valor foi 5 escolhido porque representou o sinal mínimo que pode ser reproduzível detectado acima do fundo em tecidos nos quais as metástases foram independentemente confirmadas pela detecção imuno-histoquímica de células humanas. Os resultados líquidos foram expressos como unidades luminosas relativas (RLU) normalizados por mg de proteína total do lisado, e são apresentados na figura 17A (metástase linfática) e figura 17B (metástase pulmonar).

10 Compatível com o efeito antitumoral significativamente aumentado, o efeito antimetastático também foi dramaticamente melhorado pela combinação nab-paclitaxel/bevacizumab em tumores grandes bem estabelecidos. Enquanto bevacizumab ou nab-paclitaxel sozinhos falharam em prevenir a metástase em nódulos linfáticos e pulmões proximais e contralaterais, as metástases linfáticas e pulmonares foram completamente eliminadas 15 pela terapia de combinação (figura 6 e Tabela 3), medidas tanto por carga metastática como por incidência.

20 Estes resultados indicam que a terapia de combinação com Abraxano® (30 mg/kg) e Avastin® (4 mg/kg) supriu efetivamente a metástase tanto linfática como pulmonar em camundongos carregando tumor derivado de MDA-MB-231-Luc+, notavelmente, a combinação Abraxano®/ Avastin® supriu significativamente a metástase pulmonar, em contraste com o 25 tratamento com Abraxano® (30 mg/kg) ou Avastin® (4 mg/kg) sozinhos. Assim, a terapia de combinação com Abraxano® e Avastin® pode ser especialmente benéfica para a prevenção do ressurgimento tumoral que resulta da angiogênese reativa, e para a supressão tanto de metástase de nódulo linfático como pulmonar. Além disso, a eficácia antitumoral melhorada e o melhor 30 perfil de segurança de Abraxano® (nab-paclitaxel) acima de paclitaxel baseado no solvente convencional (Taxol®) fazem dele um candidato mais promissor para terapia de combinação. Mais surpreendentemente e animado-

ramente, a combinação Abraxano®/Avastin® foi mesmo altamente eficaz contra grandes tumores bem estabelecidos a ponto da eliminação total tanto de tumores primários como de metástase.

Embora a invenção precedente tenha sido descrita em algum detalhe por meio de ilustração e exemplo com objetivos de facilitar o entendimento, é evidente para os versados na técnica que certas mudanças menores e modificações serão praticadas. Por isso, o relatório descritivo e os exemplos não devem ser interpretados como limitação do escopo da invenção.

Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patente, e patentes, citadas neste pedido são aqui incorporadas quanto ao mesmo ponto como se cada referência fosse individualmente e especificamente indicada para ser incorporada por referência e fosse apresentada em sua totalidade neste pedido.

As variações preferenciais desta invenção são descritas neste pedido, incluindo o melhor modo conhecido aos inventores para realizar a invenção. Variações daquelas variações preferenciais podem ficar evidentes para aqueles versados na técnica ordinária ao ler o relatório descritivo precedente. Os inventores esperam que artífices versados empreguem tais variações como apropriado, e os inventores planejam para a invenção para ser praticada de outra maneira do que como especificamente descrito neste pedido. Consequentemente, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria sujeita recitada nas reivindicações adicionadas a este como permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos descritos acima mencionados em todas as variações possíveis dos mesmos é englobada pela invenção a menos que de outra maneira indicado neste pedido ou de outra maneira claramente contradita pelo contexto.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma doença proliferativa em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg.
- 10 2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a doença proliferativa é câncer.
3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que o câncer é câncer de mama.
- 15 4. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab.
5. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 6 mg/kg.
6. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 8 mg/kg.
- 20 7. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas.
8. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas.
- 25 9. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a composição de nanopartículas e o anticorpo anti-VEGF são administrados sequencialmente ao indivíduo.
- 30 10. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a composição de nanopartículas é administrada pelo menos um ciclo antes da admi-

nistração do anticorpo anti-VEGF.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que a administração da composição de nanopartículas é seguida pela administração de um anticorpo anti-VEGF por pelo menos aproximadamente 3 semanas.

5 12. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o método compreende administração de taxano em uma composição de nanopartículas simultânea com administração de anticorpo anti-VEGF.

13. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o taxano é paclitaxel.

10 14. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o diâmetro médio das nanopartículas na composição não é maior do que aproximadamente 200 nm.

15. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a proteína transportadora é albumina.

15 16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que a proporção de peso da albumina e do taxano na composição de nanopartículas é menos do que aproximadamente 9:1.

17. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a composição de nanopartículas é livre de Cremophor.

20 18. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o indivíduo é um ser humano.

25 19. Método de inibição da metástase tumoral em um indivíduo, compreendendo administração ao indivíduo: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e b) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² e a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é maior do que 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg ou maior do que 15 mg/kg a menos de 20 mg/kg.

30 20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a metástase tumoral é metástase em linfonodo.

21. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a metás-

tase tumoral é metástase no pulmão.

22. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a metástase tumoral é metástase de câncer de mama.

23. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o anti-corpo anti-VEGF é bevacizumab.

24. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 6 mg/kg.

25. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é aproximadamente 8 mg/kg.

10 26. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas.

15 27. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a quantidade eficaz de taxano na composição de nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² de taxano na composição de nanopartículas.

20 28. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a composição de nanopartículas e o anticorpo anti-VEGF são administrados sequencialmente ao indivíduo.

29. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a composição de nanopartículas é administrada pelo menos um ciclo antes da administração do anticorpo anti-VEGF.

25 30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que a administração da composição de nanopartículas é seguida pela administração de um anticorpo anti-VEGF por pelo menos aproximadamente 3 semanas.

31. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o método compreende administração de taxano em uma composição de nanopartículas simultânea com administração de anticorpo anti-VEGF.

30 32. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o taxano é paclitaxel.

33. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o diâme-

tro médio das nanopartículas na composição não é maior do que aproximadamente 200 nm.

34. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a proteína transportadora é albumina.

5 35. Método de acordo com a reivindicação 34, em que a proporção de peso da albumina e do taxano na composição de nanopartículas é menos do que aproximadamente 9:1.

36. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a composição de nanopartículas é livre de Cremophor.

10 37. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o indivíduo é um ser humano.

38. Método de acordo com a reivindicação 19, em que pelo menos aproximadamente 40% de metástase é inibida.

15 39. Método de acordo com a reivindicação 19, em que pelo menos aproximadamente 80% de metástase é inibida.

20 40. Método de tratamento de uma doença proliferativa em um indivíduo compreendendo administração ao indivíduo: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um taxano, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, em que a composição compreendendo o taxano é uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora.

25 42. Método de inibição de metástase tumoral em um indivíduo compreendendo administração ao indivíduo: (1) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um taxano, e (2) uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-VEGF, em que a quantidade eficaz do anticorpo anti-VEGF é uma quantidade eficaz para suprimir a indução de VEGF mediada por taxano *in vivo*.

30 43. Método de acordo com a reivindicação 42, em que a composição compreendendo o taxano é uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora.

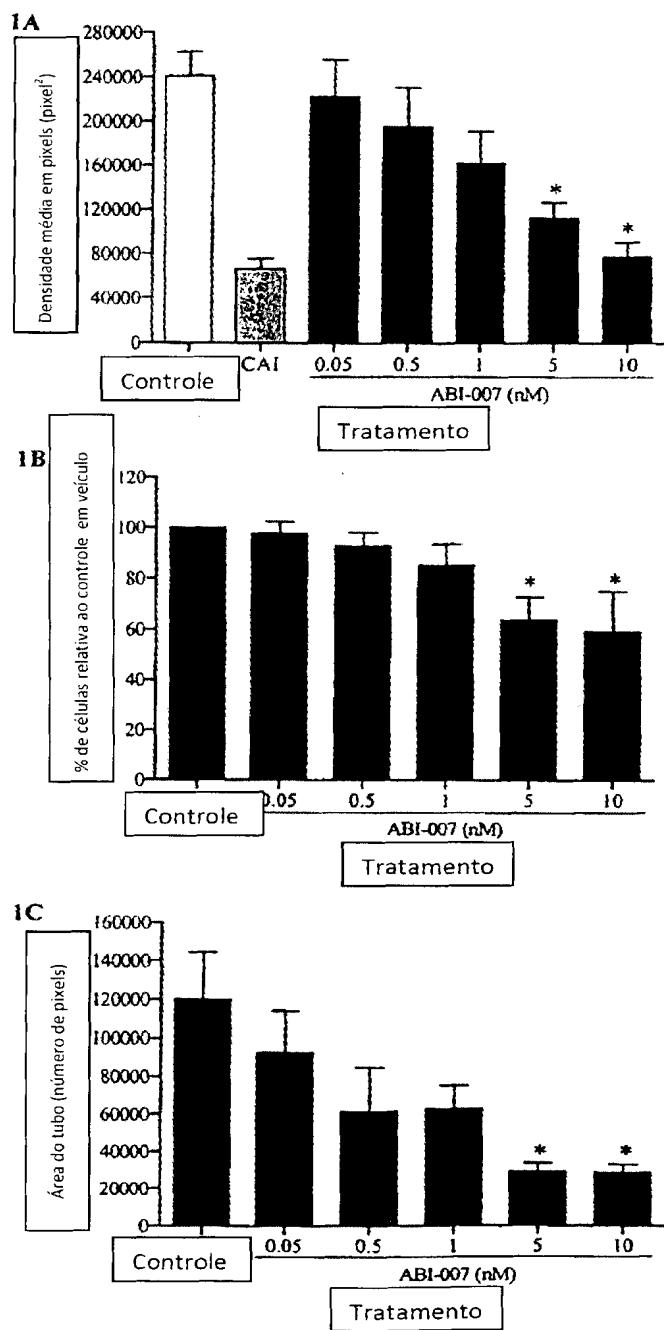
FIG. 1

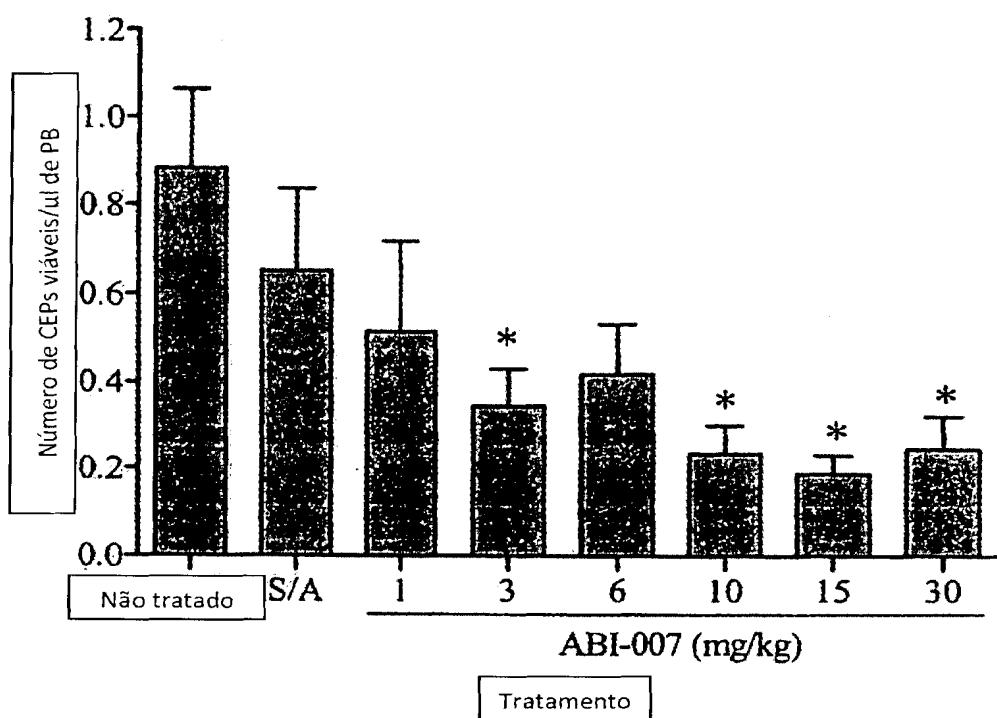
FIG. 2

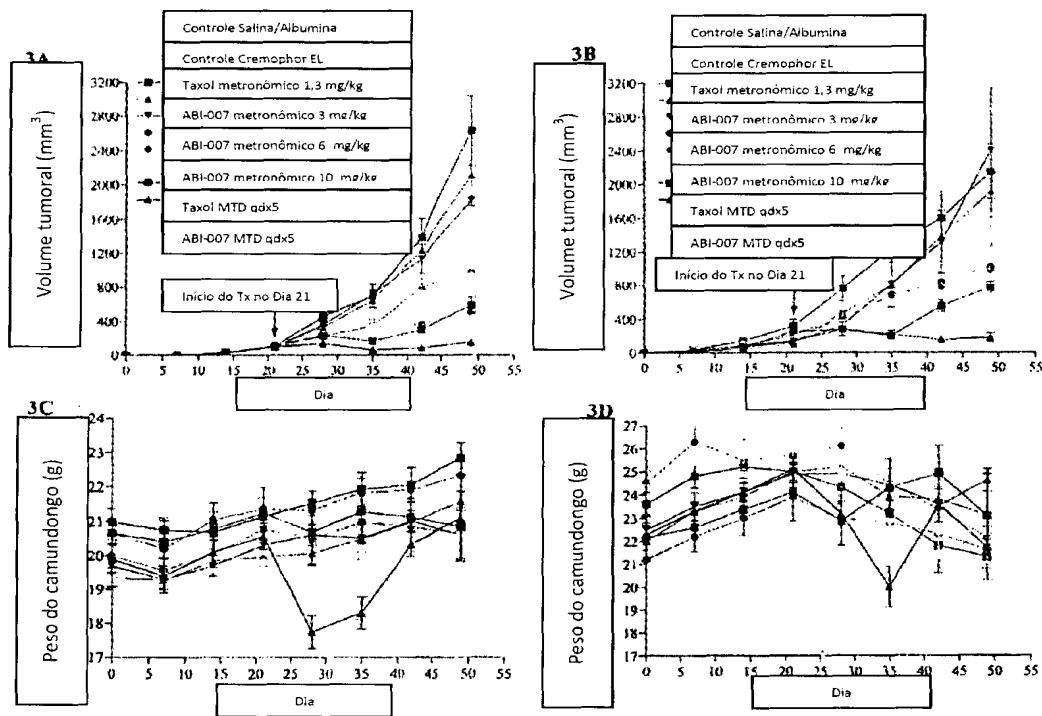
FIG. 3

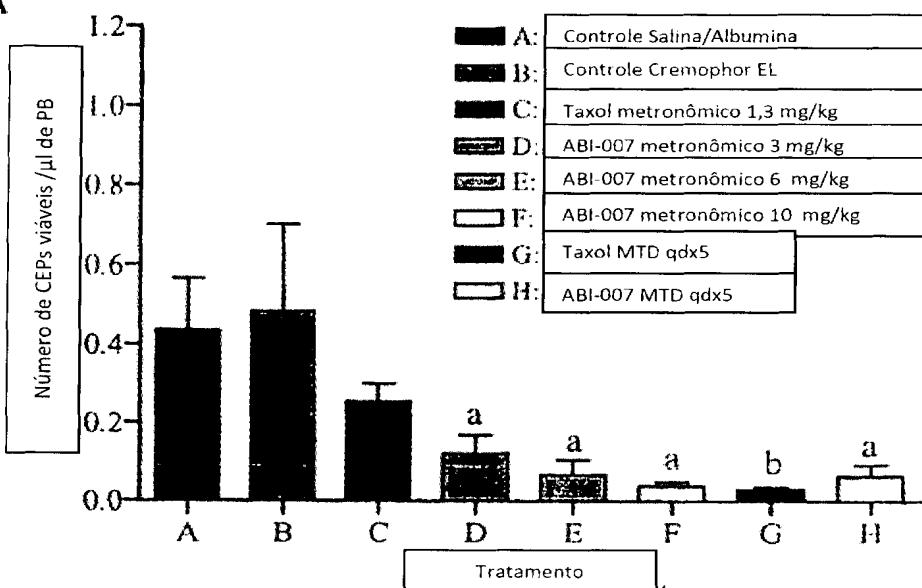
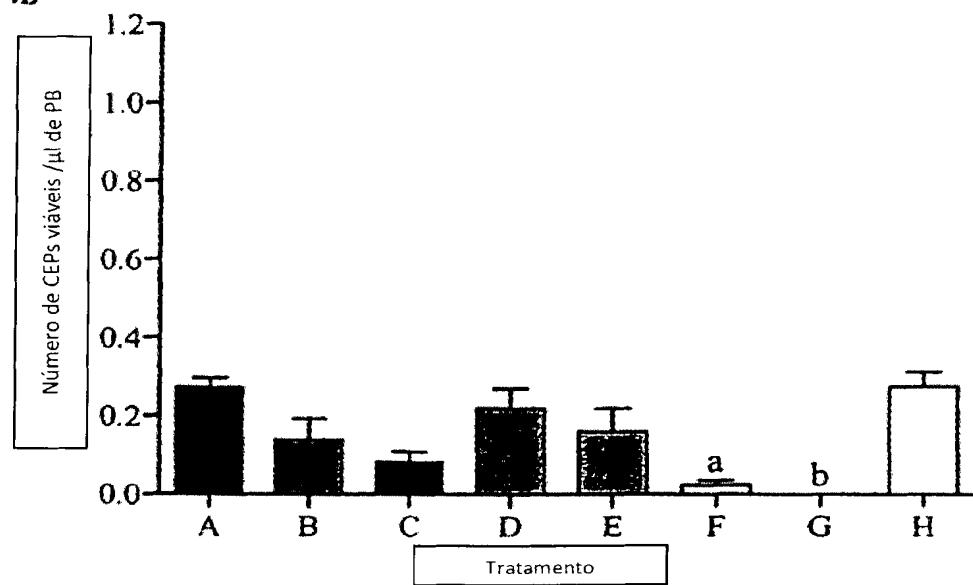
FIG. 4**4A****4B**

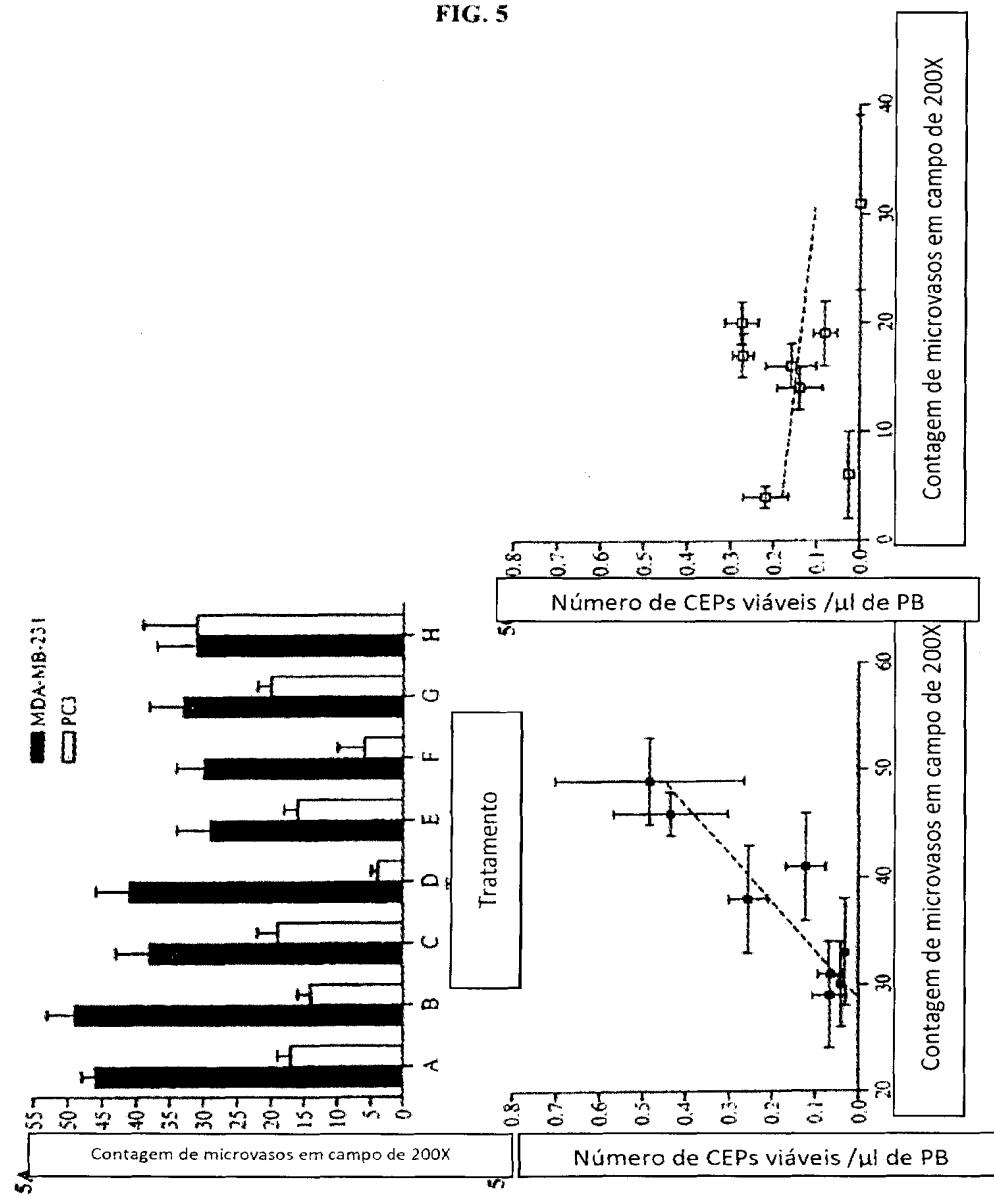
FIG. 5

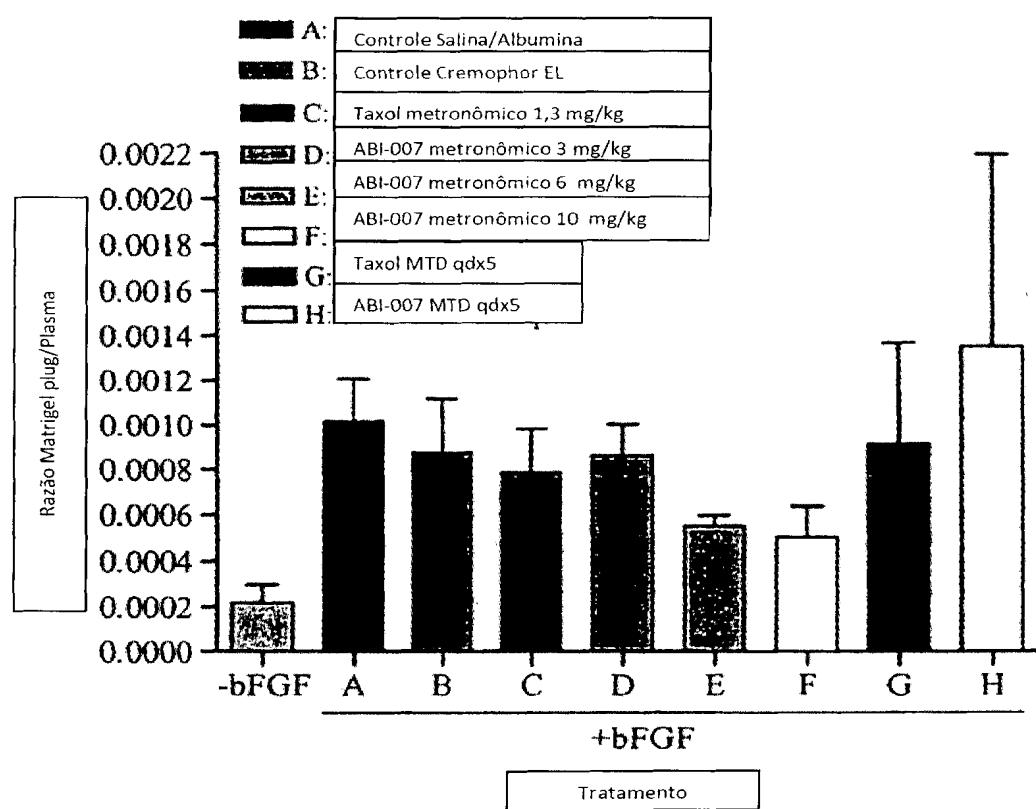
FIG. 6

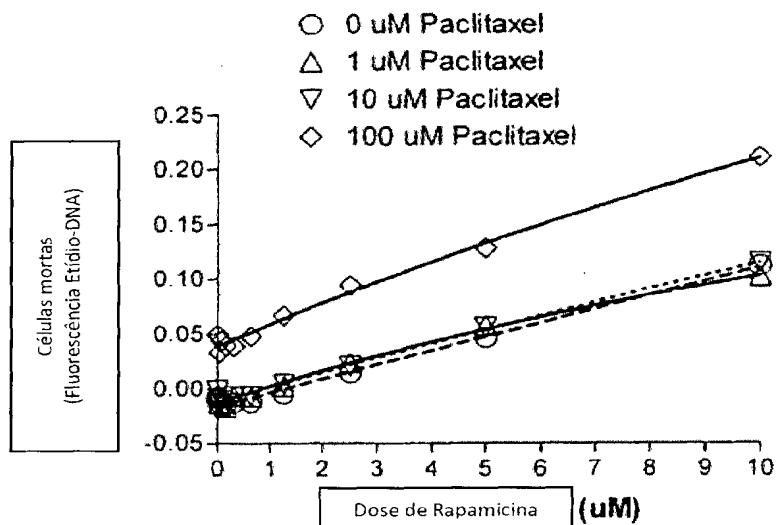
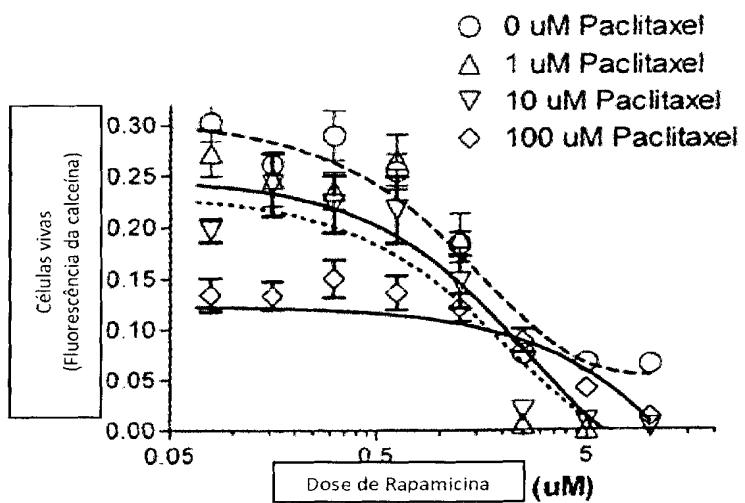
FIG. 7**7A****7B**

FIG. 8

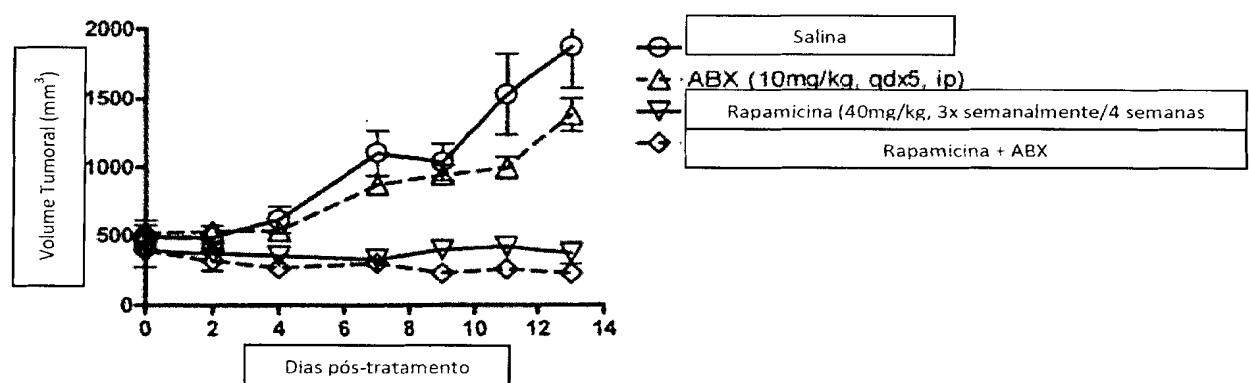


FIG. 9

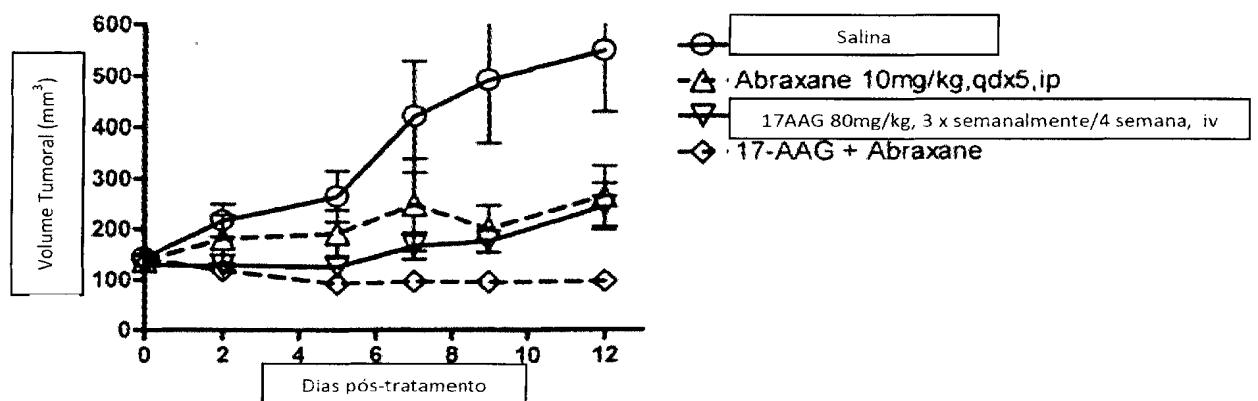


FIG. 10

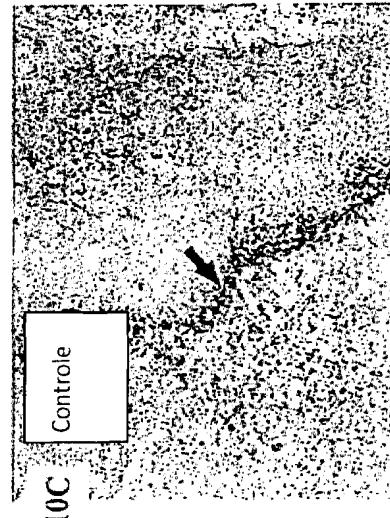
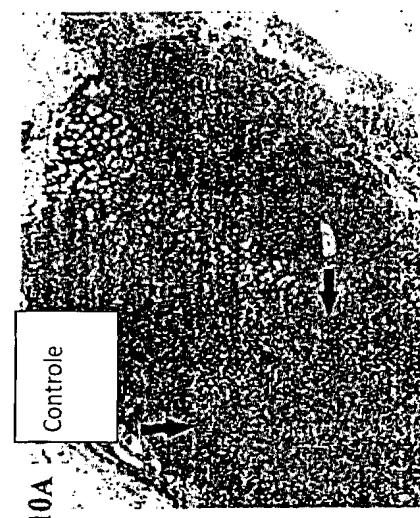
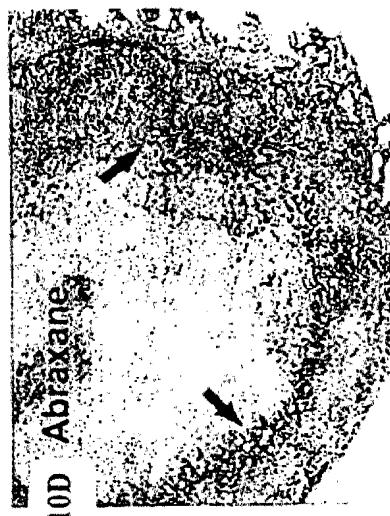


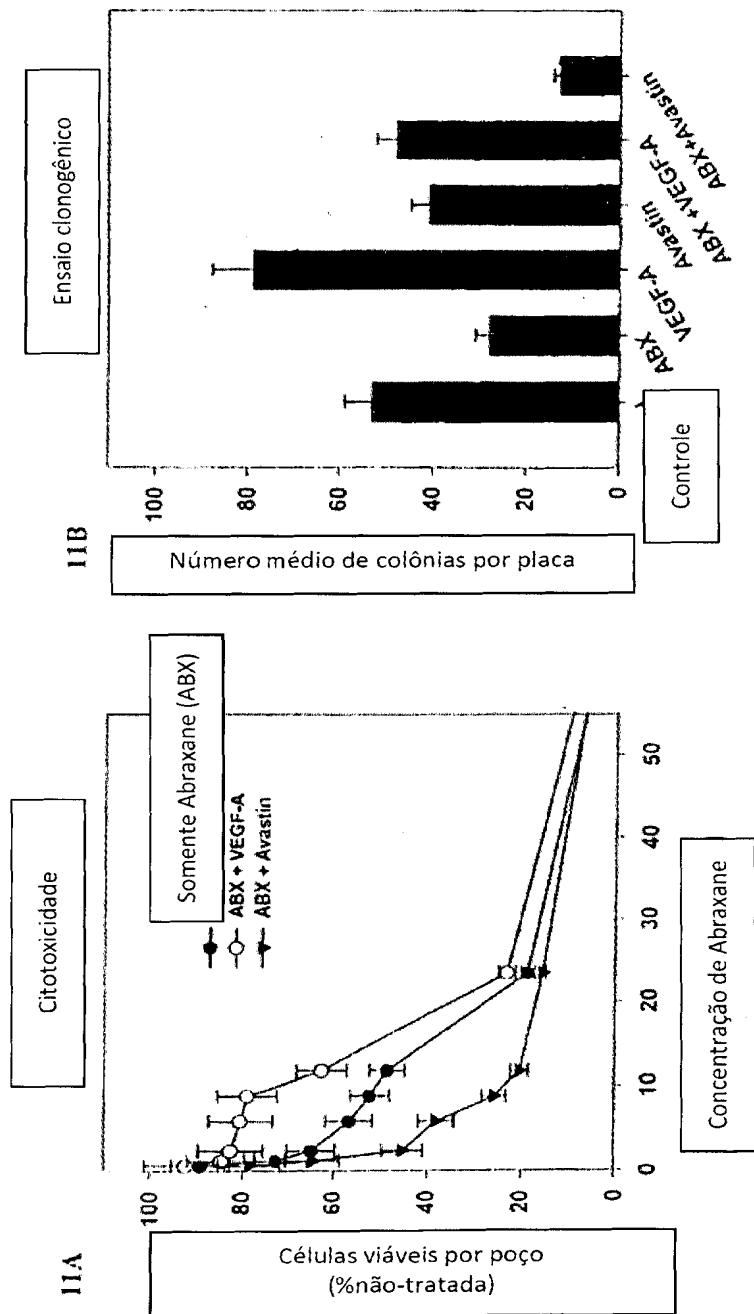
FIG. 11

FIG. 12

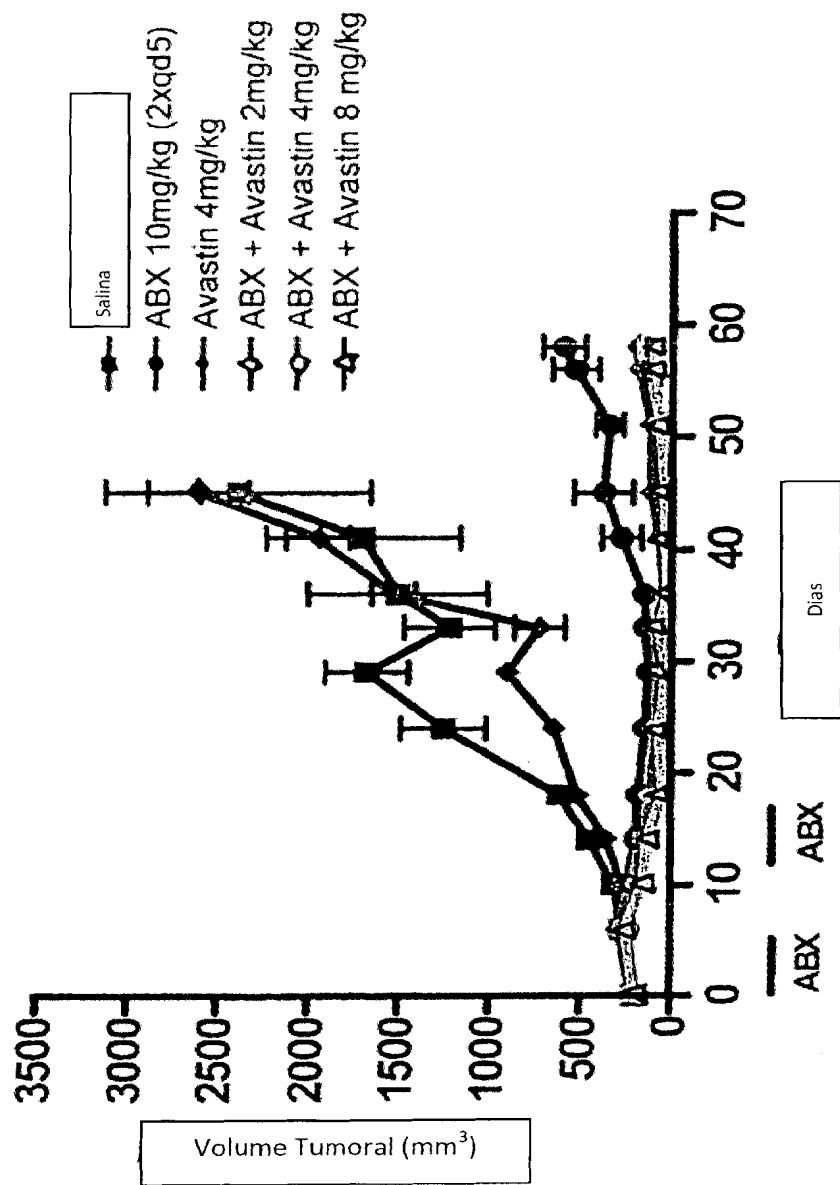


FIG. 13

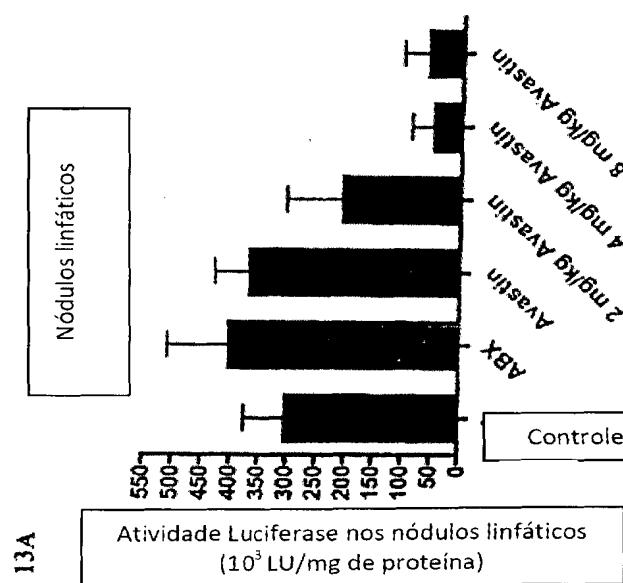
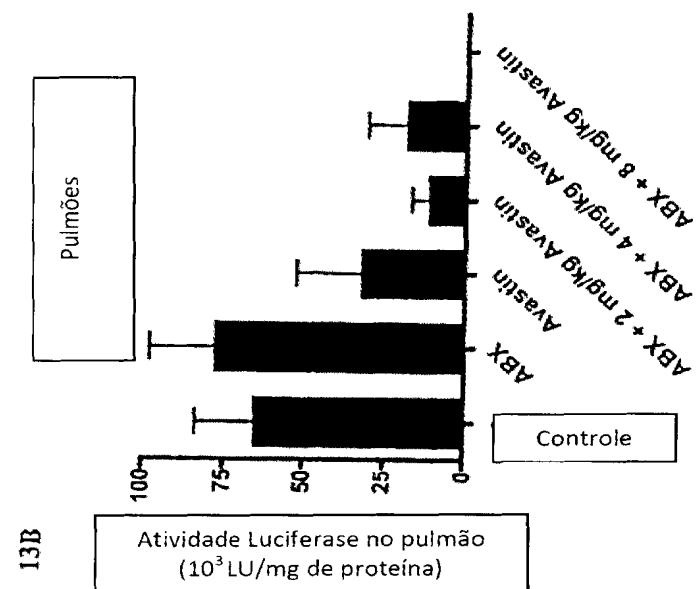


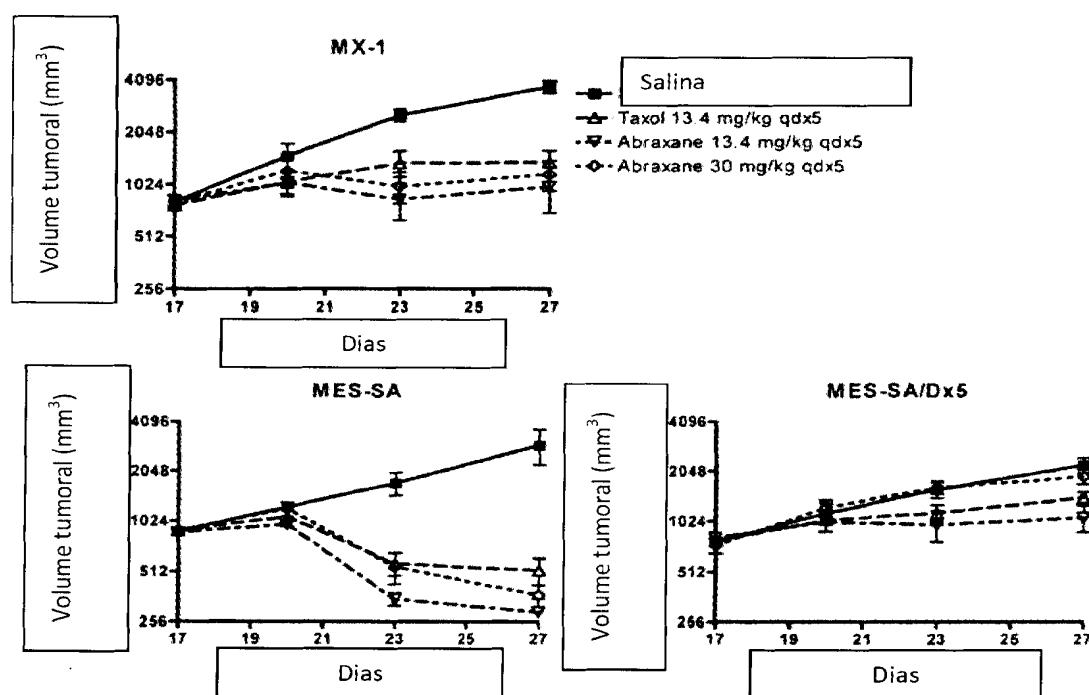
FIG. 14A

FIG. 14B

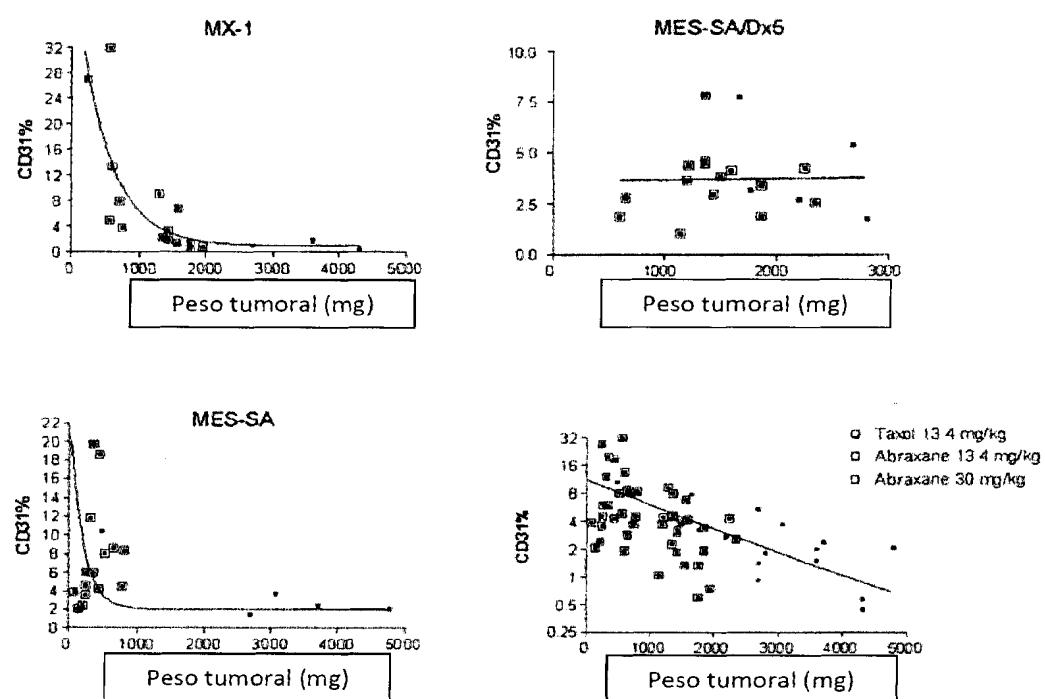


FIG. 15

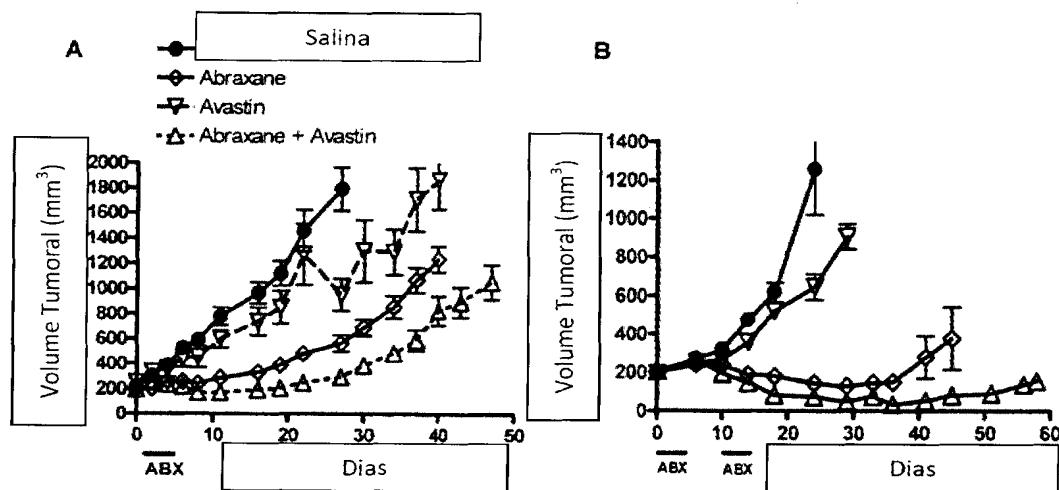
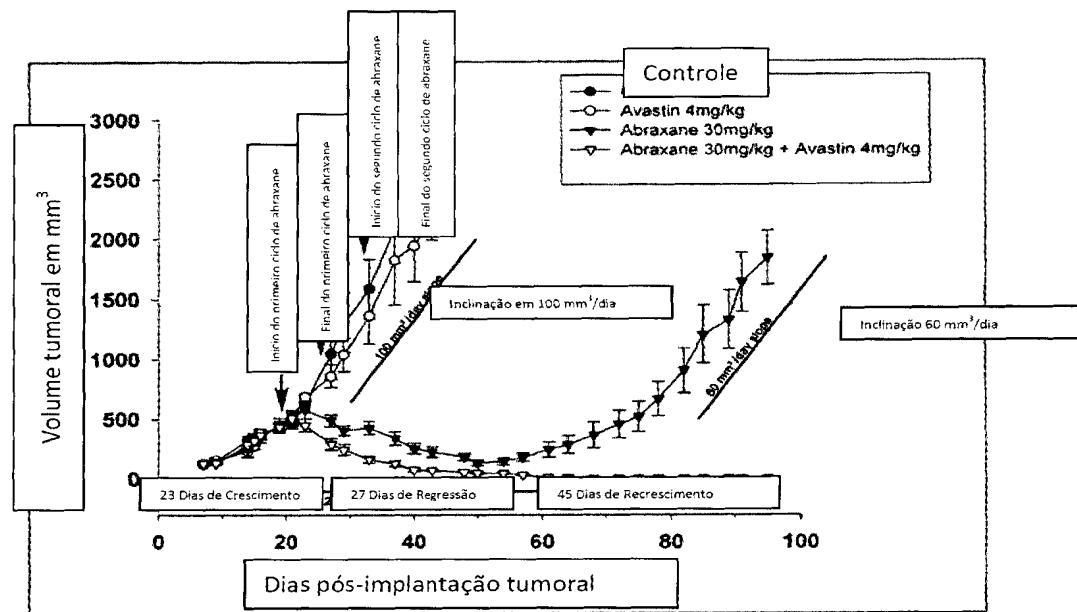


FIG. 16



17/17

FIG. 17A

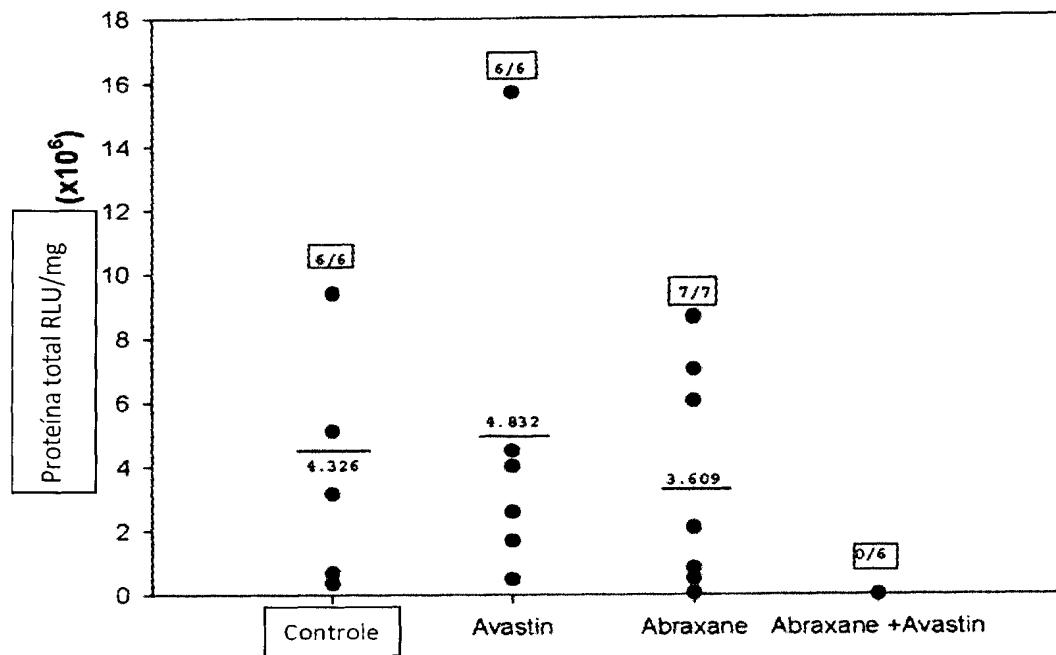
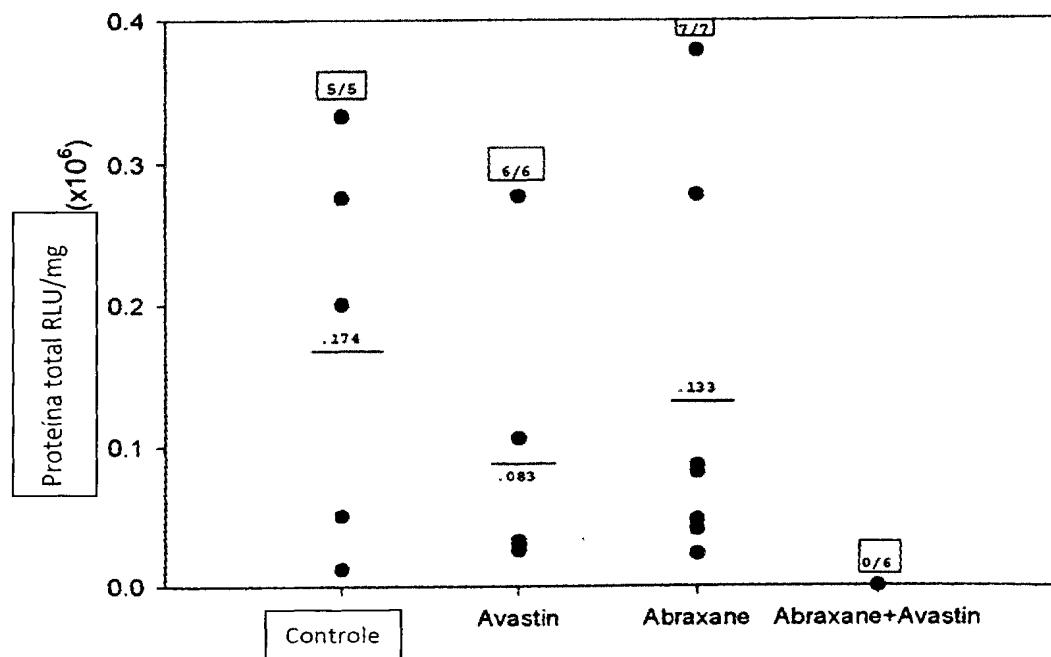


FIG. 17B



RESUMO

Patente de Invenção: "NANOPARTÍCULAS DE PACLITAXEL E ALBUMINA EM COMBINAÇÃO COM BEVACIZUMAB CONTRA CÂNCER".

A presente invenção refere-se a combinação de métodos de terapia de tratamento de doenças proliferativas (tais como câncer) que compreende uma primeira terapia compreendendo administração a um indivíduo de uma quantidade eficaz de um taxano em uma composição de nanopartículas, e uma segunda terapia que pode incluir, por exemplo, radiação, cirurgia, administração de agentes quimioterápicos (tal como um anticorpo anti-VEGF), ou combinações dos mesmos. Também são fornecidos métodos de administração a um indivíduo de um fármaco taxano em uma composição de nanopartículas baseada em um regime de dose metronômica.