

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 024**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2010 E 10812593 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2470173**

54 Título: **Terapia combinada con composiciones de nanopartículas de taxano e inhibidores de Hedgehog**

30 Prioridad:

25.08.2009 US 236813 P

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

12.07.2016

73 Titular/es:

**ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100
Los Angeles, CA 90025, US**

72 Inventor/es:

**TAO, CHUNLIN;
DESAI, NEIL P. y
SOON-SHIONG, PATRICK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 577 024 T3

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

Descripción

Terapia combinada con composiciones de nanopartículas de taxano e inhibidores de Hedgehog

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad en virtud de 35 USC § 119 (e) de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 61/236.813 presentada el 25 de Agosto de 2009.

Campo técnico

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento de enfermedades proliferativas que comprende la administración de un taxano, específicamente una composición de nanopartículas de taxano, y otro agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

10 Antecedentes

Aproximadamente se diagnosticarán 1,4 millones de nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos en 2005, y más de 550.000 personas morirán de la enfermedad. American Cancer Society, Inc. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society, Inc., 2005. El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. El cáncer es la segunda causa principal de muerte en este país. Aproximadamente 64 por ciento de todas las personas diagnosticadas con cáncer estará viva 5 años después del diagnóstico. Los tipos más comunes de cáncer, definida por una incidencia anual estimada de 40.000 casos o más para el año 2010 según lo informado por la American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010, son el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer colorrectal, linfoma no Hodgkin, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de riñón (células renales), cáncer de próstata, leucemia, y cáncer de tiroides. A pesar de los avances significativos en el campo de la quimioterapia, muchas de las formas más frecuentes de cáncer todavía resisten la intervención quimioterapéutica.

Entre todos los tipos de cáncer, el cáncer de páncreas ocupa el número cuatro como causa principal de muerte en los Estados Unidos. Se estimó que, sólo en 2009, aproximadamente 42.470 personas en los Estados Unidos serán diagnosticados con cáncer de páncreas. Debido a que generalmente se diagnostica en una etapa avanzada, la tasa de supervivencia es pobre en comparación con la de otros tipos de cáncer. Menos del 5 por ciento de las personas diagnosticadas con cáncer de páncreas todavía están vivos cinco años después del diagnóstico. La remisión completa de la enfermedad es extremadamente rara. A pesar de los esfuerzos en el desarrollo de terapias para el cáncer de páncreas, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de páncreas en general han cambiado muy poco en las tres últimas décadas.

30 Se ha demostrado que los taxanos (tales como paclitaxel y docetaxel) tienen efectos antineoplásicos y anticancerosos significativos en una amplia variedad de cánceres. Por ejemplo, el paclitaxel actúa interfiriendo en la función normal de la ruptura de los microtúbulos. El paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina, los bloques de construcción de los microtúbulos, causando la hiper-estabilización de las estructuras de microtúbulos. La estructura de paclitaxel/microtúbulos resultante no es susceptible de ser desmontada, deteniendo de ese modo la mitosis e inhibiendo la angiogénesis. La escasa solubilidad en agua de los taxanos, sin embargo, presenta retos importantes para el desarrollo de terapias eficaces contra el cáncer basadas en taxanos. Además, se sigue estudiando la interacción de diferentes formulaciones de taxanos con otros agentes terapéuticos en el contexto de la terapia combinada.

40 Se han desarrollado composiciones de nanopartículas basadas en albúmina como un sistema de liberación de fármacos para el suministro de fármacos sustancialmente insolubles en agua tales como los taxanos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868 y 6.537.579 y también las Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos Núms. 2005/0004002 y 2007/0082838. La tecnología de nanopartículas basadas en albúmina utiliza las propiedades naturales de la proteína albúmina para transportar y suministrar fármacos sustancialmente insolubles en agua en el sitio de la enfermedad. Estas nanopartículas se incorporan fácilmente a los procesos de transporte del propio organismo y son capaces de explotar la atracción de los tumores hacia la albúmina, permitiendo de ese modo el suministro de las concentraciones más altas del fármaco activo encapsulado en las nanopartículas en el sitio de destino. Además, la tecnología de nanopartículas basada en albúmina ofrece la posibilidad de mejorar la solubilidad de un fármaco, evitando la necesidad de productos químicos tóxicos, tales como disolventes, en el procedimiento de administración, mejorando potencialmente de ese modo la seguridad a través de la eliminación de los efectos secundarios relacionados con el disolvente.

50 Se necesitan tratamientos más eficaces para el cáncer, tal como el cáncer de páncreas.

Breve compendio de la invención

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer. La invención proporciona métodos de terapia combinada para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal

como el cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog.

Los métodos descritos aquí son particularmente útiles para individuos que tienen cáncer, incluyendo por ejemplo, uno cualquiera de los siguientes tipos de cáncer: carcinoma de células basales, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena aguda, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer biliar, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, y cáncer de ovario y vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en adenocarcinoma ductal de páncreas, adenocarcinoma de colon, y cistadenocarcinoma de ovario.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas, incluyendo, por ejemplo adenocarcinoma de páncreas, carcinoma adenoescamoso de páncreas, carcinoma de células escamosas de páncreas, y carcinoma de células gigantes de páncreas. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar el cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas exocrino. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas endocrino (tal como carcinoma de células de los islotes). En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas metastásico avanzado.

Los métodos descritos en la presente memoria generalmente requieren la administración de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se dirige directamente a Smoothed. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de isoquinolina o quinazolina, tal como un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib), o (Ic). En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos proporcionados en la Tabla 1. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos proporcionados en la Tabla 4. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de tetrazina, tal como un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (II), (IIa), (IIb) o (IIc). En algunas realizaciones, el inhibidor se selecciona entre los compuestos proporcionados en la Tabla 2. En algunas realizaciones, el inhibidor se selecciona entre los compuestos proporcionados en la Tabla 5. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos proporcionados en la Tabla 3. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es Jervina, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, o derivados de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), o LDE225. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es una ciclopamina o un derivado de la misma. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se proporciona en forma de nanopartículas (tales como nanopartículas que comprenden un inhibidor de Hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

La composición que comprende nanopartículas de taxano (también referida como "composición de taxano en nanopartículas") y el inhibidor de Hedgehog se puede administrar simultáneamente, ya sea en la misma composición ya sea en composiciones separadas. Alternativamente, la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog se administran de forma sucesiva, es decir, la composición de taxano en nanopartículas se administra antes o después de la administración del inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas se administra antes de la administración del inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas se administra después de la administración del inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog son concurrentes, es decir, el período de administración de la composición de taxano en nanopartículas y el del inhibidor de Hedgehog se solapan entre sí. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas se administra durante al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquiera de 2, 3, o 4 ciclos) antes de la administración del inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra durante al menos cualquiera de una, dos, tres, o cuatro semanas.

En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog no son concurrentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de taxano en nanopartículas se termina antes de administrar el inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de Hedgehog se termina antes de administrar la composición de taxano en nanopartículas.

En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente la administración de una cantidad eficaz de un

antimetabolito (tal como gemcitabina). Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog; y c) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como, gemcitabina). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog; y c) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como, gemcitabina). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto de isoquinolina o quinazolina (tal como un compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib) o (Ic), o un compuesto proporcionado en la Tabla 1, o un compuesto proporcionado en la Tabla 4), y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto de tetrazina (tal como un compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (II), (IIa), (IIb) o (IIc), o un compuesto proporcionado en la Tabla 2, o un compuesto proporcionado en la Tabla 5), y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la Tabla 3, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre Jervina, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, y derivados de los mismos, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), y LDE225, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de una ciclopamina o un derivado de la misma (tal como IPI926), y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

Los métodos descritos en la presente memoria comprenden generalmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en la presente memoria tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor de aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas de la composición tienen un diámetro no mayor de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor de aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas de la composición están dentro del intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo, uno cualquiera de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, de aproximadamente 50 a aproximadamente 120, y de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

En algunas realizaciones, la proteína portadora tiene grupos sulfhidrido que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 5% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%) de la proteína portadora de la porción de nanopartículas de la composición está entrecruzado (por ejemplo entrecruzado por medio de uno o más enlaces disulfuro).

En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel), recubierto con una proteína portadora, tal como albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humana). En algunas realizaciones, la composición

comprende taxano tanto en forma de nanopartículas como en forma distinta de nanopartículas, en donde al menos aproximadamente uno cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% del taxano de la composición está en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el taxano de las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como matriz polimérica).

En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas está sustancialmente libre (por ejemplo libre) de tensioactivos (tales como Cremophor®, Tween 80, u otros disolventes orgánicos utilizados para la administración de taxanos). En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5%, o 1% de disolvente orgánico. En algunas realizaciones, la razón en peso de la proteína portadora (tal como albúmina) y el taxano en la composición de taxano en nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la razón en peso de la proteína portadora (tal como albúmina) y el taxano en la composición cae dentro del intervalo de una cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 1:1 a 9:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la razón en peso de la proteína portadora y el taxano en la porción de nanopartículas de la composición es de aproximadamente uno cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, o menos.

En algunas realizaciones, la composición de partículas comprende una o más de las características anteriores.

En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas es Abraxane®. Las composiciones de taxano en nanopartículas que comprenden otros taxanos (tales como docetaxel y ortataxel) también pueden comprender una o más de las características anteriores.

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

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que una, algunas, o la totalidad de las propiedades de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria se pueden combinar para formar otras realizaciones de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto del inhibidor de Hedgehog IPI-926 sobre la expresión de ARNm de Gli1 murina en modelos de xenoinjerto de cáncer de páncreas de L3.6pl y ASPC-1.

La Figura 2A muestra el volumen del tumor (mm³) con el tratamiento de vehículo solo (N = 8), IPI-926 (N = 8), Abraxane® (también conocido como "Nab-paclitaxel") (N = 8) y Abraxane® + IPI-926 (N = 8) en modelo de xenoinjerto de páncreas L3.6pl. La Figura 2B muestra el % de los ratones con xenoinjerto de páncreas L3.6pl restante en el estudio con el tratamiento con vehículo solo, IPI-926, Abraxane® y Abraxane® + IPI-926. Los ratones fueron retirados del estudio, cuando los tumores alcanzaron 1.000 mm³.

La Figura 3 muestra los niveles más altos de paclitaxel y el aumento de la detención de G2/M tardía en tumores tratados con IPI-926 y Nab-paclitaxel. La Figura 3A muestra los niveles de paclitaxel en los tumores L3.6pl tratados con vehículo, Abraxane® solo, y la combinación de IPI-926 y Abraxane®. Las Figuras 3B muestran el % de células tumorales positivas para histona H3 fosforilada ("PH3") tratadas con vehículo, Abraxane® solo, y la combinación de IPI-926 y Abraxane®. La Figura 3C muestra la inmunotinción de PH3 de las células tumorales tratadas con vehículo, Abraxane® solo, y la combinación de IPI-926 y Abraxane® (200x).

La Figura 4 muestra el volumen del tumor (mm³) con el tratamiento de vehículo solo (N = 8), IPI-926 (N = 8), Abraxane® (N = 8) y Abraxane® + IPI-926 (N = 8) en un modelo de tumor de páncreas ASPC-1.

Las figuras 5A y 5B muestran el volumen del tumor (mm³) (Fig. 5A) y el % de cambio de peso corporal (Fig. 5B) con el tratamiento de DMSO, ABI1914 (75 mg/kg, qdx12), ABI2012 (75 mg/kg, qdx12), ABI2088 (75 mg/kg, qdx12), y ABI2099 (75 mg/kg, qdx12). Las Figuras 5C y 5D muestran el volumen tumoral (mm³) (Fig. 5C) y el % de cambio de peso corporal (Fig. 5D) con el tratamiento de DMSO, ABI1914 (100 mg/kg, qdx12), ABI2012 (100 mg/kg, qdx12), ABI2088 (100 mg/kg, qdx12), y ABI2099 (100 mg/kg, qdx12) en un modelo de xenoinjerto HT29.

Las figuras 6A y 6B muestran el volumen del tumor (mm³) (Fig. 6A) y el % de cambio de peso corporal (Fig. 6B) con el tratamiento de solución salina (q4dx3), Abraxane® (10 mg/kg, q4dx3), ABI1914 (75 mg/kg, qdx12) + Abraxane® (10 mg/kg, q4dx3), ABI2012 (75 mg/kg, qdx12) + Abraxane® (10 mg/kg, q4dx3), ABI2088 (75 mg/kg, qdx12) + Abraxane® (10 mg/kg, q4dx3), y ABI2099 (75 mg/kg, qdx12) + Abraxane® (10 mg/kg, q4dx3) en el modelo de xenoinjerto HT29.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona métodos de terapia combinada que comprende la administración de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina) combinadas con un inhibidor de Hedgehog, y opcionalmente con un antimetabolito (por ejemplo, gemcitabina). Los métodos descritos en la presente memoria generalmente son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente el cáncer.

Se entiende que los aspectos y realizaciones de la invención descrita en la presente memoria incluyen los aspectos y realizaciones "que consisten en" y/o "que consisten esencialmente en".

10 Definiciones

Según se utiliza en la presente memoria, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno cualquiera o más de: alivio de uno o más síntomas, disminución del grado de la enfermedad, prevención o retraso de la propagación (p. ej., metástasis, por ejemplo metástasis al pulmón o al ganglio linfático) de la enfermedad, prevención o retraso de la recurrencia de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total). También se incluye en "tratamiento" la reducción de las consecuencias patológicas de una enfermedad proliferativa. Los métodos de la invención contemplan una cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

20 Según se utiliza en la presente memoria, una "enfermedad proliferativa" incluye la enfermedad tumoral (incluyendo benigna o cancerosa) y/o cualquier metástasis. Una enfermedad proliferativa puede incluir condiciones hiperproliferativas tales como hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o restenosis después de la angioplastia. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad no cancerosa. 25 En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un tumor benigno o maligno.

El término "cantidad eficaz" utilizado en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificados tal como mejorar, paliar, disminuir, y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a los cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor reduzca su tamaño y/o disminuya la tasa de crecimiento del tumor (por ejemplo, para suprimir el crecimiento del tumor) o evite o retrase otra proliferación celular no deseada. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recurrencia. La cantidad eficaz puede ser administrada en una o más administraciones.

35 El término "individuo" se refiere a un mamífero, incluyendo seres humanos. Un individuo incluye, pero no se limita a, un ser humano, bóvido, équido, férido, cánido, roedor o primate.

"Entorno adyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que un individuo ha tenido un historial de enfermedad proliferativa, en particular cáncer, y en general (pero no necesariamente) ha sido sensible a la terapia, que incluye, pero no se limita a, cirugía (tal como resección quirúrgica), radioterapia, y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historial de enfermedad proliferativa (tal como cáncer), estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. Tratamiento o administración en el "entorno adyuvante" se refiere a un modo de tratamiento subsiguiente. El grado de riesgo (es decir, cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera como de "alto riesgo" o de "bajo riesgo") depende de varios factores, con mucha frecuencia del grado de la enfermedad cuando se trata por primera vez.

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

"Inhibidor de Hedgehog" según se utiliza en la presente memoria se refiere a un agente que inhibe una vía de señalización de Hedgehog, por ejemplo, influyendo en la actividad de uno o más componentes de la vía de señalización de Hedgehog, ya sea directa o indirectamente.

50 Según se utiliza en la presente memoria, "Hedgehog" se refiere genéricamente a cualquiera de los homólogos de mamífero de la proteína Hedgehog de Drosophila, e incluye al menos Sonic Hedgehog (Shh), Desert Hedgehog (Dhh) e Indian Hedgehog (Ihh).

El término "vía de señalización de Hedgehog" según se utiliza en la presente memoria se refiere a la cascada de señalización mediada por (o aguas abajo de) Hedgehog y sus receptores que da como resultado cambios en la expresión génica y otros cambios fenotípicos típicos de la actividad de Hedgehog.

Los términos "componente de la vía de señalización Hedgehog" o "componente de la señalización Hedgehog" utilizados indistintamente se refieren a moléculas que participan en la vía de señalización Hedgehog. Un componente de señalización Hedgehog con frecuencia afecta a la transmisión de la señal de Hedgehog en células o tejidos, influyendo de ese modo en los niveles de expresión génica aguas abajo y/u otros cambios fenotípicos asociados con activación de la vía Hedgehog.

El término "proteínas" se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo longitud completa o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, comprende aminoácidos modificados, y/o pueden estar interrumpido por no aminoácidos. El término también abarca un polímero de aminoácidos que ha sido modificado naturalmente o mediante intervención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación. También se incluyen dentro de este término, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica.

Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando se administra al individuo la composición de nanopartículas.

"Conjuntamente con" utilizado en la presente memoria se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, tal como la administración de una composición de nanopartículas descrita en la presente memoria además de la administración del otro agente al mismo individuo. Como tal, "conjuntamente con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después del suministro de la otra modalidad de tratamiento al individuo.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Según se utiliza en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "o" y "el", o "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se entiende que los aspectos y realizaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen aspectos y realizaciones "que consisten en" y/o "que consisten esencialmente en".

Métodos de la presente invención

La presente invención proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer) en un individuo, que comprenden la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina); y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel (por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®). En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el cáncer. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un tumor que está escasamente perfundido y/o mal vascularizado. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer. La invención proporciona métodos de terapia combinada para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), que comprenden la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) un cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, o más) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 200 nm.

Los métodos descritos aquí son particularmente útiles para individuos que tienen cáncer, incluyendo por ejemplo, uno cualquiera de los siguientes tipos de cáncer: cáncer de páncreas, cáncer de colon, carcinoma de células basales, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena aguda, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas),

cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer biliar, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, y cáncer de ovario y vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en adenocarcinoma ductal de páncreas, adenocarcinoma de colon, y cistadenocarcinoma de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en meduloblastoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer de colon, y cánceres de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor que está escasamente perfundido y/o mal vascularizado.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas, incluyendo, por ejemplo adenocarcinoma de páncreas, carcinoma adenoescamoso de páncreas, carcinoma de células escamosas de páncreas, o carcinoma de células gigantes de páncreas. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas exocrino. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas endocrino (tal como carcinoma de células de los islotes). En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas metastásico avanzado.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos aproximadamente uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, o más) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 200 nm.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon, incluyendo, por ejemplo adenocarcinoma de colon, melanoma de colon, linfoma de colon, o carcinoide de colon. En algunas realizaciones, el cáncer de colon está en el estadio I, estadio II, estadio III o IV. En algunas realizaciones, el cáncer de colon está localmente avanzado o es metastásico. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de colon, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de colon, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el cáncer de colon es adenocarcinoma de colon. En algunas realizaciones, el cáncer de colon es cáncer de colon metastásico avanzado.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de colon, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de colon, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos aproximadamente uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, o más) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 200 nm.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un compuesto de isoquinolina o quinazolina, tal como un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib) o (Ic). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo a) de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de tetrazina, tal como un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (II), (IIa), (IIb) o (IIc). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una

en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de ABI2012. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de ABI1914. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de ABI2088. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de ABI2099. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se proporciona en forma de nanopartículas (tales como nanopartículas que comprenden un inhibidor de Hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un compuesto de isoquinolina o quinazolina, tal como un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib) o (Ic). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de tetrazina, tal como un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (II), (IIa), (IIb) o (IIc). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog seleccionado entre los compuestos proporcionados en la Tabla 1 y/o en la Tabla 4. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog seleccionado entre los compuestos proporcionados en la Tabla 2 y/o en la Tabla 5. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog seleccionado entre los compuestos proporcionados en la Tabla 3.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog es una ciclopamina o un derivado de la misma (tal como IPI926). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog es una piridina o derivado de la misma (tal como GDC-0449 o NVP-LDE225). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog es Jervina, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, o un derivado de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog es GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), o LDE225. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog es GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225, o BMS-833923/XL139. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de IPI926.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C4. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C5. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C6. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C7. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C4. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C5. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C6. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C7. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2012. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1914. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2088. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2099. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se proporciona en forma de nanopartículas (tales como nanopartículas que comprenden un inhibidor de Hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un compuesto de isoquinolina o quinazolina (tal como un compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib) o (Ic), o un compuesto proporcionado en la Tabla 1, o un compuesto proporcionado en la Tabla 4). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un compuesto tetrazina (tal como un compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (II), (IIa), (IIb) o (IIc), o un compuesto proporcionado en la Tabla 2, o un compuesto proporcionado en la Tabla 5). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la Tabla 3. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre Jervina, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, y derivados de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), y LDE225. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225, y BMS-833923/XL139. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer

de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de una ciclopamina o un derivado de la misma (tal como IPI926). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de IPI926.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C4. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C5. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C6. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1C7. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C4. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C5. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C6. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2C7. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2012. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI1914. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2088. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de ABI2099. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se proporciona en forma de nanopartículas (tales como nanopartículas que comprenden un inhibidor de Hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

La composición que comprende nanopartículas de taxano (también referida como "composición de taxano en nanopartículas") y el inhibidor de Hedgehog se pueden administrar simultáneamente, ya sea en la misma composición o en composiciones separadas. Alternativamente, la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog se administran de forma sucesiva, es decir, la composición de taxano en nanopartículas se administra ya sea antes o después de la administración del inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas se administra antes de la administración del inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas se administra después de la administración del inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog son concurrentes, es decir, el período de administración de la composición de taxano en nanopartículas y el del inhibidor de Hedgehog se solapan entre sí. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas se administra durante al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquiera de 2, 3, ó 4 ciclos) antes de la administración del inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra durante al menos cualquiera de uno, dos, tres, o cuatro semanas.

En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog no son concurrentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de taxano en nanopartículas se termina antes de administrar el inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de Hedgehog se termina antes de administrar la composición de taxano en nanopartículas.

En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente la administración de una cantidad eficaz de un

antimetabolito (tal como gemcitabina). Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog; y c) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como gemcitabina). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog; y c) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como gemcitabina). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto de isoquinolina o quinazolina (tal como un compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib) o (Ic), o un compuesto proporcionado en la Tabla 1, o un compuesto proporcionado en la Tabla 4), y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto de tetrazina (tal como un compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (II), (IIa), (IIb) o (IIc), o un compuesto proporcionado en la Tabla 2, o un compuesto proporcionado en la Tabla 5) y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la Tabla 3, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre Jervina, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, y derivados de los mismos, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), y LDE225, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de una ciclopamina o un derivado de la misma (tal como IPI926), y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de IPI926, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de AB11C4, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de AB11C5, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de AB11C6, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al

individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI1C7, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI2C4, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI2C5, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI2C6, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI2C7, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI2012, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI1914, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI2088, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer (tal como el cáncer de páncreas o el cáncer de colon), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de ABI2099, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de GDC-0449, en donde el cáncer es un tumor sólido localmente avanzado o un tumor sólido metastásico. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de GDC-0449, en donde el cáncer es carcinoma avanzado de células basales, cáncer colorrectal metastásico o cáncer de ovario avanzado. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un tumor sólido avanzado y/o metastásico, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de IPI926.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de NVP-LDE225. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de BMS-833923/XL139.

También se proporcionan en la presente memoria métodos de mejora del suministro de un taxano a un tumor que comprende administrar a un individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y viceversa. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar el suministro de un taxano a un tumor mediante la administración al individuo de a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar el suministro de paclitaxel a un tumor mediante la administración al individuo de a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar el suministro de un inhibidor de Hedgehog a un tumor mediante la administración al individuo de a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar el suministro de un inhibidor de Hedgehog a un tumor mediante la administración al individuo de a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar el suministro de un compuesto a un tumor mediante la administración al individuo de a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una

proteína portadora (tal como albúmina), b) un inhibidor de Hedgehog y c) una cantidad eficaz del compuesto. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar el suministro de un compuesto a un tumor mediante la administración al individuo de a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y c) el compuesto.

- 5 En algunas realizaciones, el tumor tiene un estroma amplio. En algunas realizaciones, el tumor es de páncreas, pulmón, colon, o melanoma. En algunas realizaciones, el tumor está escasamente perfundido y/o mal vascularizado.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, las cantidades eficaces de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog inhiben sinérgicamente la metástasis tumoral. En algunas realizaciones, se inhibe la metástasis en al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%). En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis a los ganglios linfáticos. En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis en el pulmón. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para la prolongación de la supervivencia (tal como la supervivencia libre de enfermedad) en un individuo que tiene cáncer, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia (tal como la supervivencia libre de la enfermedad) en un individuo que tiene cáncer, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la supervivencia se prolonga durante al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 12, o 24 meses.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para causar remisión de la enfermedad (parcial o completa) en un individuo que tiene cáncer, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método para causar remisión de la enfermedad (parcial o completa) en un individuo que tiene cáncer, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz individual de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la supervivencia se prolonga durante al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 12, o 24 meses.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la desmoplasia estromal en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir el crecimiento de células madre de cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde la expresión de Gli (tal como Gli-1) disminuye (por ejemplo en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en comparación con un individuo de control sin tratar.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo presenta un aumento de la densidad de la vasculatura del tumor como resultado del tratamiento. En

algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo presenta una disminución de la densidad de vasculatura del tumor como resultado del tratamiento.

- 5 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo presenta un aumento de la angiogénesis, como resultado del tratamiento. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de:
- 10 a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo presenta una disminución de la angiogénesis como resultado del tratamiento.

- 15 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo tiene un estroma colapsado como resultado del tratamiento. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo presenta un incremento de la densidad de microvasos (por ejemplo en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en un tumor como resultado del tratamiento.
- 20

- 25 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo presenta un incremento de la concentración del taxano en el sitio del tumor en comparación con un individuo al que no se administra una cantidad eficaz del inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, en donde el individuo presenta un aumento de la concentración del inhibidor de Hedgehog en el sitio del tumor en comparación con un individuo al que no se administra una cantidad eficaz del taxano.
- 30

- 35 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y un portador de proteína, b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y c) una cantidad eficaz de un tercer compuesto anti-canceroso (tal como gemcitabina), en donde el individuo presenta un aumento de la concentración del compuesto anti-canceroso en el sitio del tumor en comparación con un individuo al que no se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxanos y una proteína portadora y una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog.

- 40 En algunas realizaciones, la cantidad de fármaco (tal como el inhibidor de Hedgehog o la composición de taxano en nanopartículas) puede, en algunas realizaciones ser suficiente para: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retrasar, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o reaparición de tumores; (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; (viii) prolongar la supervivencia global; (ix) prolongar la supervivencia libre de enfermedad; (x) causar la remisión parcial de la enfermedad; y/o (xi) causar la remisión completa de la enfermedad. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de Hedgehog es suficiente para: (i) inhibir la desmoplasia estromal; (ii) inhibir el crecimiento de células madre de cáncer; (iii) inhibir la señalización Hedgehog autocrina; (iv) inhibir la señalización Hedgehog paracrino; y/o (v) reducir el nivel de expresión de Gli (tal como Gli-1) (por ejemplo en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en comparación con un individuo de control sin tratar.
- 45
- 50

- 55 En algunas realizaciones, la cantidad de inhibidor de Hedgehog o de composición de taxano en nanopartículas es eficaz para: (i) causar el colapso del estroma, (ii) aumentar la concentración de gemcitabina u otro compuesto anti-canceroso (por ejemplo en al menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor cuando se administra combinada con gemcitabina u otro compuesto anti-canceroso, y/o (iii) aumentar la densidad de los microvasos (por ejemplo en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor. En algunas realizaciones, las cantidades del inhibidor de Hedgehog y de la composición de taxano en nanopartículas juntas son eficaces para: (i) causar el colapso del estroma, (ii) aumentar la concentración de gemcitabina u otro compuesto anti-canceroso (por ejemplo en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor cuando se administran combinados con gemcitabina u otro compuesto anti-canceroso, y/o
- 60

(iii) aumentar la densidad de los microvasos (por ejemplo en al menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de Hedgehog y de la composición de taxano en nanopartículas es sinérgicamente eficaz para: (i) causar el colapso del estroma, (ii) aumentar la concentración de gemcitabina u otro compuesto anti-canceroso (por ejemplo en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor cuando se administra combinado con gemcitabina o el otro compuesto anticanceroso, y/o (iii) aumentar la densidad de los microvasos (por ejemplo en al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor.

En algunas realizaciones, las cantidades eficaces de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog inhiben sinérgicamente el crecimiento del tumor. En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) el crecimiento del tumor. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano de la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra por medio de administración intraperitoneal. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra por medio de administración oral. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas se administra por medio de administración intravenosa y el inhibidor de Hedgehog se administra por medio de administración oral.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de taxano en nanopartículas está entre aproximadamente 45 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del inhibidor de Hedgehog es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de taxano en nanopartículas está entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz del inhibidor de Hedgehog es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de taxano en nanopartículas es de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de taxano en nanopartículas está entre aproximadamente 170 mg/m² y aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz del inhibidor de Hedgehog es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de taxano en nanopartículas está entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del inhibidor de Hedgehog es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición de taxano en nanopartículas es de aproximadamente 260 mg/m². En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz del inhibidor de Hedgehog es de aproximadamente 1-5 mg/kg, de 5-10 mg/kg, de 10-15 mg/kg, de 15-20 mg/kg, de 20-30 mg/kg, de aproximadamente 30-40 mg/kg, de aproximadamente 40-50 mg/kg, de aproximadamente 50-60 mg/kg, de aproximadamente 60 a 70 mg/kg, de aproximadamente 70-80 mg/kg, de aproximadamente 80-100 mg/kg, o de aproximadamente 100-120 mg/kg. En algunas realizaciones, el taxano en la composición de taxano en nanopartículas se administra semanalmente. En algunas realizaciones, el taxano en la composición de taxano en nanopartículas se administra cada dos semanas. En algunas realizaciones, el taxano en la composición de taxano en nanopartículas se administra cada tres semanas. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7 veces a la semana. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra diariamente. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra 2, 3, 4, 5, 6 veces por semana. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra cada dos semanas o dos de cada tres semanas.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente la administración de uno o más agentes adicional. El agente adicional puede ser otro agente que inhibe una vía de señalización Hedgehog, tal como los

agentes descritos en la presente memoria. Alternativamente, el agente adicional es un agente quimioterapéutico, tal como los agentes quimioterapéuticos descritos en Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2006/0263434, incorporada a la presente memoria en su totalidad. En algunas realizaciones, el agente adicional es uno cualquiera de dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, lenalidomida, sunitinib, erlotinib, paclitaxel y docetaxel.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa, que comprende: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y c) una cantidad eficaz de un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, lenalidomida, sunitinib, paclitaxel y docetaxel.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa, que comprende: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y c) una cantidad eficaz de un antimetabolito. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa, que comprende administrar: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína transportadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog, y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, la gemcitabina se administra a una dosis de aproximadamente 500 a 5000 mg/m², incluyendo por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 1000-2000 mg/m² (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente cualquiera de 1000-1200 mg/m², 1200-1400 mg/m², 1400-1600 mg/m², 1600-1800 mg/m² y 1800-2000 mg/m²). En algunas realizaciones, la gemcitabina se administra a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la gemcitabina se administra semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, dos de cada tres semanas, y tres de cada cuatro semanas.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende la administración de: a) aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m² de Abraxane® semanal, b) de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2000 mg/m² de gemcitabina una vez cada cuatro semanas, y c) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra por vía oral, por ejemplo a una dosis diaria de aproximadamente 4-120 mg/kg (por ejemplo 4-40 mg/kg, 40 a 75 mg/kg, o 75-100 mg/kg). La administración de gemcitabina puede ser simultánea con la de la composición de taxano en nanopartículas, o sucesiva con la de la composición de taxano en nanopartículas. Por ejemplo, la administración de la gemcitabina puede ser inmediatamente después o antes de la administración de la composición de taxano en nanopartículas.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende la administración de: a) aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg/kg de Abraxane® semanales (o de aproximadamente 10 a aproximadamente 180 mg/kg una vez cada cuatro días, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg/kg al día, o aproximadamente 30 mg/kg una vez cada tres semanas), y b) aproximadamente 30-100 mg/kg (tal como de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg/kg o de aproximadamente 75 a 100 mg/kg) de un inhibidor de Hedgehog diaria. En algunas realizaciones, el Abraxane® se administra por inyección intravenosa. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 mg/kg de gemcitabina dos veces por semana mediante inyección intraperitoneal. La administración de gemcitabina puede ser simultánea a la de la composición de taxano en nanopartículas, o sucesiva a la de la composición de taxano en nanopartículas. Por ejemplo, la administración de la gemcitabina puede ser inmediatamente después o antes de la administración de la composición de taxano en nanopartículas.

La administración de gemcitabina puede ser simultánea a la del inhibidor de Hedgehog, o sucesiva a la del inhibidor de Hedgehog. Por ejemplo, la administración de la gemcitabina puede ser inmediatamente después o antes de la administración del inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, el método (con o sin gemcitabina) comprende adicionalmente la administración de erlotinib. El erlotinib se administra (por ejemplo, por administración intraperitoneal) a aproximadamente 20-200 mg/kg/día (incluyendo, por aproximadamente uno cualquiera de 50 mg/kg/día, 80 mg/kg/día, 100 mg/kg/día, 120 mg/kg/día, 140 mg/kg/día, 180 mg/kg/día).

En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina) para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), en donde dicho uso comprende la administración simultánea y/o

sucesiva de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de Hedgehog para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), en donde dicho uso comprende la administración simultánea y/o sucesiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones de taxano en nanopartículas que contienen taxano y composiciones que comprenden un inhibidor de Hedgehog para su uso simultáneo, y/o sucesivo para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer).

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que contienen paclitaxel que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de Hedgehog (tal como IPI926). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer de páncreas, que comprende la administración al individuo de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que contienen paclitaxel que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de Hedgehog (tal como IPI926), y c) una cantidad eficaz de gemcitabina.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un individuo que comprende la administración al individuo: de a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe la actividad de Smoothened. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es una ciclopamina o derivado de la misma. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona del grupo que consiste en GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609, y LDE225. En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el método comprende adicionalmente la administración de una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el cáncer que se va a tratar se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células basales, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena aguda, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer biliar, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, y cáncer de ovario y vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma de células basales.

En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxanos y la albúmina y el inhibidor de Hedgehog se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas de taxano que comprenden albúmina y el inhibidor de Hedgehog se administran sucesivamente.

En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano es docetaxel.

En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el diámetro medio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la razón en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es inferior a aproximadamente 1:1 a 9:1. En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre de Cremophor. En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el inhibidor de Hedgehog se administra por vía oral. En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el inhibidor de Hedgehog se administra antes de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se administra después de la administración de la composición de nanopartículas.

Enfermedades proliferativas que se van a tratar en un individuo

Los métodos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que generalmente comprenden la administración de la combinación de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog a un individuo.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es un hombre. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer. En algunas realizaciones, el individuo tiene más de aproximadamente 50 años de edad, tal como más de aproximadamente 55, 60, 65, 70 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo ha sido previamente diagnosticado de diabetes.

El individuo (tal como un ser humano) puede tener una enfermedad avanzada o un menor grado de enfermedad, tal como una baja carga tumoral. En algunas realizaciones, el individuo está en una etapa temprana de una enfermedad

proliferativa (tal como cáncer). En algunas realizaciones, el individuo está en una etapa avanzada de una enfermedad proliferativa (tal como un cáncer avanzado). En algunas realizaciones, el individuo es HER2 positivo. En algunas realizaciones, el individuo es HER2 negativo. En algunas realizaciones, el individuo es SPARC positivo. En algunas realizaciones, el individuo es SPARC negativo. En algunas realizaciones, el individuo tiene una mutación (por ejemplo, en Patched o Smoothened) que conduce a la activación constitutiva de una vía de señalización Hedgehog. En algunas realizaciones, el individuo presenta un aumento de la expresión de una proteína Gli (tal como Gli-1).

En algunas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad que es refractaria al tratamiento con una composición de taxano en nanopartículas sola y/o una combinación de una composición de taxano en nanopartículas con un agente que no sea un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad que es refractaria al tratamiento con un inhibidor de Hedgehog solo y/o una combinación de un inhibidor de Hedgehog con un agente que no sea una composición de nanopartículas de un taxano (tal como una composición no de nanopartículas de taxano, por ejemplo Taxol®). En algunas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad que es refractaria al tratamiento con gemcitabina sola y/o una combinación de gemcitabina y un agente que no sea un inhibidor de Hedgehog o una composición de taxano en nanopartículas.

En algunas realizaciones, el individuo no es sensible (o parcialmente sensible) al tratamiento con una composición de taxano en nanopartículas sola y/o una combinación de una composición de taxano en nanopartículas con un agente que no sea un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, el individuo no es sensible (o parcialmente sensible) al tratamiento de un inhibidor de Hedgehog solo y/o una combinación de un inhibidor de Hedgehog con un agente que no sea una composición de taxano en nanopartículas. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un individuo que tiene una enfermedad que no responde al tratamiento con gemcitabina y/o una combinación de gemcitabina y un agente que no sea un inhibidor de Hedgehog o una composición de nanopartículas de un taxano (tal como una composición no de nanopartículas de taxano, por ejemplo Taxol®).

Los métodos se pueden poner en práctica en un entorno coadyuvante. Los métodos proporcionados en la presente memoria también se pueden poner en práctica en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el individuo ha sido previamente tratado. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido previamente tratado. En algunas realizaciones, el tratamiento es una terapia de primera línea.

Los métodos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas. En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la proliferación celular y/o la migración celular. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar cualquiera de las siguientes enfermedades: reestenosis, estenosis, fibrosis, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de células musculares lisas. La presente invención también proporciona métodos para retrasar el desarrollo de cualquiera de las enfermedades proliferativas descritas en la presente memoria.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un tumor primario. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer metastásico (es decir, cáncer que ha hecho metástasis a partir del tumor primario). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) (y en un aspecto más amplio un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa) en las fases avanzadas.

En algunas realizaciones, la enfermedad es un cáncer de uno cualquiera de los siguientes: carcinoma de células basales, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena aguda, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer biliar, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, y cáncer de ovario y vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en adenocarcinoma ductal de páncreas, adenocarcinoma de colon, y cistadenocarcinoma de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es el adenocarcinoma ductal de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor que está escasamente perfundido y/o mal vascularizado.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer pancreático, incluyendo, por ejemplo adenocarcinoma de páncreas, carcinoma adenoescamoso de páncreas, carcinoma de células escamosas de páncreas, y carcinoma de células gigantes de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas exocrino. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas endocrino (tal como carcinoma de células de los islotes). En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas es cáncer de páncreas metastásico avanzado.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama (que puede ser HER2 positivo o HER2 negativo), incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en fase IV, cáncer de mama localmente avanzado y cáncer de mama metastásico.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP, tal como CPCNP avanzado), cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP, tal como CPCP avanzado), y neoplasias avanzadas con tumores sólidos en el pulmón.

En algunas realizaciones, el cáncer es meduloblastoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, carcinoma de células

basales, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas.

Otros ejemplos de cánceres que se pueden tratar mediante los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adrenocortical, metaplasia mioide angiogénica, cánceres relacionados con el SIDA (p. ej., linfoma relacionado con el SIDA), cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitoma (p. ej., cerebeloso y cerebral), carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares (p. ej., extrahepático), cáncer de vejiga, cáncer de hueso, (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor cerebral (p. ej., glioma, glioma del tronco cerebral, o astrocitoma cerebelar o cerebral (p. ej., astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico (maligno)), glioma maligno, ependimoma, oligodendroglioma, meningioma, craneofaringioma, hemangioblastomas, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la ruta visual e hipotalámico, y glioblastoma), cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumores carcinoides (p. ej., tumor carcinoide gastrointestinal), carcinoma de origen primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorrectal, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de endometrio (p. ej., cáncer de útero), ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de Ewing, cáncer de ojo (p. ej., melanoma intraocular y retinoblastoma), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), tumor de células germinales, (p. ej., extracraneal, extragonadal, de ovario), tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado) (p. ej., carcinoma hepático y hepatoma), cáncer de hipofaringe, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), cáncer de laringe, cáncer de laringe, leucemia, cáncer del labio y la cavidad oral, cáncer oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso de pulmón), neoplasia linfoide (p. ej., linfoma), meduloblastoma, melanoma, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario (p. ej., cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno), cáncer de páncreas, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer del peritoneo, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de la pituitaria, blastoma pleuropulmonar, linfoma, linfoma del sistema nervioso central primario (microglioma), linfangiomatosis pulmonar, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de pelvis renal y uréter (cáncer de células de transición), rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula salival, cáncer de piel (p. ej., no melanoma (p. ej., carcinoma de células escamosas), melanoma y carcinoma de células de Merkel), cáncer de intestino delgado, cáncer de células escamosas, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, esclerosis tuberosa, cáncer de la uretra, cáncer vaginal, cáncer de vulva, tumor de Wilms, y trastorno linfoproliferativo post-trasplante (TLPT), proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales), y el síndrome de Meigs.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido (tal como un tumor sólido avanzado). Tumor sólido incluye, pero no se limita a, sarcomas y carcinomas tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma sinovial uterino, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales (incluyendo, por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma renal de células claras, carcinoma papilar de células renales, carcinoma cromóforo de células renales, carcinoma de conductos colectores de células renales, carcinoma granular de células renales, carcinoma granular mixto de células renales, angiomiolipomas renales, o carcinoma de células renales fusiformes), hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En algunas realizaciones, el neoplasma linfoide (p. ej., linfoma) es un neoplasma de células B. Los ejemplos de neoplasmas de células B incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas de células B precursoras (p. ej., leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras) y neoplasmas de células B periféricas (p. ej., leucemia linfocítica crónica de células B/leucemia prolinfocítica/linfoma de linfocitos pequeños (LNH linfocítico pequeño (SL)), linfoma linfoplasmacitoide/inmuncitoma, linfoma de células del manto, linfoma del centro folicular, linfoma folicular (p. ej., grados citológicos: I (células pequeñas), II (células pequeñas y grandes mezcladas), III (células grandes) y/o subtipo: células de tipo difuso y predominantemente pequeñas), linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado/folicular, LNH de grado intermedio/ folicular, linfoma de células B de la zona marginal (p. ej., extraganglionar (p. ej., MALT de tipo +/- células B monocitoides) y/o Nodal (p. ej., +/- células B monocitoides)), linfoma esplénico de la zona marginal (p. ej., +/- linfocitos vellosos), leucemia de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células del plasma (p. ej., mieloma y mieloma múltiple), linfoma de células B grandes difuso (p. ej., linfoma de células B del mediastino primario (tímico)), LNH difuso de grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de alto grado, LNH inmunoblástico

de tipo Burkitt, de alto grado, LNH linfoblástico de alto grado, LNH de células no escindidas pequeñas de alto grado, LNH enfermedad masiva, linfoma relacionado con el SIDA, y macroglobulinemia de Waldenstrom).

5 En algunas realizaciones, el neoplasma linfoide (p. ej., linfoma) es un neoplasma de célula T y/o supuestas células NK. Los ejemplos de neoplasmas de células T y/o supuestas células NK incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas de células T precursoras (linfoma/leucemia linfoblásticas de células T neoplasmas periféricos de células T y células NK (p. ej., leucemia linfocítica crónica/leucemia prolinfocítica crónica de células T, y leucemia de linfocitos grandes granulares (LLG) (p. ej., de tipo células T y/o de tipo células NK), linfoma cutáneo de células T (p. ej., micosis fungoide/síndrome de Sézary), linfomas de células T primarias no especificadas (p. ej., categorías citológicas (p. ej., células de tamaño medio, células medianas y grandes mezcladas), de células grandes, de células linfoepitelioides, 10 linfoma de células T $\delta\gamma$ hepatoesplénico, y linfoma paniculítico de células T subcutáneo), linfoma de células T angioinmunoblástico (LAIT), linfoma angiocéntrico, linfoma intestinal de células T (p. ej., +/- asociado a enteropatía), linfoma/leucemia de células T adultas (LTA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG) (p. ej., tipos de células CD30+, T y nulas), linfoma anaplásico de células grandes, y de tipo Hodgkin).

15 En algunas realizaciones, el neoplasma linfoide (p. ej., linfoma) es la enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin puede presentar predominio de linfocitos, esclerosis nodular, de celularidad mixta, por agotamiento de linfocitos, y/o rico en linfocitos.

20 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia crónica. Los ejemplos de leucemia crónica incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielocítica crónica I (granulocítica), mielógena crónica, y linfocítica crónica (LLC). En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia aguda. Los ejemplos de leucemia aguda incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (p. ej., mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia).

25 En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor líquido o plasmocitoma. El plasmacitoma incluye, pero no se limita a, mieloma. El mieloma incluye, pero no se limita a, un plasmacitoma extramedular, un mieloma solitario, y un mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el plasmacitoma es el mieloma múltiple.

30 En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple. Los ejemplos de mieloma múltiple incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple de tipo IgG, mieloma múltiple de tipo IgA, mieloma múltiple de tipo IgD, mieloma múltiple de tipo IgE y mieloma múltiple no secretor. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es el mieloma múltiple de tipo IgG. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es el mieloma múltiple de tipo IgA. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple quiescente o indolente. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es mieloma múltiple progresivo. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple puede ser resistente a un fármaco, tal como, pero no limitado a, bortezomib, dexametasona (Dex-), doxorubicina (Dox-), y melfalán (LR).

Inhibidores de Hedgehog

35 Los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de un inhibidor de Hedgehog, es decir, un agente que inhibe una vía de señalización Hedgehog, por ejemplo, que influye en la actividad de uno o más componentes de la vía de señalización Hedgehog, ya sea directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog está presente en una composición de nanopartículas, tales como las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria.

40 En general, la señalización Hedgehog se produce a través de la interacción de la proteína Hedgehog con el receptor de Hedgehog, Patched y el co-receptor Smoothened. Hay al menos dos homólogos de mamífero de Patched, Ptch-1 y Ptch-2, ambos los cuales son 12 proteínas transmembrana que contienen un dominio de detección de esteroides. La unión de Hedgehog y Patched activa Smoothened, una proteína acoplada a G de siete dominios transmembrana, lo que a su vez desencadena una cascada de señalización que da lugar a la regulación de la transcripción por factores de transcripción en dedo de cinc de la familia Gli (Gli-1, Gli-2, y Gli-3).

45 En el contexto del cáncer, la vía de señalización Hedgehog puede ser activada en ausencia de Hedgehog a través de la activación de un componente aguas abajo, p. ej., por la expresión en exceso/activación de Smoothened y/o las mutaciones de pérdida de función en Patched, que dan como resultado la activación constitutiva de la señalización Hedgehog en ausencia de Hedgehog.

50 En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe la vía de señalización Sonic Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe la vía de señalización Indian Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe la vía de señalización Desert Hedgehog. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe dos o más de la vía de señalización Sonic Hedgehog, la vía de señalización Indian Hedgehog, y la vía de señalización Desert Hedgehog.

55 Cada componente de señalización Hedgehog, dependiendo de su función biológica y de los efectos sobre el resultado final de la activación o la expresión de los genes aguas abajo, puede ser clasificado como regulador positivo o negativo. Un regulador positivo es un componente de señalización Hedgehog que afecta positivamente a la transmisión de la señal de Hedgehog, es decir, estimula los eventos biológicos aguas abajo cuando Hedgehog

está presente. Un regulador negativo es un componente de señalización de Hedgehog que afecta a la transmisión de la señal de Hedgehog, es decir, inhibe los eventos biológicos aguas abajo cuando Hedgehog está presente. Los inhibidores de Hedgehog descritos en la presente memoria pueden actuar suprimiendo un regulador positivo de la vía de señalización Hedgehog o activando o mejorando un regulador negativo de la vía de señalización de Hedgehog.

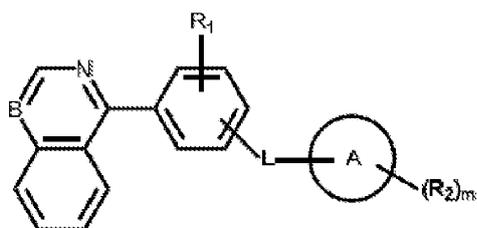
Así, por ejemplo, el inhibidor de Hedgehog puede inhibir la vía de señalización de Hedgehog mediante uno cualquiera o más de los siguientes: 1) bloqueo de la capacidad de Hedgehog para transducir una señal, tal como mediante el bloqueo de un ligando Hedgehog nativo (por ejemplo, Shh, Dhh, Ihh) de unión a un receptor; 2) bloqueo de un receptor de Hedgehog (tal como, Ptc-1, Ptc-2, Smo, etc.) a partir de la transmisión de señales a un componente aguas abajo en la vía de señalización de Hedgehog, 3) bloqueo de la potenciación o estimulación de la actividad de un componente de señalización de Hedgehog regulador positivo, o 4) activación o potenciación de la actividad represiva de un componente de la señalización de Hedgehog regulador negativo.

En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe la interacción entre Hedgehog y su receptor (por ejemplo, Ptc-1 o Ptc-2). En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe la actividad de Smoothened. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog afecta a la actividad de un componente de la ruta de señalización de Hedgehog, incluyendo, por ejemplo Patched (tal como Ptc-1 o Ptc-2), Smoothened, Gli (incluyendo Gli-1, Gli-2, y Gli-3), Bmi-1, Fused, Supresor del Fused, Costal2 (Cos2), HIP1 (proteína de interacción Hedgehog), y Rab23.

En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe el evento de señalización inducido por la activación de Smoothened. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se dirige directamente a Smoothened. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog inhibe uno o más componentes de señalización aguas abajo de Smoothened. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina); y b) una cantidad eficaz de un agente que inhibe la actividad de Smoothened. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende la administración al individuo de: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina); y b) una cantidad eficaz de un agente que se dirige directamente a Smoothened.

Los inhibidores de Hedgehog se han descrito en las Solicitudes de Patente PCT Núms. PCT/US2010/037986 y PCT/US2010/037717, el contenido de cada una de los cuales se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

inhibidores de Hedgehog de la presente invención incluyen compuestos de isoquinolina y quinazolina de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

B es N o CH;

R₁ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, cicloalquilo o un heterociclo;

L es oxígeno, NR₃, NR₃CO, NR₃SO, NR₃SO₂, SO₂NR₃; NR₃CONH, NR₃CSNH, CONR₃, CSNR₃, NR₃CHR₄, NR₃PO o NR₃PO(OH);

El anillo A es arilo, heterociclo, heteroarilo;

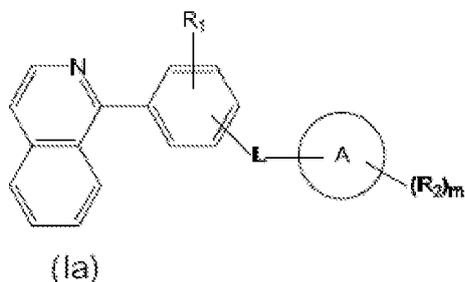
R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida;

o R₂ es un arilo, heterociclo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alcanilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; y

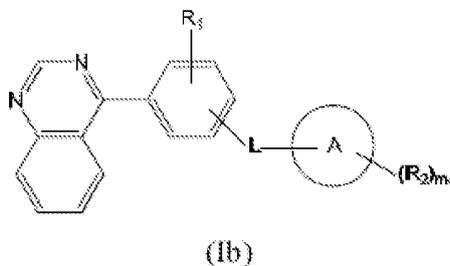
m es 0-4.

En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de isoquinolina de Fórmula (Ia):



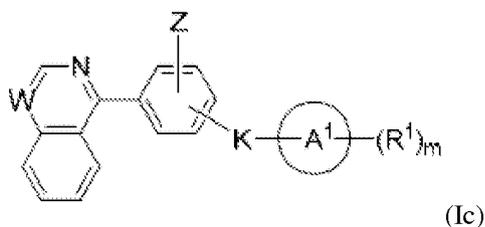
5 o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde L, R₁, R₂, R₃, R₄ y m se definen como para la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de quinazolina de Fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde L, R₁, R₂, R₃, R₄ y m son como se definen para la Fórmula (I).

10 En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de isoquinolina o de quinazolina de la Fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 15 K se selecciona entre NR³C(O), C(O)NR³, NR³S(O₂), S(O₂)NR³ y NR⁴C(O)NR⁵;
A¹ se selecciona entre arilo, heterociclilo y heteroarilo;
R¹ se selecciona entre H, halo, nitro, -OR⁴, alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, y halolaquilo C₁-C₆;
m = 0-4;
R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
- 20 W se selecciona entre CH y N;
Z se selecciona entre H, halo, y C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquiltio, -NR⁴R⁵, -OR⁴Y ciano.

En algunas realizaciones de Fórmula (Ic),

- 25 K se selecciona entre NR³C(O), C(O)NR³, NR³S(O₂), S(O₂)NR³ y NR⁴C(O)NR⁵;
A¹ se selecciona entre fenilo y piridilo;
R¹ se selecciona entre H, halo, nitro, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, y alquilo C₁-C₆;
m = 0-4;
R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

W se selecciona entre CH y N; y
Z se selecciona entre H, halo, y alquilo C₁-C₆.

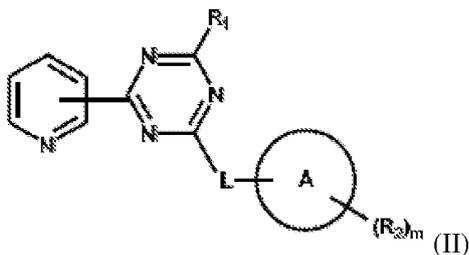
En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos de isoquinolina y quinazolina proporcionados en la Tabla 1. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos de isoquinolina y quinazolina proporcionados en la Tabla 4. La Tabla 4 proporciona compuestos de isoquinolina y quinazolina ilustrativos de inhibidores de Hedgehog.

Tabla 1

Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Compuesto	Estructura
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

inhibidores de Hedgehog de la presente invención incluyen compuestos de triazina de fórmula (II):

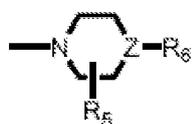


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

L es NR_3CO , NR_3SO_2 , NR_3CONH , NR_3CSNH o NR_3CHR_4 ;

R_1 se selecciona entre:

- (i) amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino;
- (ii) alquiltio, sulfinilo, sulfonilo, sulfamoilo;
- (iii) alquiloxi, alcanoilo, alcoxicarbonilo;
- (iv) hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$;
- (v) arilo, heterocíclico, heteroarilo;
- (vi) trifluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano y
- (vii) grupos de la fórmula (a):



(a)

en donde:

R_5 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, oxo;

Z es CH, cuando R_6 es hidrógeno; o Z- R_6 es O; o Z es N, R_6 representa grupos de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ o heteroarilo, (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo, alcanoil($\text{C}_2\text{-C}_6$)oxi, mono- y di-cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_8$) aminoalquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, (heterociclo de 4 a 7 miembros)alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilo, mono- y di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonamido, y mono- y di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, $-\text{COOH}$ y oxo;

El anillo A es arilo, heterociclo, heteroarilo;

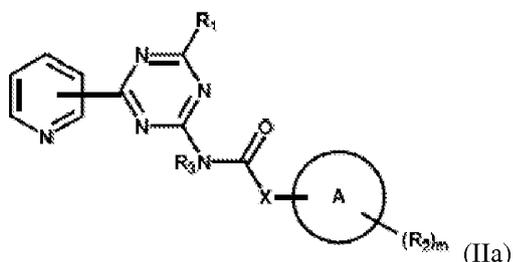
R_2 es hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida;

o R_2 es arilo, heterociclo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido; y

m es 0-4.

En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de triazina de Fórmula (IIa):

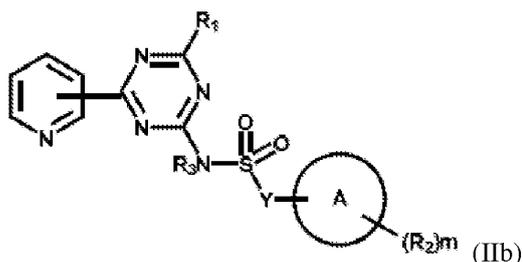


en donde A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y m se definen como para la Fórmula (II), y

X está ausente, O, CR_4R_7 o NR_3 ; y

R_7 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de triazina de Fórmula (IIb):

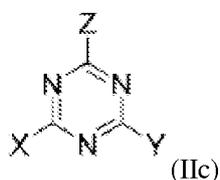


en donde A, R₁, R₂, R₃ y m se definen como para la Fórmula (II), e

Y está ausente o CR₄R₇; y

R₄ y R₇ se definen como para las Fórmulas (II) y (IIa).

5 En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de triazina de Fórmula (IIc):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y se selecciona entre -K-A¹-R¹;

K se selecciona entre NR³C(O) y NR⁴C(O)NR⁵;

10 A¹ se selecciona entre arilo, heteroarilo y heterociclijo;

R¹ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halo, nitro, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, -OR⁴, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;

R³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, y -C(O)-A¹-R¹;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

15 X es piridinilo;

Z se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -NR⁴R⁵ y ciano.

En algunas realizaciones de Fórmula (IIc),

Y es -K-A¹-R¹;

20 K se selecciona entre NR³C(O) y NR⁴C(O)NR⁵;

A¹ se selecciona entre fenilo y furanilo;

R¹ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halo, nitro, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, -OR⁴, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;

R³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, y -C(O)-A¹-R¹;

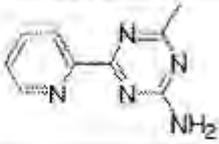
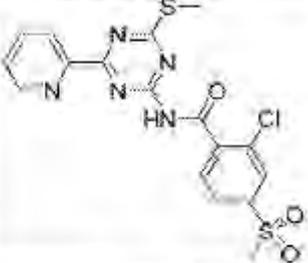
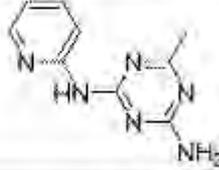
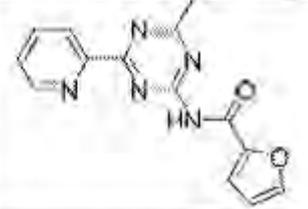
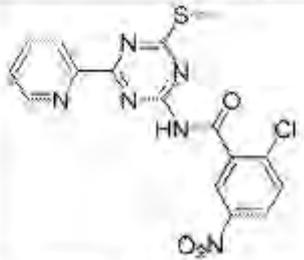
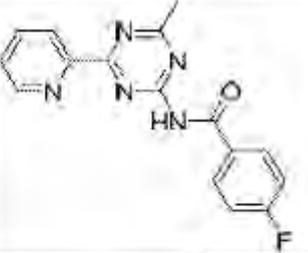
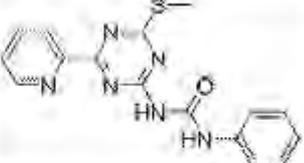
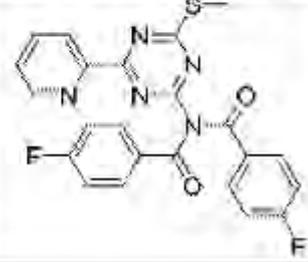
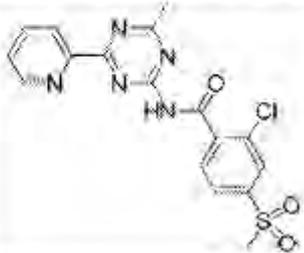
25 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

X es piridinilo;

Z se selecciona entre alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, y -NR⁴R⁵.

30 En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos de triazina proporcionados en la Tabla 2. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos de triazina proporcionados en la Tabla 5. La Tabla 5 proporciona compuestos de tetrazina ilustrativos de inhibidores Hedgehog.

Tabla 2

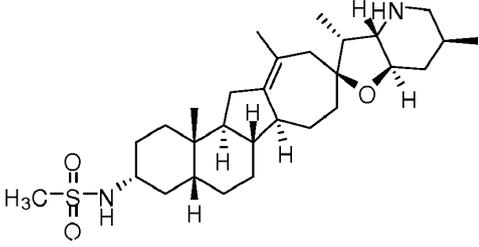
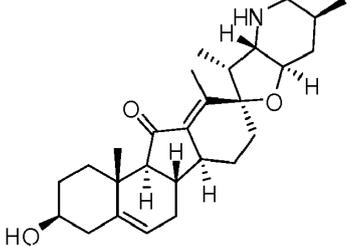
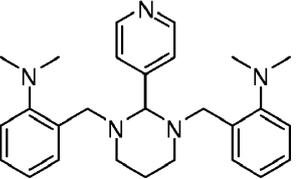
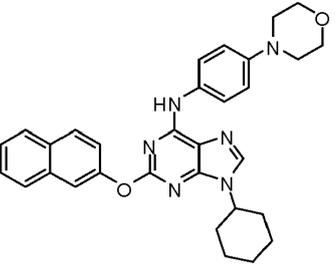
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5			

Otros inhibidores de Hedgehog son conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, compuestos de molécula pequeñas, péptidos pequeños, anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, ARNip, y similares. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es un compuesto de molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es una ciclopamina o un derivado de la misma. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es Jervina, GANT61, pumorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, o derivados de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es cualquiera de los siguientes compuestos: GDC-0449 (disponible de Genentech y/o Curis); XL139, IPI926 (disponible de Infinity Pharmaceuticals), IPI609 (IPI269609) o LDE225. En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se selecciona entre los compuestos proporcionados en la Tabla 3.

5

10

Tabla 3

Compuesto	Nombre	Estructura química
1	GDC-0449	
2	IPI926	
3	Jervina	
4	GANT61	
5	Purmorfamina	
6	SAG	

Compuesto	Nombre	Estructura química
7	SANT-2	
8	Tomatidina	
9	Zerumbona	
10	IPI609 (IPI269609)	
11	XL139	
12	LDE225	

En algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog es NVP-LDE225 (disponible de Novartis) o BMS-833923/XL139 (disponible en Bristol-Myers Squibb y/o Exelixis).

5 Otros inhibidores de Hedgehog son proporcionados por Rubin et al., Nature Reviews Drug Discovery 5, 1026-1033 (2006); Brunton et al., J. Medicinal Chemistry, 51 (5): 1108-1110 (2008); Romer et al., Cancer Research 65: 4975-4978 (2005); Chen et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 99(22): 14071-14076 (2002); Taipale et al., Nature 418: 892-897 (2002); Taipale et al., Nature 406: 1005-1009 (2000); documento WO2009/086416, Patentes de los Estados Unidos Núms. US20080019961, US20050112125; US20050222087; US20050085519; US20040038876; US20040127474; US20040110663 y US20030166543, todos los cuales se incorporan a la presente memoria como referencia en su

totalidad.

Los inhibidores de Hedgehog descritos en la presente memoria pueden ser los propios agentes, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los estereoisómeros, enantiómeros, mezclas racémicas, y similares. Como se discutió anteriormente, en algunas realizaciones, el inhibidor de Hedgehog se proporciona en forma de una nanopartícula, que comprende un inhibidor de Hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina), tal como la composición de nanopartículas descrita en la presente memoria.

La referencia a un agente de la presente invención también se aplica al agente o sus derivados, y en consecuencia la invención contempla e incluye cualquiera de estas realizaciones (agente; agente o uno o varios derivados). Los "derivados" o "análogos" de un agente u otro radical químico incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que son estructuralmente similares al inhibidor o radical de Hedgehog o están en la misma clase química general que el inhibidor o radical de Hedgehog. En algunas realizaciones, el derivado o análogo del inhibidor o radical de Hedgehog conserva propiedades químicas y/o físicas similares (incluyendo, por ejemplo, la funcionalidad) del inhibidor o radical de Hedgehog.

15 **Composiciones de nanopartículas,**

Los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de una composición de taxano en nanopartículas y en algunas realizaciones una composición en nanopartículas de un inhibidor de Hedgehog. Las nanopartículas de fármacos poco solubles en agua (tales como taxano) se han descrito, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868 y 6.537.579 y también en las Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos Núms.2005/0004002 y 2007/0082838. Aunque la descripción proporcionada a continuación es específica para los taxanos, se entiende que la misma se aplica a los inhibidores de Hedgehog descritos en la presente memoria. Por ejemplo, se proporcionan en algunas realizaciones composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consiste esencialmente en) un inhibidor de Hedgehog (tal como uno cualquiera de los inhibidores de Hedgehog descritos en la presente memoria) y una proteína portadora (tal como albúmina). Como se discutió anteriormente, las composiciones en nanopartículas del inhibidor de Hedgehog se pueden utilizar combinadas con una composición en nanopartículas del taxano.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro medio o promedio no mayor de aproximadamente 1.000 nanómetros (nm), por ejemplo no mayor de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros medios o promedio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, los diámetros medios o promedio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, los diámetros medios o promedio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas son filtrables en condiciones estériles.

En algunas realizaciones, las nanopartículas de la composición descrita en la presente memoria tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor de aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas de la composición tienen un diámetro no mayor de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor de aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50% (por ejemplo al menos uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas de la composición están dentro del intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo uno cualquiera de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm, y uno cualquiera de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, de aproximadamente 50 a aproximadamente 120, y de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

El tamaño de partícula se puede determinar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tamaño de las partículas se puede determinar utilizando la espectroscopía de correlación de fotones o la dispersión de luz dinámica. Los aparatos utilizados para medir el tamaño de las partículas submicrométricas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, Malvern Zetasizers, Malvern Autosizers, Coulter N4, y Amtec. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula utilizado en la presente memoria se refiere al promedio Z (por ejemplo, un promedio Z armónico).

En algunas realizaciones, la proteína portadora tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 5% (incluyendo, por ejemplo al menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%) de la proteína portadora en la porción de nanopartículas de la composición está entrecruzada (por ejemplo entrecruzada por medio de uno o más enlaces disulfuro).

En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel), recubierto con una proteína

portadora, tal como albúmina (p. ej., albúmina de suero humana). En algunas realizaciones, la composición comprende taxano que no está en forma de nanopartículas, en donde al menos aproximadamente uno cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% del taxano de la composición están en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el taxano en las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como matriz polimérica).

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (por ejemplo libre) de tensoactivos (tales como Cremophor®, Tween 80, u otros disolventes orgánicos utilizados para la administración de taxanos). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5%, o 1% disolvente orgánico. En algunas realizaciones, la razón en peso de la proteína portadora (tal como albúmina) y el taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la razón en peso de la proteína portadora (tal como albúmina) y el taxano en la composición cae dentro del intervalo de uno cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la razón en peso de la proteína portadora y el taxano en la porción de nanopartículas de la composición es de aproximadamente uno cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, o menos.

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

Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una formulación seca (tal como una composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, opcionalmente soluciones tamponadas de aminoácidos, opcionalmente soluciones tamponadas de proteínas, opcionalmente soluciones tamponadas de azúcares, opcionalmente soluciones tamponadas de vitaminas, opcionalmente soluciones tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos, y similares.

Las proteínas descritas en la presente memoria pueden ser de origen natural, es decir, obtenidas o derivadas de una fuente natural (tal como sangre), o sintetizadas (tal como sintetizadas químicamente o sintetizadas por medio de técnicas de ADN recombinante).

Los ejemplos de las proteínas transportadoras adecuadas incluyen proteínas que normalmente se encuentran en la sangre o el plasma, que incluyen, pero no se limitan a, albúmina, inmunoglobulina incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-glicoproteína ácida, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y similares. En algunas realizaciones, la proteína portadora es una proteína que no se encuentra en sangre, tal como caseína, α -lactoalbúmina, y β -lactoglobulina. Las proteínas portadoras pueden ser tanto de origen natural como preparadas sintéticamente. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como albúmina de suero humana. La albúmina de suero humana (HSA) es una proteína globular altamente soluble de M_r 65K y consta de 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80% de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34), y un único triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de solución de HSA se ha indicado para la prevención y el tratamiento del choque hipovolémico (véase, p. ej., Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) y junto con la transfusión de intercambio en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (véase, p. ej., Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tales como albúmina de suero bovino. El uso de tales albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tales como en veterinaria (incluyendo los animales domésticos y el contexto agrícola).

La albúmina de suero humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófobos (un total de ocho de los ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de taxanos, especialmente compuestos neutros e hidrófobos cargados negativamente (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª edición, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de la HSA, que son bolsillos hidrófobos muy alargados con residuos de lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funcionan como puntos de anclaje para las características de ligandos polares (véase, p. ej., Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry 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), y Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Se ha demostrado que el paclitaxel y el propofol se unen a HSA (véase, p. ej., Paal et al., Eur. J. Biochem., 268 (7), 2187-91 (200a), Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995), y Garrido et al., Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación, 41, 308-12 (1994)). Además, se ha demostrado que el docetaxel se une a las proteínas plasmáticas humanas (véase, p. ej., Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)).

5 La proteína portadora (tal como albúmina) de la composición generalmente sirve como un vehículo para el taxano, es decir, la proteína portadora de la composición hace que el taxano sea más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden una proteína transportadora. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos (o tensioactivos) para solubilizar el taxano, y por lo tanto puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un individuo (tal como un ser humano). De ese modo, en algunas realizaciones, la composición descrita en la presente memoria está sustancialmente libre (por ejemplo libre) de tensioactivos, tales como Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos.

10 La cantidad de proteína portadora de la composición descrita en la presente memoria puede variar dependiendo de los otros componentes de la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una proteína portadora en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la proteína portadora está en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del taxano en un medio acuoso. Para las composiciones que contienen partículas, la cantidad de proteína portadora también depende del tamaño y la densidad de las nanopartículas del taxano.

15 Un taxano está "estabilizado" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (por ejemplo, sin precipitación visible o sedimentación) durante un período prolongado de tiempo, tal como durante al menos aproximadamente cualquiera de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para la administración a un individuo (por ejemplo, un ser humano). La estabilidad de la suspensión es generalmente (pero no necesariamente) evaluada a la temperatura de almacenamiento (tal como la temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25°C) o en condiciones de refrigeración (por ejemplo, 4°C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visibles a simple vista o cuando se observa bajo el microscopio óptico a un aumento de 1000 veces, en el plazo de unos quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de ensayo aceleradas, por ejemplo a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40°C.

20 En algunas realizaciones, la proteína portadora está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa a una cierta concentración. Por ejemplo, la concentración del taxano en la composición es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/mL, incluyendo, por ejemplo cualquiera 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. En algunas realizaciones, la concentración de taxano es de al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/mL, 1,5 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, y 50 mg/mL. En algunas realizaciones, la proteína portadora está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tales como Cremophor), de modo que la composición está libre o sustancialmente libre de agentes tensioactivos (tales como Cremophor).

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

30 En algunas realizaciones, la razón en peso de proteína portadora, p. ej., albúmina, con respecto a taxano en la composición de taxano en nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de taxano se une a, o es transportado por, la célula. Si bien la razón en peso de proteína portadora con respecto a taxano tendrá que ser optimizada para diferentes combinaciones de proteínas portadoras y de taxanos, en general, la razón en peso de proteína portadora, por ejemplo, albúmina, con respecto a taxano (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la razón en peso de proteína portadora con respecto a taxano es de cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos.

35 En algunas realizaciones, la proteína portadora permite que la composición sea administrada a un individuo (por ejemplo, un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la proteína portadora (tal como la albúmina) se encuentra en una cantidad que es eficaz para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un ser humano. El término "reducción de uno o más efectos secundarios de la

administración del taxano" se refiere a la reducción, el alivio, la eliminación, o la anulación de uno o más efectos indeseables causados por el taxano, así como los efectos secundarios causados por los vehículos de suministro (tales como disolventes que hacen que los taxanos sean adecuadas para la inyección) utilizados para suministrar el taxano. Tales efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación, y combinaciones de los mismos. Estos efectos secundarios, sin embargo, son solamente efectos secundarios ilustrativos y otros, o una combinación de los efectos secundarios, asociados con taxanos que pueden ser reducidos.

En algunas realizaciones, la composición comprende Abraxane®. Abraxane® es una formulación de paclitaxel estabilizado por albúmina humana USP, que se puede dispersar en una solución fisiológica inyectable directamente. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado, tal como inyección de cloruro de sodio al 0,9% o inyección de dextrosa al 5%, el Abraxane® forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. El tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la suspensión coloidal es de unos 130 nanómetros. Puesto que la HSA es libremente soluble en agua, el Abraxane® se puede reconstituir en una amplia gama de concentraciones que van de diluido (0,1 mg/mL de paclitaxel) a concentrado (20 mg/mL de paclitaxel), incluyendo por ejemplo de aproximadamente 2 mg/mL a aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL.

Los métodos para elaborar composiciones en nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar nanopartículas que contienen taxanos (tales como paclitaxel) y proteína portadora (tal como albúmina) en condiciones de altas fuerzas de cizallamiento (p. ej., sonicación, homogeneización de alta presión, o similares). Estos métodos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868 y 6.537.579 y también en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Núm. 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 y en la Solicitud PCT WO08/137148.

En pocas palabras, el taxano (tal como paclitaxel) se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución se puede añadir a una solución de albúmina de suero humana. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico puede ser después eliminado por evaporación. La dispersión obtenida se puede liofilizar adicionalmente. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados, y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/alcohol (tal como etanol), por ejemplo con una razón de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1.

Modos de administración

Como se discutió anteriormente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxanos (también referida como "composición de taxano en nanopartículas") y el inhibidor de Hedgehog se pueden administrar simultáneamente (es decir, administración simultánea) y/o secuencialmente (es decir, administración secuencial). El modo de administración de los distintos componentes se discute más adelante con más detalle. El modo de administración discutido en la presente memoria puede ser aplicable por lo tanto a todos los métodos descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog (incluyendo los agentes específicos descritos en la presente memoria) se administran simultáneamente. El término "administración simultánea", según se utiliza en la presente memoria, significa que la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog se administran con una separación de tiempo de no más de aproximadamente 15 minutos, por ejemplo no más de aproximadamente cualquiera de 10, 5, o 1 minutos. Cuando los fármacos se administran simultáneamente, el taxano de las nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog pueden estar contenidos en la misma composición (p. ej., una composición que comprende tanto las nanopartículas como el inhibidor de Hedgehog) o en composiciones separadas (p. ej., las nanopartículas están contenidas en una composición y el inhibidor de Hedgehog está contenido en otra composición).

En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog se administran secuencialmente. El término "administración secuencial" según se utiliza en la presente memoria significa que el taxano de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog se administran con una separación de tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, por ejemplo más de alrededor de cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 minutos o más. O bien la composición de taxano en nanopartículas o bien el inhibidor de Hedgehog se pueden administrarse primero. La composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidos en los mismos paquetes o en diferentes paquetes.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog son concurrentes, es decir, el período de administración de la composición de taxano en nanopartículas y el de inhibidor de Hedgehog se solapan entre sí. En algunas realizaciones, la administración de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog no es concurrente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de taxano en nanopartículas se termina antes de administrar el inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de Hedgehog se termina antes de que se

administre la composición en nanopartículas de taxano. El período de tiempo entre estas dos administraciones no concurrentes puede variar de aproximadamente dos a ocho semanas, tal como aproximadamente cuatro semanas.

La frecuencia de dosificación de la composición de taxano en nanopartículas que contiene el fármaco y el inhibidor de Hedgehog puede ser ajustada en el curso del tratamiento, basándose en el juicio del médico a cargo. Cuando se administran por separado, la composición de taxano en nanopartículas que contiene el fármaco y el inhibidor de Hedgehog pueden ser administrados en diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición de taxano en nanopartículas que contiene el fármaco se puede administrar semanalmente, mientras que un inhibidor de Hedgehog se puede administrar con más o menos frecuencia. En algunas realizaciones, se puede utilizar una formulación de liberación continua sostenida de la nanopartícula que contiene taxano y/o el inhibidor de Hedgehog. Se conocen en la técnica diversas formulaciones y dispositivos para conseguir la liberación sostenida.

La composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog se pueden administrar usando la misma vía de administración o diferentes vías de administración. En algunas realizaciones (tanto para la administración simultánea como secuencial), el taxano de la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog se administran a una razón predeterminada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la razón en peso del taxano en la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog es de aproximadamente 1 a 1. En algunas realizaciones, la razón en peso puede ser de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1 y entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 y de 100 a aproximadamente 1. En algunas realizaciones, la razón en peso del taxano en la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog es menor de aproximadamente cualquiera de 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, y 1:1. En algunas realizaciones, la razón en peso del taxano en la composición de taxano en nanopartículas y el inhibidor de Hedgehog es mayor de aproximadamente cualquiera de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Se contemplan otras razones.

Las dosis requeridas para el taxano y/o el inhibidor de Hedgehog pueden ser (pero no necesariamente) más bajas de lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra solo. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se administra una cantidad subterapéutica del taxano en la composición de taxano de nanopartículas y/o el inhibidor de Hedgehog. "Cantidad subterapéutica" o "nivel subterapéutico" se refieren a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir, menor que la cantidad normalmente utilizada cuando el taxano de la composición de nanopartículas taxano y/o el inhibidor de Hedgehog se administran solos. La reducción se puede reflejar en términos de la cantidad administrada en una administración determinada y/o la cantidad administrada durante un período de tiempo determinado (frecuencia reducida).

En algunas realizaciones, se administra suficiente inhibidor de Hedgehog con el fin de permitir una reducción de la dosis normal de taxano en la composición de taxano en nanopartículas requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30 %, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más. En algunas realizaciones, se administra suficiente taxano en la composición de taxano en nanopartículas con el fin de permitir una reducción de la dosis normal del inhibidor de Hedgehog requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30 %, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más.

En algunas realizaciones, la dosis tanto de taxano en la composición de taxano en nanopartículas como de inhibidor de Hedgehog se reduce en comparación con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando se administra solo. En algunas realizaciones, tanto el taxano de la composición de taxano en nanopartículas como el inhibidor de Hedgehog se administran a un nivel subterapéutico, es decir, reducido. En algunas realizaciones, la dosis de la composición en nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de Hedgehog es sustancialmente menor que la dosis máxima tóxica establecida (DMT) del agente correspondiente cuando se administra solo. Por ejemplo, la dosis de la composición de taxano en nanopartículas y/o el inhibidor de Hedgehog es menor de aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% de la DMT del agente correspondiente cuando se administra solo.

En algunas realizaciones, la dosis de taxano y/o la dosis de inhibidor de Hedgehog es más alta de lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra solo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis de la composición en nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de Hedgehog es sustancialmente mayor que la dosis máxima tóxica establecida (DMT) del agente correspondiente cuando se administra solo. Por ejemplo, la dosis de la composición de taxano en nanopartículas y/o el inhibidor de Hedgehog es mayor de aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% de la DMT del agente correspondiente cuando se administra solo.

En algunas realizaciones, la cantidad de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a

aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de taxano (p. ej., paclitaxel) o derivado del mismo en la cantidad eficaz de la composición (p. ej., una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, la concentración de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición se diluye (aproximadamente 0,1 mg/mL) o se concentra (aproximadamente 100 mg/mL), incluyendo, por ejemplo cualquiera 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, de aproximadamente 5 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración del taxano (p. ej., paclitaxel) es al menos aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/mL, 1,3 mg/mL, 1,5 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, o 50 mg/mL.

Las cantidades eficaces ilustrativas de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición de taxano en nanopartículas incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1.000 mg/m², o 1.080 mg/m² de taxano (p. ej., paclitaxel). En diversas realizaciones, la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m², o 30 mg/m² de taxano (p. ej., paclitaxel). En algunas realizaciones, la cantidad de taxano (p. ej., paclitaxel) por administración es menor de aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m², o 1 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², de alrededor de 225 a alrededor de 250 mg/m², de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m², o de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². Preferiblemente, la cantidad eficaz de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición es de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m², por ejemplo de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 120 mg/m², aproximadamente 130 mg/m², o aproximadamente 140 mg/m².

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad eficaz de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición incluye al menos aproximadamente cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, o 20 mg/kg. En diversas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg, o 1 mg/kg de taxano (p. ej., paclitaxel).

Las frecuencias de dosificación ilustrativas para la composición de taxano en nanopartículas (y como se indica a continuación para el inhibidor de Hedgehog) incluyen, pero no se limitan a, semanal sin descanso; semanal, tres de cada cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanal, dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x o (es decir, diariamente) por semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores de aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son mayores de aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay una interrupción en el programa de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana.

La administración de la composición de taxano en nanopartículas (y el inhibidor de Hedgehog) se puede ampliar durante un período prolongado de tiempo, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, o 84 meses. En algunas realizaciones, el taxano (p. ej., paclitaxel) se administra durante un período de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis de taxano (p. ej., paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 75 mg/m², tal como de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m² o de aproximadamente 25 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m².

En algunas realizaciones, la dosis de taxano (p. ej., paclitaxel) en una composición de taxano en nanopartículas puede estar en el intervalo de 5 a 400 mg/m² cuando se administra en un programa de 3 semanas, o 5-250 mg/m² cuando se administra en un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de taxano (p. ej., paclitaxel) es de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m² (p. ej., aproximadamente 260 mg/m²).

5 Otros programas de dosificación ilustrativos para la administración de la composición de taxano en nanopartículas (p. ej., composición de taxano en nanopartículas con paclitaxel/albúmina) incluyen, pero no se limitan a, 100 mg/m², semanalmente, sin descanso; 75 mg/m² semanalmente, 3 de cada cuatro semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 2 de cada 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sin descanso; 175 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m², cada tres semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sin descanso; 20-150 mg/m² dos veces a la semana; y 150-250 mg/m² dos veces a la semana. La frecuencia de dosificación de la composición se puede ajustar en el curso del tratamiento basándose en el juicio del médico a cargo.

15 En algunas realizaciones, el individuo se trata durante al menos aproximadamente cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez ciclos de tratamiento. Las composiciones descritas en la presente memoria permiten la infusión de la composición a un individuo durante un tiempo de infusión que es más corto de aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición se administra a lo largo de un período de infusión de menos de aproximadamente cualquiera de las 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, o 10 minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra a lo largo de un período de infusión de unos 30 minutos.

25 Otra dosis ilustrativa de taxano (paclitaxel en algunas realizaciones) en la composición de taxano en nanopartículas incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente cualquiera de 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m² y 300 mg/m². Por ejemplo, la dosis de paclitaxel en una composición de taxano en nanopartículas puede estar en el intervalo de 100 a 400 mg/m² cuando se administra en un programa de 3 semanas, o 50-250 mg/m² cuando se administra en un programa semanal.

30 Otros programas de dosificación ilustrativos para la administración de la composición de taxano en nanopartículas (tal como una composición de taxano en nanopartículas con paclitaxel/albúmina, por ejemplo Abraxane®) incluyen, pero no se limitan a, 100 mg/m², semanalmente, sin descanso; 75 mg/m² semanalmente, 3 de cada cuatro semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 2 de cada 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sin descanso; 175 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m², cada tres semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sin descanso. Además, el taxano (solo o en terapia combinada) se puede administrar siguiendo un régimen de dosificación metronómico descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas (por ejemplo Abraxane®) se administra semanalmente a una dosis de aproximadamente 10 a 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 10 a 40 mg/kg, 40 a 60 mg/kg, 60 a 80 mg/kg, 80 a 100 mg/kg, 100 a 120 mg/kg, 120 a 140 mg/kg, 140 a 160 mg/kg, 160 a 180 mg/kg, y 180-200 mg/kg) por administración. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas (por ejemplo Abraxane®) se administra una vez cada cuatro días a una dosis de aproximadamente 10 a 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 10 a 40 mg/kg, 40 a 60 mg/kg, 60 a 80 mg/kg, 80 a 100 mg/kg, 100 a 120 mg/kg, 120 a 140 mg/kg, 140 a 160 mg/kg, 160 a 180 mg/kg, y 180 a 200 mg/kg) por administración. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas (por ejemplo Abraxane®) se administra diariamente (por ejemplo, durante cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 días) a una dosis de aproximadamente 10-30 mg/kg por administración. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas (por ejemplo Abraxane®) se administra semanalmente a una dosis de aproximadamente 50 a 150 mg/m² (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 50-100 mg/m² y 100 a 150 mg/m²) por administración. En algunas realizaciones, la composición de taxano en nanopartículas (por ejemplo Abraxane®) se administra una vez cada tres semanas a una dosis de aproximadamente 50 a 300 mg/m² (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 50 a 100 mg/m², 100 a 150 mg/m², 150 a 200 mg/m², 200 a 250 mg/m² y 250 a 300 mg/m²) por administración.

55 La frecuencia de dosificación del inhibidor de Hedgehog puede ser la misma o diferente de la de la composición de taxano en nanopartículas. Por ejemplo, el inhibidor de Hedgehog se puede administrar diariamente, 6 veces a la semana, 5 veces a la semana, 4 veces a la semana, 3 veces a la semana, dos veces a la semana, o semanalmente. Las cantidades ilustrativas del inhibidor de Hedgehog incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de

aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, el inhibidor de Hedgehog puede ser administrado en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra una ciclopamina (por ejemplo, mediante administración oral) a aproximadamente cualquiera de 1 a 20 mg/kg, 20 a 40 mg/kg, 40 a 60 mg/kg, 60 a 80 mg/kg, 80-100 mg/kg, 100 a 120 mg, al día.

La composición de taxano en nanopartículas (y el inhibidor de Hedgehog) que se describen en la presente memoria se pueden administrar a un individuo (tal como un ser humano) a través de diversas rutas, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, por inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. En algunas realizaciones, se puede utilizar la formulación de liberación continua sostenida de la composición. En una variación de la invención, las nanopartículas (tales como las nanopartículas de albúmina) de los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta aceptable incluyendo, pero no limitada a, oralmente, intramuscularmente, transdérmicamente, intravenosamente, a través de un inhalador u otros sistemas de suministro transmitidas por el aire y similares.

Se puede utilizar una combinación de las configuraciones de administración descritas en la presente memoria. Los métodos de la terapia combinada descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo solos o junto con otra terapia, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica, y similares. Además, una persona que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad proliferativa puede recibir tratamientos para inhibir o y/o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

Como entenderán los expertos ordinarios en la técnica, las dosis apropiadas de los inhibidores de Hedgehog serán aproximadamente las ya empleadas en terapias clínicas en donde el inhibidor de Hedgehog se administra solo o combinado con inhibidores de Hedgehog. La variación en la dosificación probablemente se producirá en función de la afección que está siendo tratada. Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, los inhibidores de Hedgehog pueden ser administrados a un nivel reducido.

Otros componentes de las composiciones de nanopartículas

Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes, o estabilizadores. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad al aumentar el potencial zeta negativo de nanopartículas, se pueden añadir ciertos componentes de carga negativa. Tales componentes de carga negativa incluyen, pero no se limitan a sales biliares de ácidos biliares que consiste en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos que incluyen fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas:

palmitoileoilfosfatidilcolina, palmitoillinoleoilfosfatidilcolina,

estearoileoilfosfatidilcolina, estearoillinoleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoil-fosfatidilcolina, y dipalmitoileoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, por ejemplo, colesterilsulfato de sodio y similares.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un mamífero, por ejemplo, en el contexto veterinario, animales domésticos y animales agrícolas. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (véanse, p. ej., las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ilustrativos y no son en modo alguno limitantes. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o jugo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de los comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de grageas pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y

similares que contienen, además del ingrediente activo, excipientes tales como los conocidos en la técnica.

Los ejemplos de los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio, y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables acuosas y no acuosas, isotónicas estériles, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación compatible con la sangre del receptor previsto, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitarias o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado (secado por congelación) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

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

Composiciones y kits

En la presente memoria se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como, cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon) que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), en donde la composición se usa junto con un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon) que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (como Abraxane®), en donde la composición se utiliza junto con un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon) que comprende un inhibidor de Hedgehog, en donde el inhibidor de Hedgehog se utiliza junto con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como una albúmina), por ejemplo una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®). También se proporcionan en la presente memoria composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon) que comprende (a) nanopartículas que comprende un taxano y una proteína portadora (tal como una albúmina), y (b) un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon) que comprende (a) nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y (b) un inhibidor de Hedgehog.

En algunas realizaciones, se proporciona el uso de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon), en donde la nanopartícula se utiliza junto con un inhibidor de Hedgehog. En algunas realizaciones, se proporciona el uso de un inhibidor de Hedgehog para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon), en el donde el inhibidor de Hedgehog se utiliza combinado con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como una albúmina), por ejemplo una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®). También se proporcionan en la presente memoria son los usos de una composición que comprende 1) nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como una albúmina) y 2) un inhibidor de Hedgehog para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas o cáncer de colon).

La invención también proporciona kits para su uso en los presentes métodos y/o kits que comprenden una composición descrita en la presente memoria. Los kits de la invención incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen taxanos (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) y/o un agente que inhibe la vía de señalización de Hedgehog y en algunas realizaciones, comprenden adicionalmente instrucciones para el uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. El kit puede comprender adicionalmente una descripción de la selección de un individuo o tratamiento adecuados. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son típicamente instrucciones

escritas en una etiqueta o prospecto (p. ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables instrucciones legibles por máquina (p. ej., instrucciones realizadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

5 En algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un agente que inhibe la vía de señalización de Hedgehog y c) las instrucciones para la administración de las nanopartículas y la inhibidores de Hedgehog de forma simultánea y/o secuencial, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer). En algunas realizaciones, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel, y ortataxel. En algunas realizaciones, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un agente que inhibe la vía de señalización de Hedgehog, y c) las instrucciones para la administración de las nanopartículas y los inhibidores de Hedgehog de forma simultánea y/o secuencial, para el tratamiento eficaz de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer).

15 En algunas realizaciones, el kit comprende además una cantidad eficaz de un agente terapéutico adicional, tal como gemcitabina. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un agente que inhibe la vía de señalización de Hedgehog, c) una cantidad eficaz de gemcitabina, y d) instrucciones para la administración de las nanopartículas, los inhibidores de la Hedgehog, y la gemcitabina para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas). En algunas realizaciones, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel, y ortataxel. En algunas realizaciones, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de un agente que inhibe la vía de señalización de Hedgehog, c) una cantidad eficaz de gemcitabina, y d) instrucciones para la administración de las nanopartículas, los inhibidores de Hedgehog, y la gemcitabina para el tratamiento eficaz de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer de páncreas).

Las nanopartículas y los inhibidores de Hedgehog pueden estar presentes en recipientes separados o en un único recipiente. Se entiende que el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones en las que una composición comprende nanopartículas y una composición comprende un inhibidor de Hedgehog.

30 Los kits de la invención están en un embalaje adecuado. Los embalajes adecuados incluyen, pero no se limitan a, viales, botellas, jarras, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa.

Las instrucciones relativas al uso de las composiciones de taxanos en nanopartículas generalmente incluyen información sobre la dosificación, el programa de dosificación y la vía de administración para el tratamiento deseado. Los recipientes pueden ser de dosis unitarias, embalajes a granel (p. ej., paquetes de múltiples dosis) o dosis sub-unitarias. Por ejemplo, se pueden proporcionar kits que contienen las dosis suficientes del taxano (tal como taxano) como se describe en la presente memoria para proporcionar un tratamiento eficaz de un individuo durante un período prolongado, tales como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias del taxano y composiciones farmacéuticas e instrucciones para su uso y embalados en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacia, por ejemplo, farmacias de los hospitales y farmacias con experiencia en la preparación de fórmulas magistrales.

45 Los expertos en la técnica reconocerán que son posibles varias realizaciones dentro del alcance y el espíritu de esta invención. La invención se describirá ahora con mayor detalle por medio de referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero, por supuesto, no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Tratamiento del cáncer de páncreas con Abraxane® y un inhibidor de la vía de Hedgehog

Este ejemplo describe el tratamiento del cáncer de páncreas utilizando Abraxane combinado con un inhibidor de la vía de Hedgehog (compuesto X) y opcionalmente con gemcitabina sometido a ensayo en ratones KPC (para los ratones KPC, véase S. R. Hingorani et al., Cancer Cell 7, 469 (2005)). Los ratones KPC expresan condicionalmente los alelos Kras y p53 mutantes endógenos en las células pancreáticas y desarrollan tumores pancreáticos cuyas características fisiopatológicas y moleculares se parecen a las del adenocarcinoma ductal pancreático humano (PDA).

55 El inhibidor de la vía de Hedgehog (compuesto X) se disuelve en una solución acuosa al 5% de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD) a una concentración de 5 mg/mL, con sonicación y agitación con vórtice, y luego se esteriliza por filtración. La solución se almacena a 4°C durante un máximo de una semana. El compuesto X se administra diariamente por medio de sonda oral a la dosis indicada. El polvo de gemcitabina se vuelve a suspender en solución salina normal estéril a 5 mg/mL. La gemcitabina se administra por inyección intraperitoneal dos veces por semana a

la dosis indicada. El Abraxane® se prepara como una suspensión de 5 mg/mL y se administra por vía intravenosa a la dosis indicada.

Los ratones se dividen en cinco grupos de tratamiento, como sigue: 1) vehículo; 2) Abr-Abraxane (10 a 200 mg/kg por semana, 10 a 180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10 a 30 mg/kg al día, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas); 3) X/gem - 40 mg/kg de compuesto X + 100 mg/kg de gemcitabina; 4) X/Abr - 40 mg/kg de compuesto X + Abraxane (10 a 200 mg/kg por semana, 10 a 180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10 a 30 mg/kg al día, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas); 5) X/Abr/gem - 40 mg/kg de compuesto X + 100 mg/kg de gemcitabina + Abraxane (10 a 200 mg/kg por semana, 10 a 180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10 a 30 mg/kg al día, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas).

Los efectos sobre la histopatología del tumor y la perfusión se investigan después de 8 a 12 días de tratamiento por ultrasonidos de alta resolución, contraste de ultrasonido, MRI, y resonancia magnética nuclear con flúor¹⁹. Además, las muestras de tejidos se recogen en diversos momentos específicos, se congelan rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C. Las muestras de tejido se analizan mediante LC/MS, inmunofluorescencia, análisis de proliferación de fosfo-histonas H3 (PH3), y análisis de apoptosis con caspasa 3 (CC3) escindida. Se miden la densidad vascular media y la distancia vascular-tumor de las muestras de tejido. También se lleva a cabo un estudio de supervivencia, durante el cual se miden el crecimiento del tumor y el volumen del tumor por medio de ultrasonidos dos veces por semana hasta que se cumplen los criterios de valoración. Los criterios de valoración incluyen el desarrollo de ascitis abdominal, caquexia severa, pérdida significativa de peso que excede el 20% del peso inicial, o debilidad extrema o inactividad.

20 **Ejemplo 2. Tratamiento del cáncer de páncreas con Abraxane® y gemcitabina**

Se realizan xenoinjertos de tumores de páncreas resistentes a gemcitabina humanos resecados quirúrgicamente en ratones carentes de sistema inmunitario, generando así una plataforma in vivo para evaluar histología y los niveles de fármaco que se asemejan estrechamente a la biología del cáncer de páncreas humano.

Se resuspende polvo de gemcitabina en solución salina normal estéril a 5 mg/mL. La gemcitabina se administra por inyección intraperitoneal dos veces por semana a la dosis indicada. El Abraxane® se prepara como una suspensión de 5 mg/mL y se administra a la dosis indicada.

Los ratones se dividen en cuatro grupos de tratamiento, como sigue: 1) vehículo - 20 µl/g de NaCl al 0,85% + 8 µl/g de HPBCD al 5%; 2) gem - 100 mg/kg de gemcitabina + 8 µl/g de HPBCD al 5%; 3) Abr - Abraxane (10 a 200 mg/kg por semana, 10 a 180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10 a 30 mg/kg al día, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas) + 20 µl/g de NaCl al 0,85%; 4) Abr/gem - 100 mg/kg de gemcitabina + Abraxane (10 a 200 mg/kg por semana, 10 a 180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10 a 30 mg/kg al día, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas).

Los efectos sobre la histopatología del tumor y la perfusión se investigan después de 8 a 12 días de tratamiento por ultrasonidos de alta resolución, contraste de ultrasonido, MRI, y resonancia magnética nuclear con flúor¹⁹. Además, las muestras de tejido se recogen y se analizan por medio de LC/MS para determinar los niveles de Abraxane® y/o gemcitabina en los tumores.

El Abraxane® penetra en el tumor, causando el colapso del estroma y el aumento de vasculatura CD31+, incrementando de ese modo la densidad de microvasos en el tumor. Además, el Abraxane® y la gemcitabina muestran sinergia, en donde el tratamiento con Abraxane® aumenta la concentración de gemcitabina en el tumor, permitiendo de esta manera un tratamiento más eficaz por gemcitabina en tumores de otro modo resistentes a gemcitabina.

40 **Ejemplo 3. Tratamiento de modelos de xenoinjerto de páncreas con la combinación de IPI-926 y Abraxane®.**

IPI-926 es un inhibidor potente y selectivo de Smoothened ("Smo"). Los efectos de la combinación de IPI-926 con Abraxane® (también descrito como "nab-paclitaxel" en la presente memoria) fueron estudiados en modelos de xenoinjerto de cáncer de páncreas.

Las habilidades de IPI-926 para regular las expresiones de Gli1 se examinaron en modelos de xenoinjerto de cáncer de páncreas de L3.6p1 y ASPC-1. Se implantaron las líneas celulares pancreáticas humanas L3.6p1 y ASPC-1 por vía subcutánea en ratones. IPI-926 se administró por vía oral a 40 mg/kg y los tumores se recogieron 24 horas más tarde. El análisis Q-RT-PCR mostró la inhibición de la expresión de ARNm de Gli1 murino con el tratamiento de IPI-926 (p <0,005, prueba t de Student). Véase la Figura 1. Se detectó la expresión del ligando Hh humano y los niveles de ARNm de Gli1 humano no fueron modulados con el tratamiento (datos no mostrados). Los datos muestran que la señalización de Hedgehog (Hh) se puede producir de una manera paracrina en modelos de xenoinjerto de páncreas, donde las células tumorales humanas proporcionan el ligando Hedgehog y activan Gli1 murino en las células del estroma. El tratamiento con IPI-926 inhibió la expresión de Gli1 murino en las células del estroma.

Se examinaron los efectos de IPI-926 sobre la perfusión del tumor en el modelo de xenoinjerto de cáncer de páncreas L3.6pl. La línea de células tumorales L3.6pl se inyectó por vía subcutánea y se inició el tratamiento con IPI-926. Se administraron IPI-926 o vehículo por vía oral a 40 mg/kg durante siete días consecutivos. Los ratones fueron

5 sometidos a análisis de imágenes por ultrasonidos utilizando la potenciación de contraste - perfusión (microburbujas) durante el procedimiento de formación de imágenes. Las imágenes de los animales tratados con IPI-926 a través de ultrasonido mostraron más agente de contraste en los tumores que los animales tratados con vehículo. El tiempo para alcanzar el contraste máximo se midió y se registró una disminución en los animales tratados con IPI-926 en comparación con los animales tratados con vehículo. La siguiente tabla muestra el tiempo para alcanzar los resultados máximos con el tratamiento de vehículo o IPI-926.

Ratón Núm.	Tratamiento	* Tiempo hasta el máximo o los máximos
C1M1	Control	16
C1M2	Control	13
C1M3	Control	8
C1M4	Control	7
C2M1	IPI-926	3
C2M2	IPI-926	4
C2M3	IPI-926	6
C2M4	IPI-926	6

10 Por término medio, el tiempo máximo para que los niveles de agente de contraste disminuyó de 11,0 segundos a 4,75 segundos en los animales tratados con vehículo frente a IPI-926, respectivamente, ($p = 0,0321$). Los datos muestran por tanto que la inhibición de la vía de Hedgehog en el estroma del tumor con IPI-926 dio lugar a aumento de la perfusión del tumor en el modelo de xenoinjerto de cáncer de páncreas subcutáneo L3.6pl.

15 Se examinaron los efectos de IPI-926 combinado con Abraxane® sobre el crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de páncreas L3.6pl. La línea celular pancreática humana L3.6pl se implantó por vía subcutánea en los ratones y el tratamiento se inició el Día 10 después del implante. Se administró IPI-926 por vía oral a 40 mg/kg cada dos días ("QOD") y se administró Abraxane® *i.v.* a 20 mg/kg una vez a la semana (QW1). El día 26, en comparación con el control con vehículo, el grupo al que sólo se había administrado Abraxane® mostró 61% de inhibición del crecimiento del tumor, mientras que la combinación de IPI-926 y Abraxane® dio como resultado una inhibición del crecimiento tumoral de 83% ($p = 0,0048$). Véase La Figura 2A. Se registraron los ratones que se mantenían en tratamiento y el tiempo para llegar a 1000 mm³. Una vez que los tumores alcanzaron 1.000 mm³, los ratones fueron retirados del estudio. La figura 2B muestra el porcentaje de ratones restantes en el estudio como una función de días post-implante. Como se muestra en la Figura 2B, el grupo con tratamiento combinado mostró un aumento en el % de la mediana de los ratones en el estudio (día 54), frente al Abraxane® solo (día 35) ($p < 0,001$), mientras que IPI-926 no tuvo ningún efecto como agente único. Así, los datos demuestran que el tratamiento con IPI-926 combinado con Abraxane® dio como resultado un aumento de la inhibición del crecimiento tumoral, y los efectos de los dos fármacos son sinérgicos.

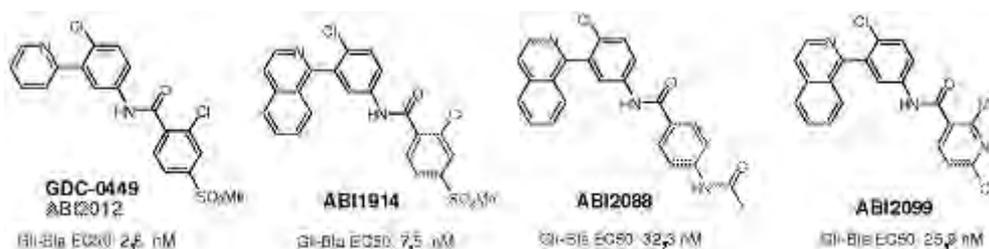
25 También se estudiaron los efectos de IPI-926 sobre el nivel del paclitaxel en los tumores L3.6pl y los efectos sobre el ciclo celular. En el día 27, 24 horas después de la última dosis de IPI-926 y Abraxane®, se recogieron los tumores para el análisis farmacocinético y la inmunotinción de histona H3 fosforilada ("PH3"). Como se muestra en la Figura 3A, el tratamiento combinado de IPI-926 y Abraxane® dio como resultado niveles de paclitaxel 28% mayores en los tumores en comparación con los tumores tratados con Abraxane® solo ($p < 0,001$). Los análisis cuantitativos de sección completa de PH3 revelaron un aumento del 33% de las células tumorales que se acumula en la fase tardía G₂/M en el grupo con tratamiento combinado en comparación con el grupo al que se había administrado solamente Abraxane® ($p = 0,0014$). Véanse las figuras 3B y 3C. Por lo tanto, la combinación de IPI-926 y Abraxane® aumentó los niveles tumorales de paclitaxel y aumentó la acumulación de células tumorales en fase G₂/M tardía. Estos datos, junto con los datos sobre el aumento de la perfusión tumoral mediante IPI-926 demuestran que IPI-926 mejoraba el suministro de fármacos al tumor en un modelo de tumor de páncreas subcutáneo.

Los efectos de la combinación de IPI-926 y Abraxane® también se estudiaron en el modelo de tumor pancreático humano ASPC-1. La línea celular pancreática humana ASPC-1 se implantó por vía subcutánea y el tratamiento se inició el día 20 después del implante. Se administró IPI-926 por vía oral a 40 mg/kg QOD y se dosificó Abraxane®

i.v. a 20 mg/kg QW1. La dosis *i.v.* final de Abraxane® se administró en el día 34 y la dosis final de IPI-926 se administró en el día 41. Se controló el crecimiento después de que se hubiera detenido el tratamiento. La Figura 4 muestra que la combinación de IPI-926 y Abraxane® da como resultado un aumento de la inhibición del crecimiento del tumor y el retraso del crecimiento del tumor en ratones portadores de tumor ASPC-1. El día 41, en comparación con el control con vehículo, tanto IPI-926 como Abraxane® mostraron actividad como agente único que daba como resultado una inhibición del crecimiento del tumor de 38% y 34%, respectivamente. La combinación de IPI-926 y Abraxane® dio como resultado una inhibición del crecimiento tumoral de 77% ($p = 0,0048$). Véase la Figura 4.

Ejemplo 4. Tratamiento del cáncer de colon con la combinación de Abraxane® y diversos inhibidores de Hedgehog.

A continuación se muestran las estructuras de varios inhibidores de Hedgehog ("Hh"), a saber, GDC-0449 (también conocido como ABI2012), ABI1914, ABI2088, y ABI2099. Se estudiaron los efectos de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 en un análisis basado en células Gli-Bla y los valores de la CE50 se muestran a continuación. La CE50 es un índice de respuesta.



Se estudiaron las actividades de diversos inhibidores de Hedgehog (ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI1915) sobre la inhibición de quinasa. La siguiente tabla muestra el % de inhibición de la quinasa cuando las células se trataron con 1 μM de cada compuesto. Ninguno de los compuestos sometidos a ensayo mostró una inhibición significativa de quinasa. Los inhibidores de Hedgehog por lo tanto no inhiben la actividad de la quinasa. Los compuestos fueron estables en los microsomas.

	ABI1914	ABI1915	ABI2008	ABI2012
Ab1(h)	-18	-21	6	13
Aurora-A(h)	1	5	9	7
cKit (h)	-4	1	7	-4
cSRC (h)	3	0	15	-1
EGFR (h)	-3	3	6	-9
EphB4(h)	-12	-11	-7	-33
Flt3(h)	-14	-17	4	1
GSK3β(h)	3	12	-14	-4
GF-1R(h), activar	-5	4	8	8
MEK1(h)	-9	-3	1	2
Met (h)	3	1	0	-19
mTOR (h)	6	-4	5	-6
PDGFRa (h)	-3	-3	4	0

	ABI1914	ABI1915	ABI2008	ABI2012
PKBa (h)	5	-8	-5	-19
Ret (h)	-3	-4	7	1
TrkA(h)	-12	-14	-4	-7

5 Los efectos de cada uno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 sobre el crecimiento del tumor fueron estudiados en modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma de colon humano HT29. Se implantaron en los ratones células HT29 y se administraron por vía intraperitoneal ("*i.p.*") ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 a los ratones en dos dosis: 75 mg/kg qdx12 y 100 mg/kg qdx12. Como se muestra en las figuras 5A y 5C, ninguno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 como agente único mostró efectos significativos de inhibición del tumor en el modelo de xenoinjerto HT29. Los pesos corporales de los ratones con xenoinjerto HT 29 tratados con ABI2012, ABI1914, ABI2088, o ABI2099 fueron controlados como se muestra en las figuras 5B y 5D.

10 Se estudiaron los efectos de la combinación de varios inhibidores de la vía de Hedgehog (ABI2012, ABI1914, ABI2088, o ABI2099) y Abraxane® en modelo de xenoinjerto HT29. Cada uno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 se administró a 75 mg/kg qdx12, *i.p.* Abraxane® se administró a 10 mg/kg q4dx3, *i.v.* Se midieron los volúmenes de los tumores. Como se muestra en la Figura 6A, cada uno de los compuestos sometido a ensayo mostró una inhibición del crecimiento tumoral combinado con Abraxane®. Tanto ABI2088 como ABI2099 mejoraron de forma significativa la actividad antitumoral de Abraxane®. Véase la Figura 6A. ABI2088 mostró aproximadamente 100% de inhibición del crecimiento tumoral ("ICT") combinado con Abraxane® en el modelo de xenoinjerto HT29 el día 22. Los pesos corporales de los ratones con xenoinjerto HT 29 tratados con cada uno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 combinado con Abraxane® fueron controlados, como se muestra en la Figura 6B.

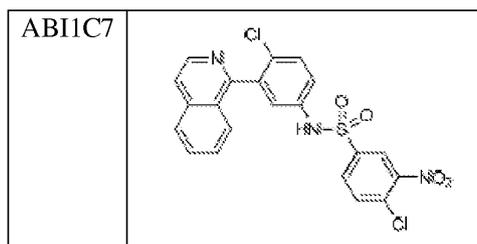
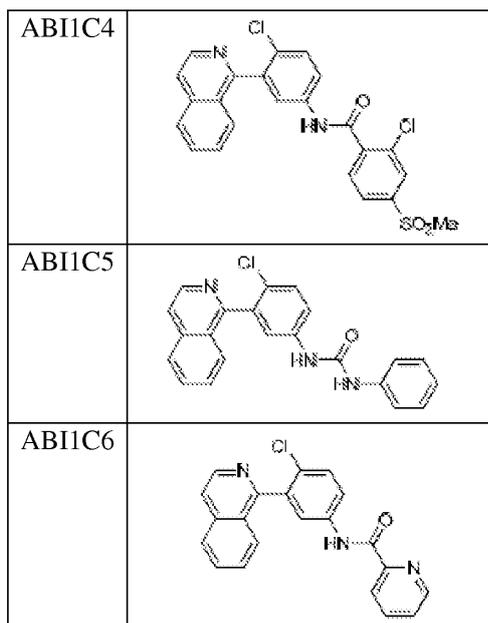
15 Se estudiaron el metabolismo del fármaco y la farmacocinética de ABI2012 (GDC-0449) y ABI2088, como se muestra en la siguiente tabla.

	GDC-0449	ABI2088
Dosificación	IV	IV
Vehículo	PEG 400 al 30%	DMA al 10%: Propilenglicol al 40%: PEG400 al 30%
CL (mL/min/kg)	4,65 ± 1,81	12,11 ± 1,59
AUC_{inf} (ng * h/mL)	3980 ± 1540	1392 ± 164
T_{1/2}(h)	1,32 ± 0,258	1,31 ± 0,14
Vss (L/kg)	0,490 ± 0,065	1,02 ± 0,11
Dosificación	Oral	Oral
Vehículo	Metilcelulosa al 0,5%: Tween 80 al 0,2%	DMA al 10%: Propilenglicol al 40%: PEG400 al 30%
C_{max} (ng/mL)	2760 ± 1020	1005 ± 659
t_{max}(h)	0,667 ± 0,289	0,5 ± 0,0
AUC_{inf} (ng * h/mL)	10500 ± 3150	4313 ± 1200
F(%)	53%	62%

20

Ejemplo 5. Tratamiento del cáncer de colon con la combinación de Abraxane® y diversos inhibidores de Hedgehog.

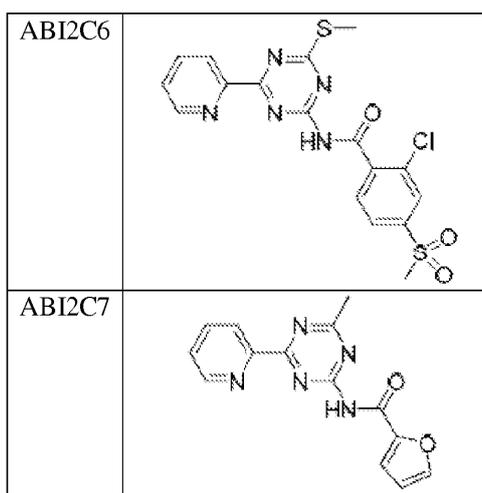
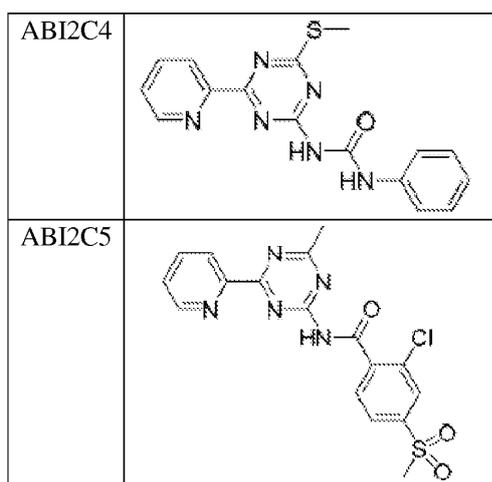
A continuación se muestran las estructuras de varios inhibidores de Hedgehog ("Hh"), a saber, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6, y ABI1C7. Se estudian los efectos de estos compuestos en un análisis basado en células Gli-Bla.



- Se estudian las actividades de los compuestos ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6, y ABI1C7 en la inhibición de la quinasa. Los efectos de cada compuesto sobre el crecimiento tumoral se estudian en el modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma de colon humano HT29. A los ratones se les implantan las células HT29 y se les administran ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6, y ABI1C7 por vía intraperitoneal ("i.p.") en dos dosis: 75 mg/kg qdx12 y 100 mg/kg qdx12, ya sea como agentes únicos o combinados con Abraxane® administrado a 10 mg/kg q4dx3, i.v. Se miden los volúmenes de los tumores.

Ejemplo 6. Tratamiento del cáncer de colon con la combinación de Abraxane® y diversos inhibidores de Hedgehog.

- A continuación se muestran las estructuras de varios inhibidores de Hedgehog ("Hh"), a saber, ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6, y ABI2C7. Se estudian los efectos de estos compuestos en un análisis basado en células Gli-Bla.



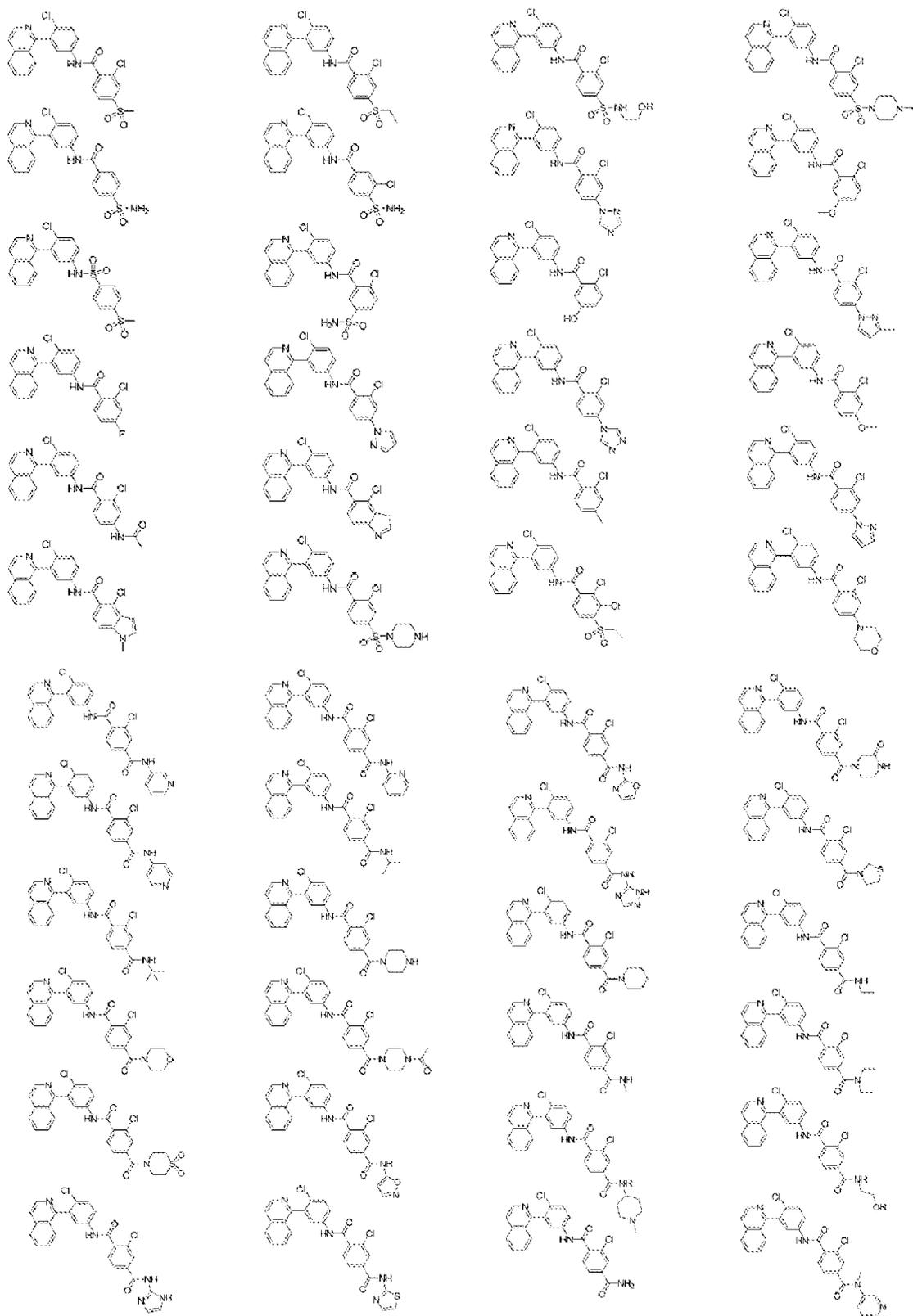
- Se estudian las actividades de los compuestos ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6, y ABI2C7 en la inhibición de la quinasa. Los efectos de cada compuesto sobre el crecimiento tumoral se estudian en el modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma de colon humano HT29. A los ratones se les implantaron las células HT29 y se les administraron ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6, y ABI2C7 por vía intraperitoneal ("i.p.") en dos dosis: 75 mg/kg qdx12 y 100 mg/kg qdx12, ya sea como agente único o combinados con Abraxane® a 10 mg/kg q4dx3, i.v. Se miden los volúmenes de los tumores.

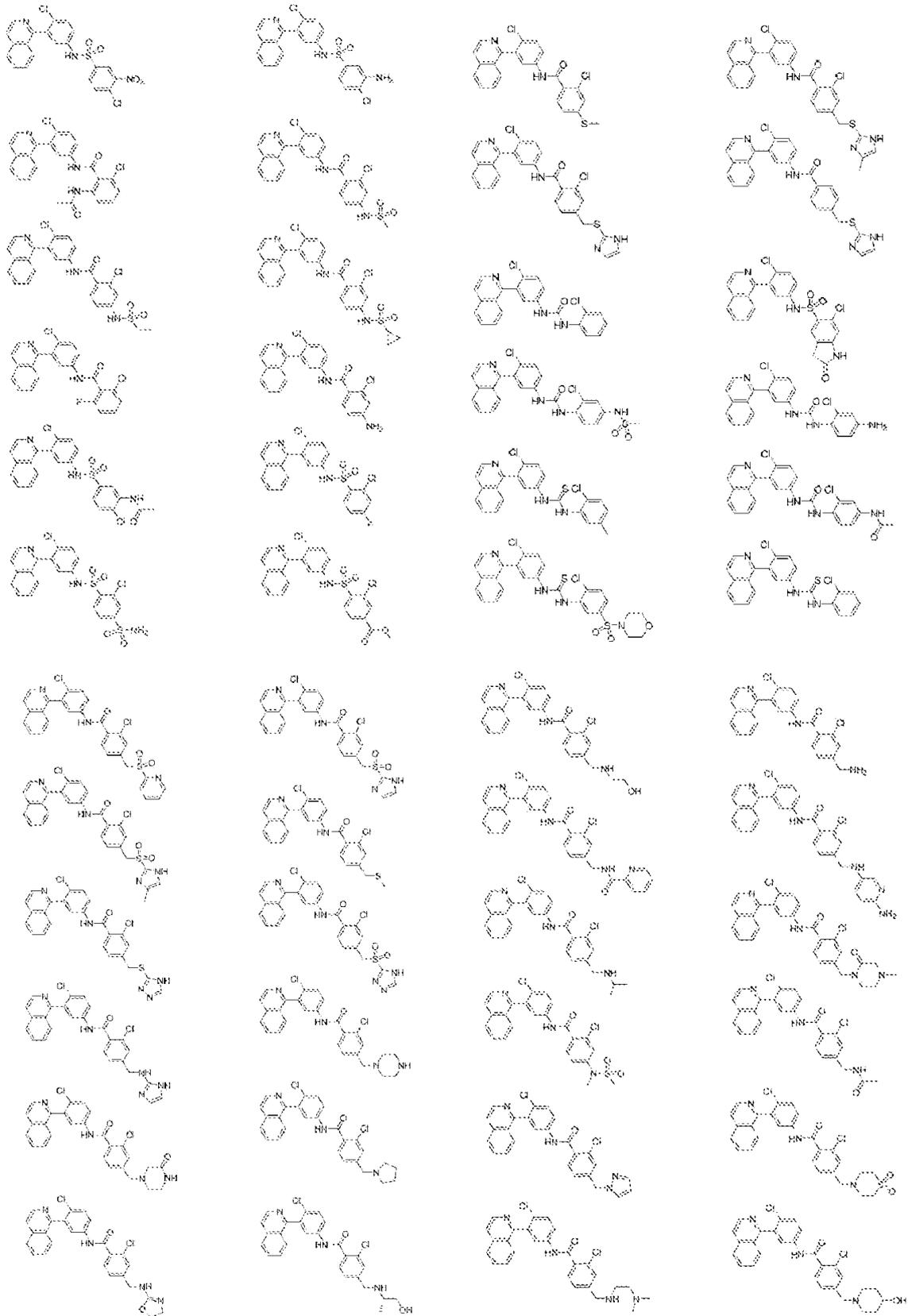
- Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que se pueden poner en práctica ciertos pequeños cambios y modificaciones. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del

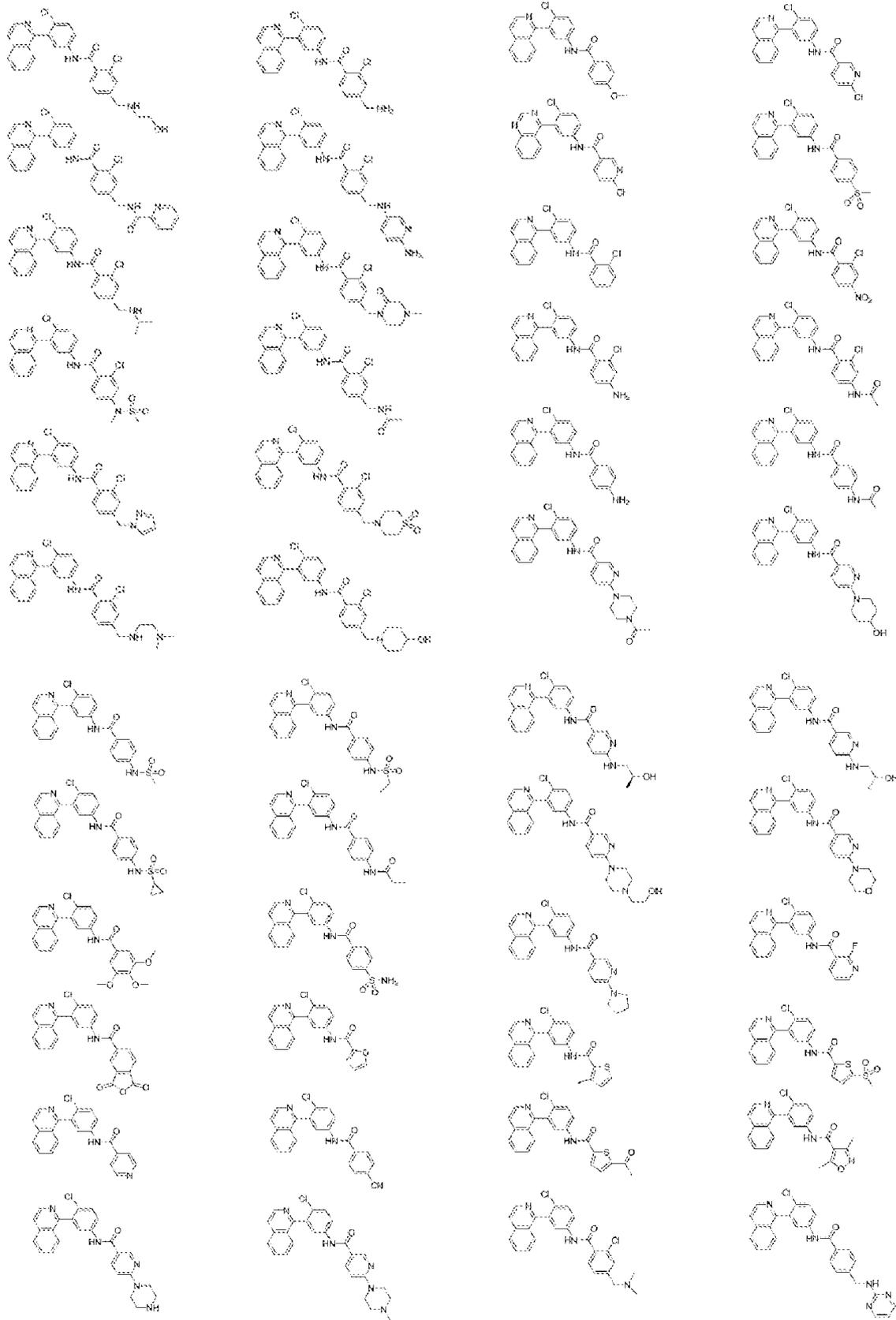
alcance de la invención.

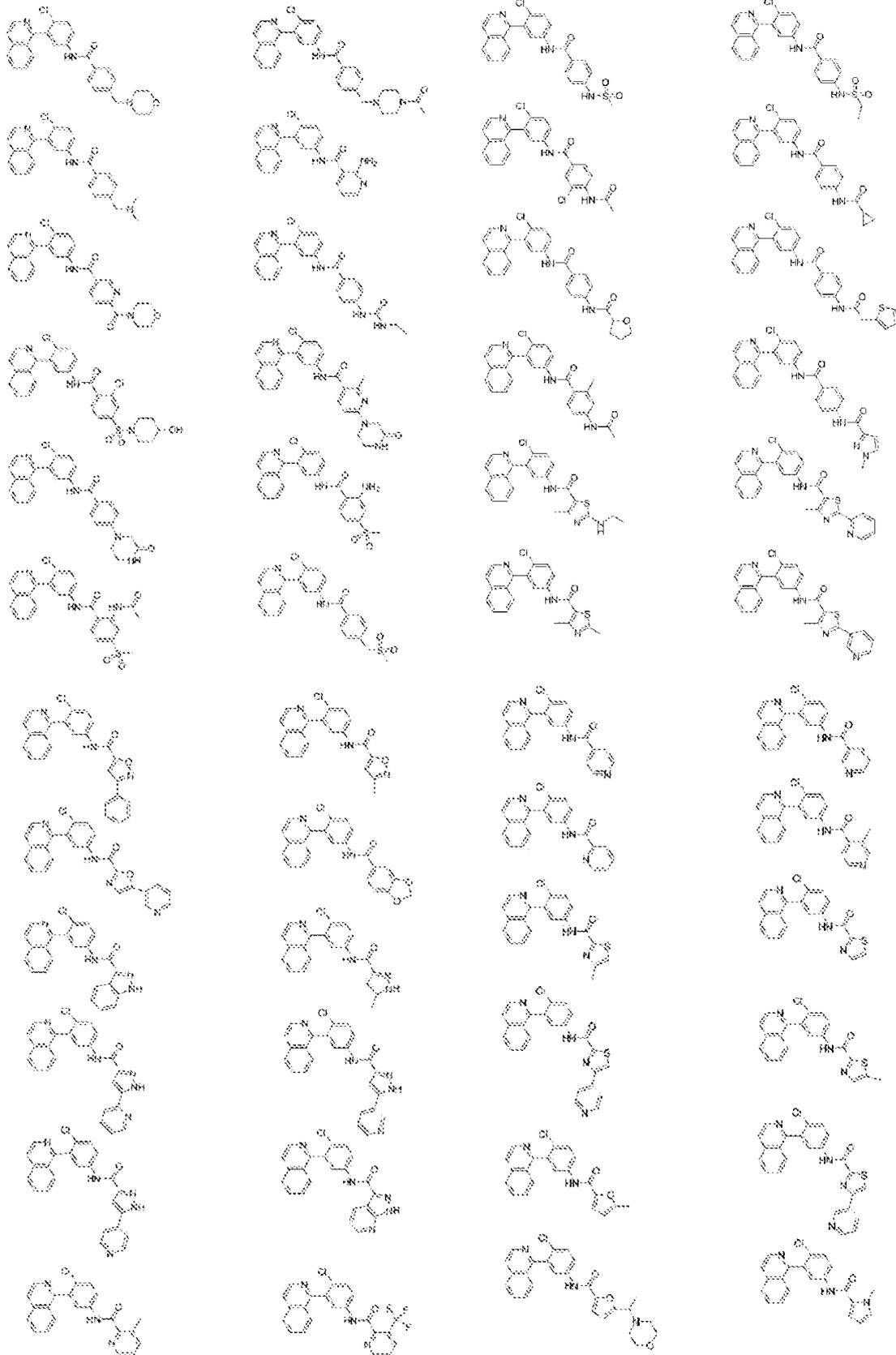
Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan a la presente como referencia en la misma medida que si cada referencia se indicara de manera individual y específica para ser incorporada como referencia y se expone en su totalidad en la presente memoria.

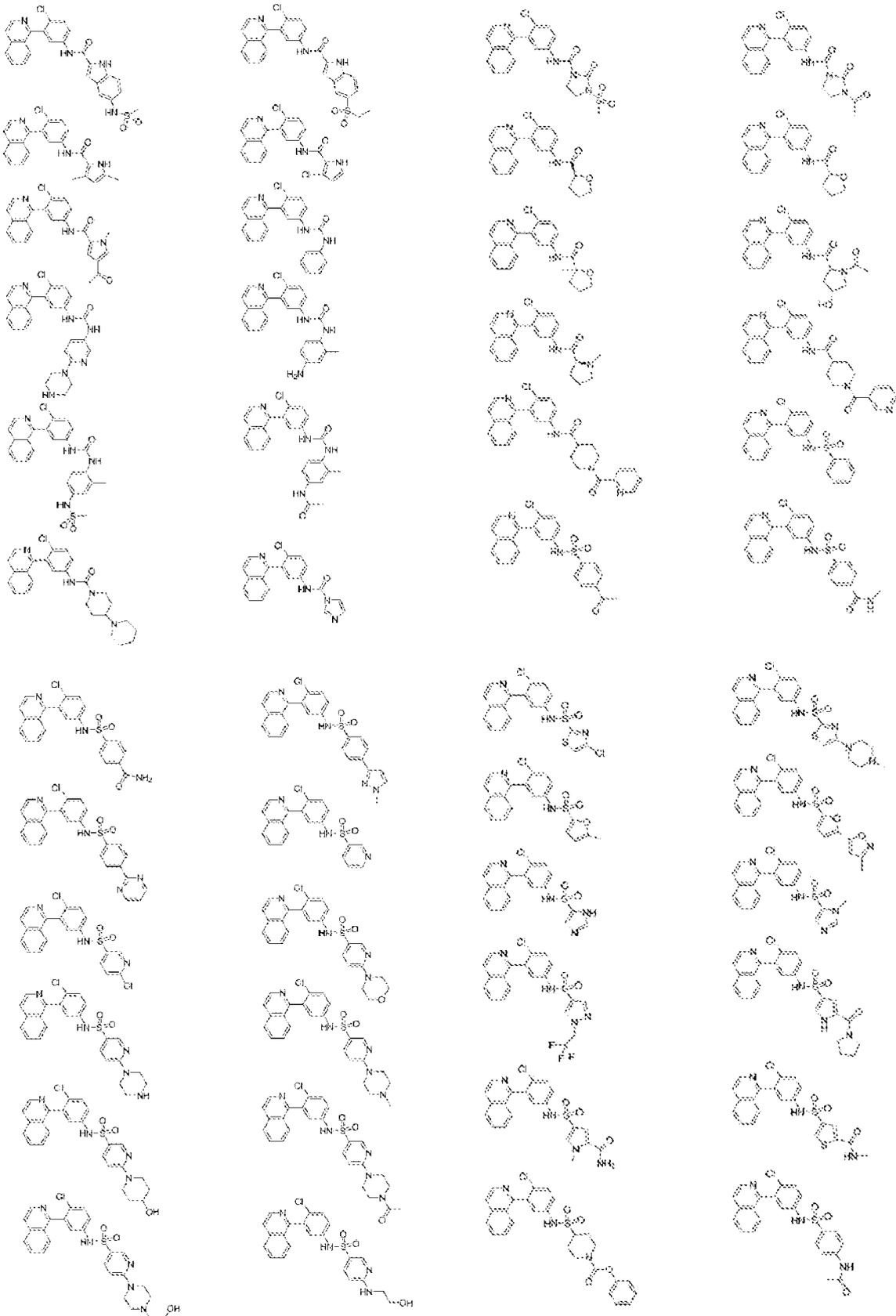
Tabla 4



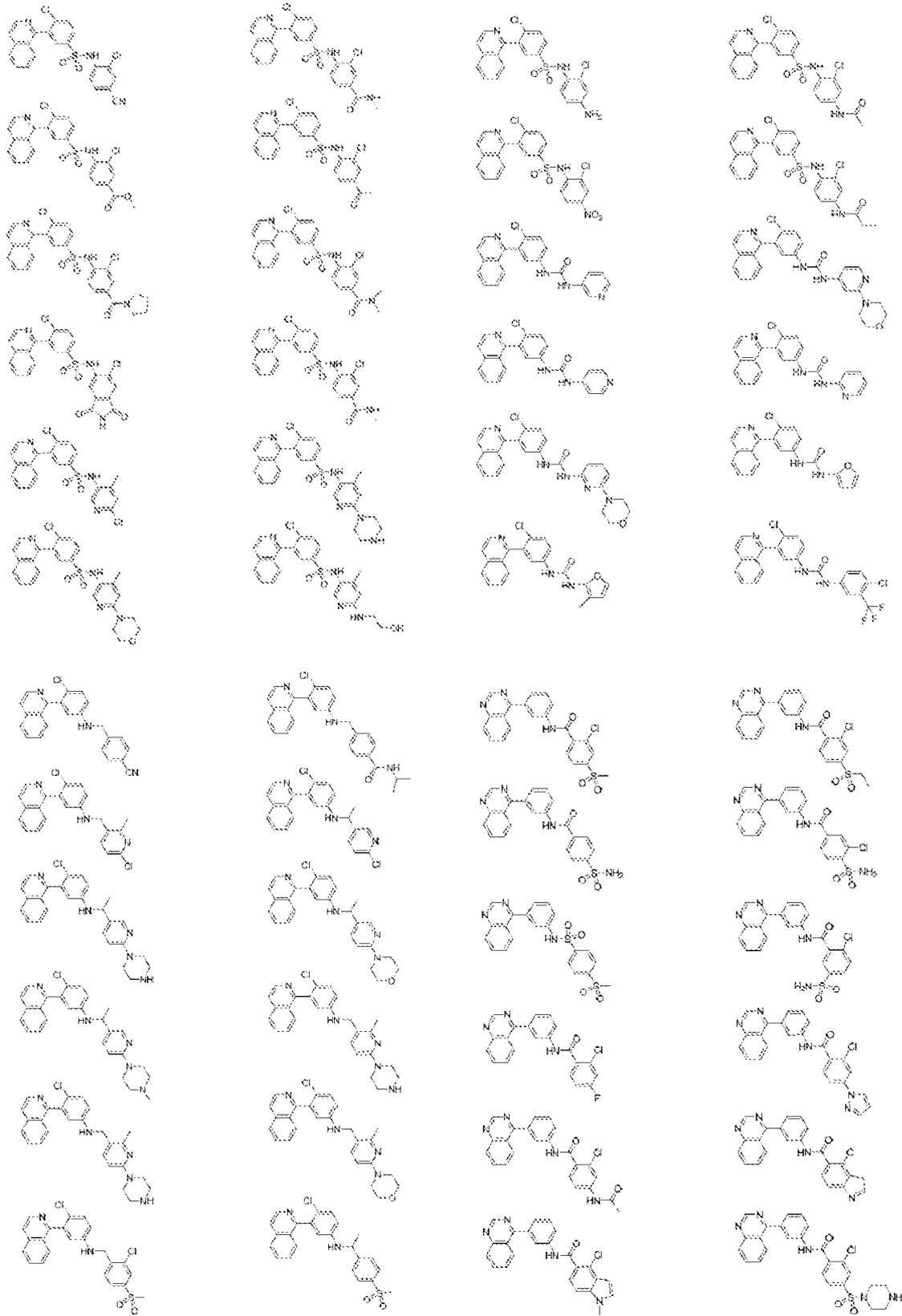


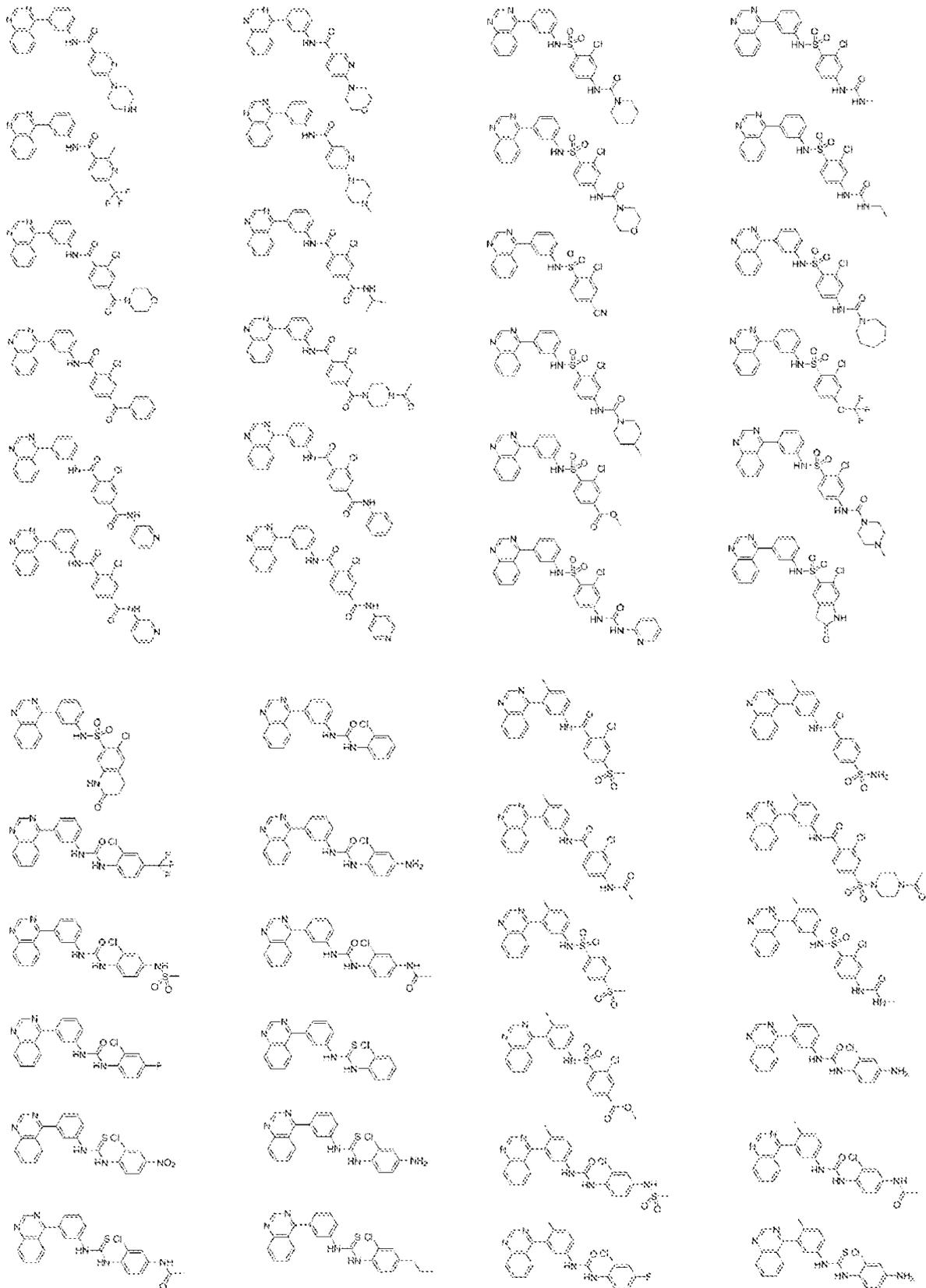












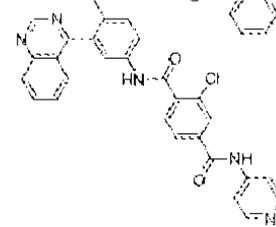
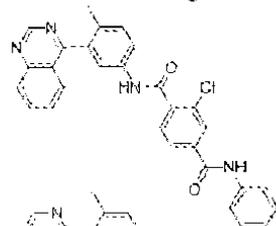
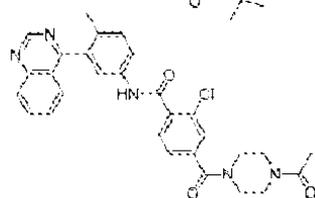
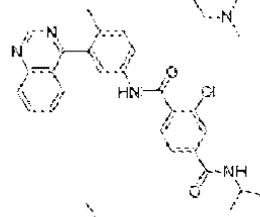
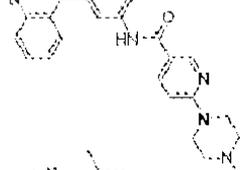
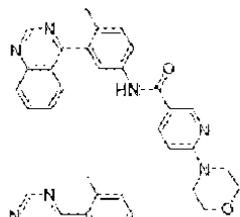
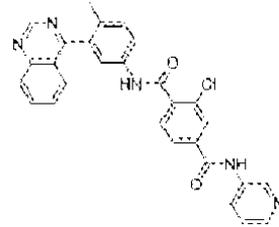
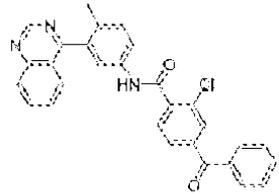
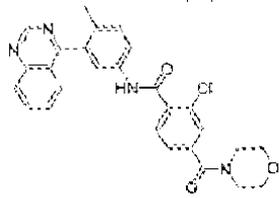
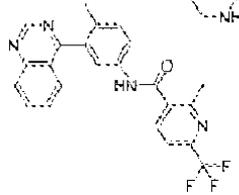
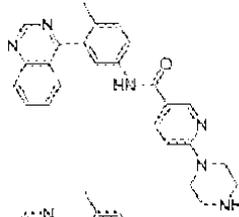
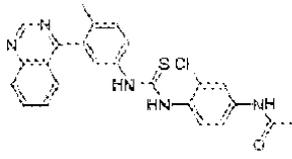
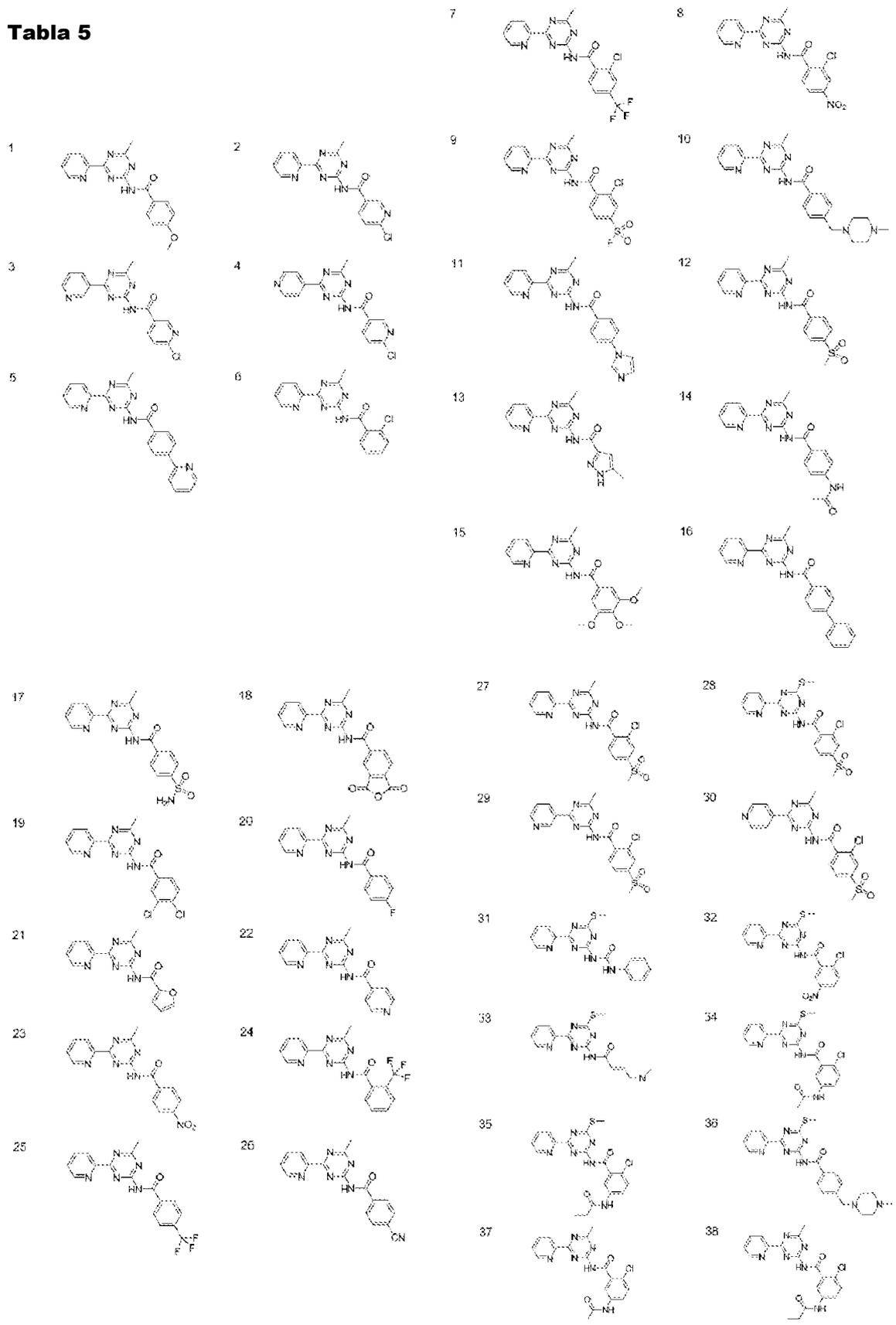
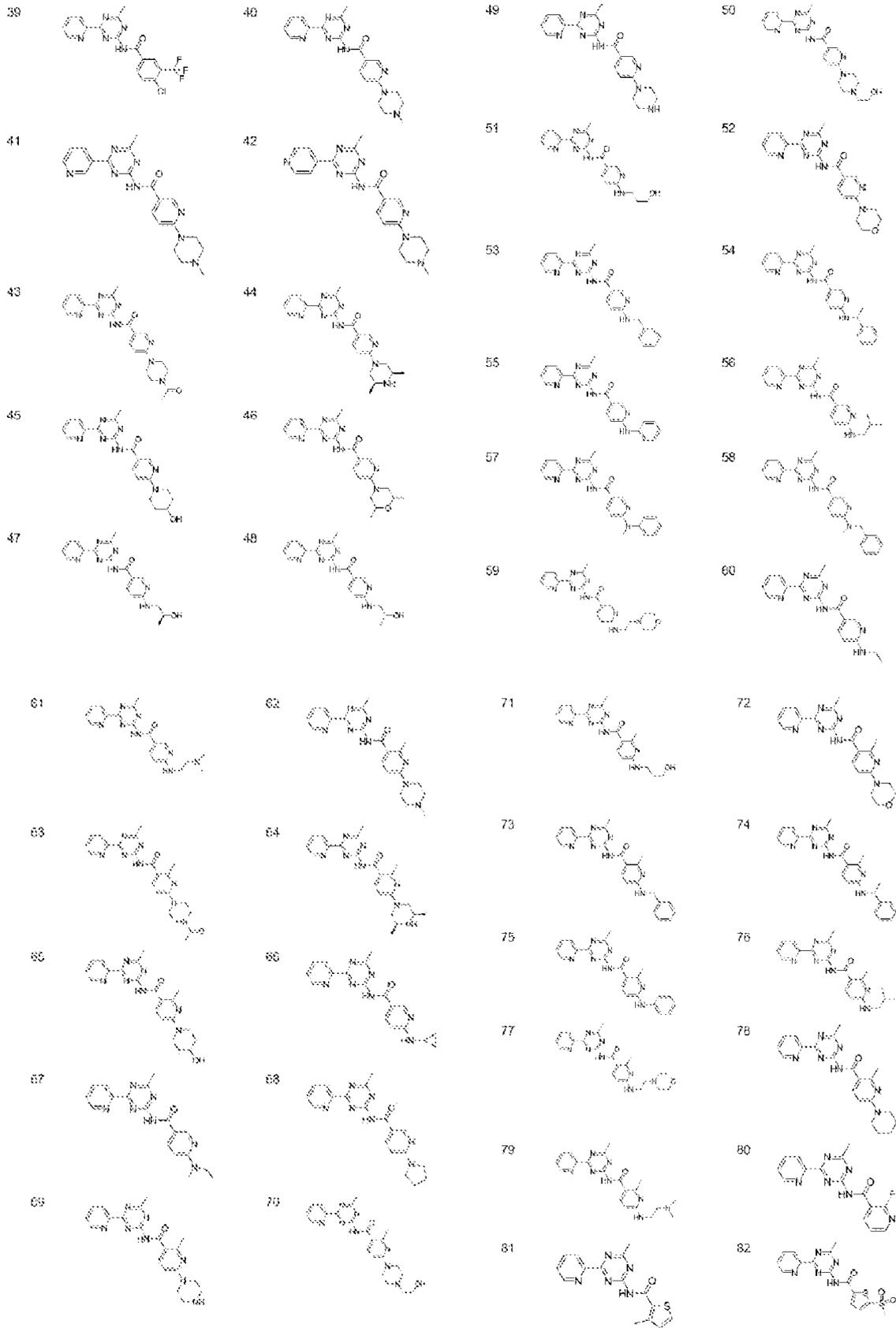
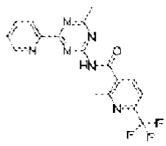


Tabla 5

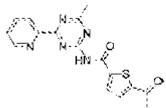




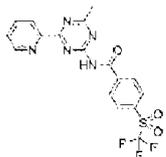
83



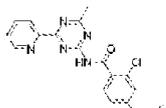
85



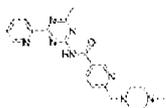
87



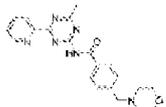
89



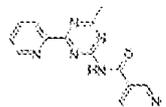
91



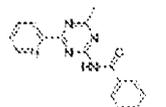
93



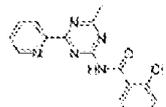
106



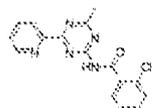
107



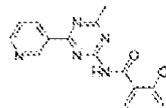
109



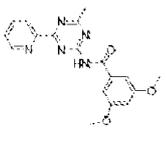
111



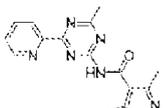
113



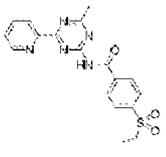
84



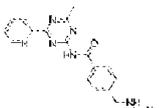
86



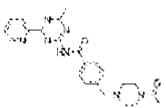
88



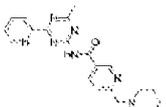
90



92



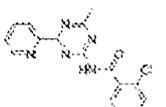
94



106



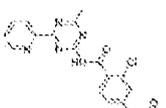
108



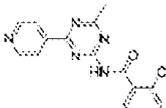
110



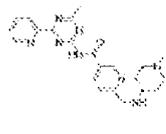
112



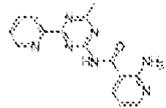
114



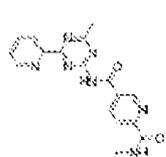
95



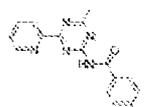
97



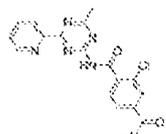
99



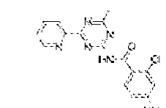
101



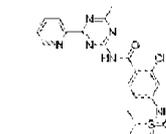
103



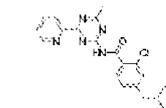
115



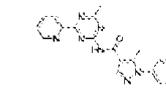
117



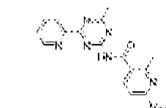
119



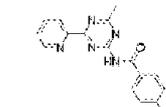
121



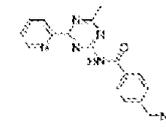
123



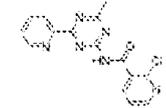
125



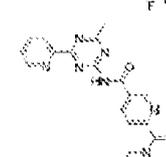
96



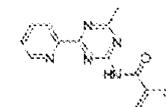
98



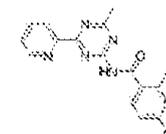
100



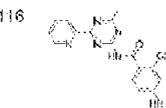
102



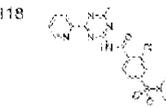
104



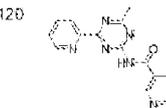
116



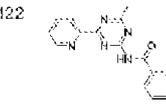
118



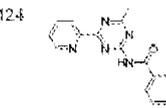
120



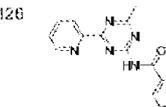
122

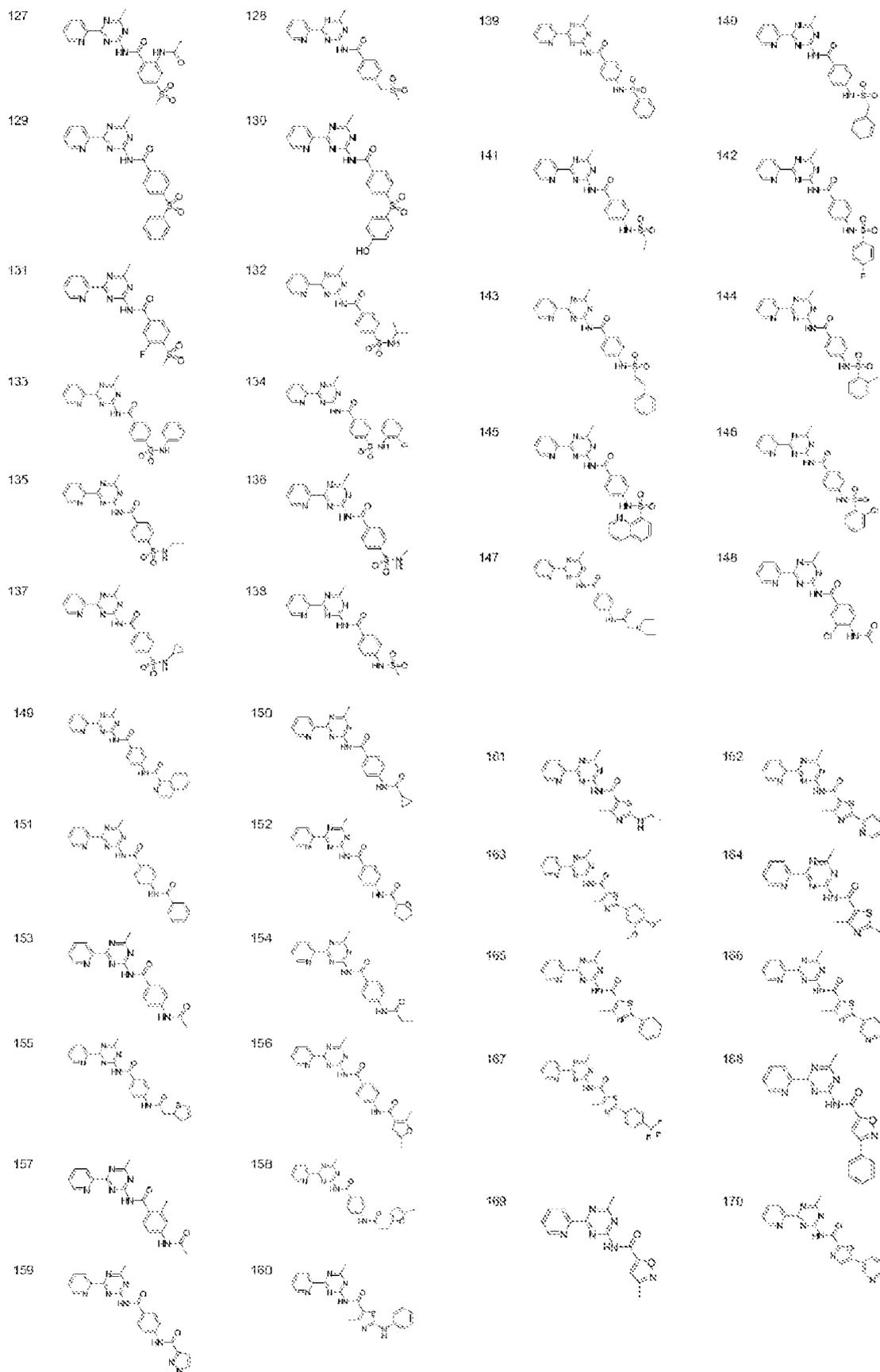


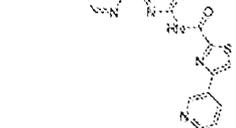
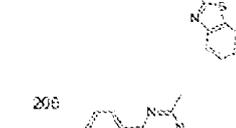
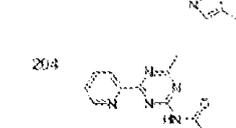
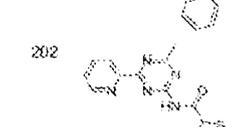
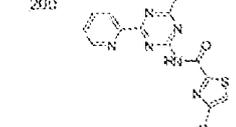
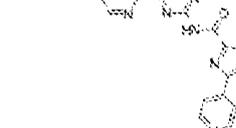
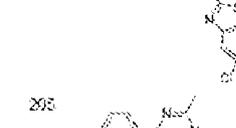
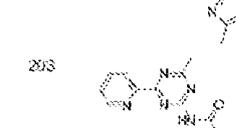
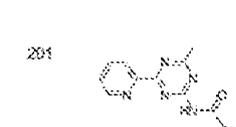
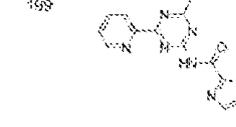
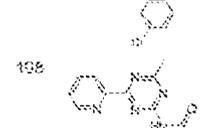
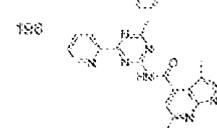
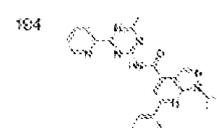
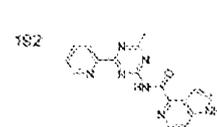
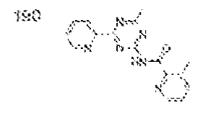
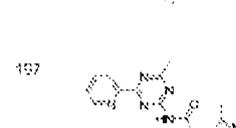
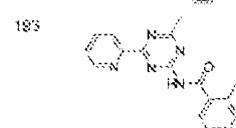
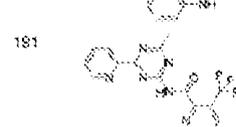
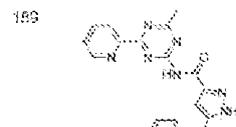
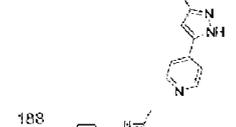
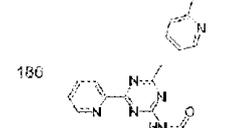
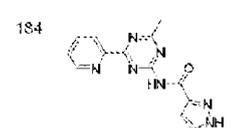
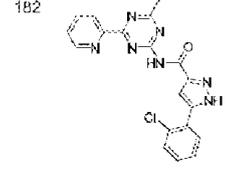
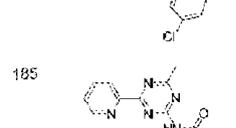
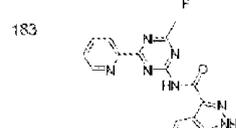
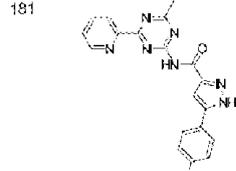
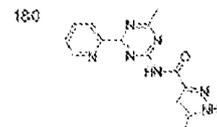
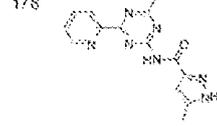
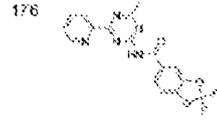
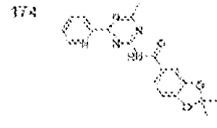
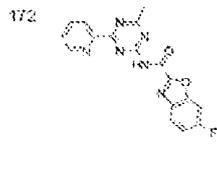
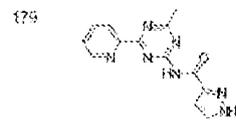
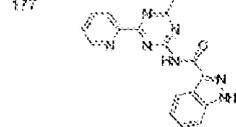
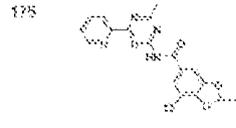
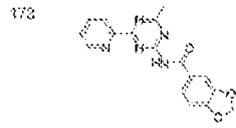
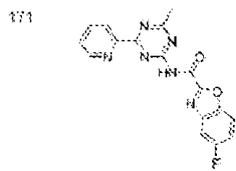
124

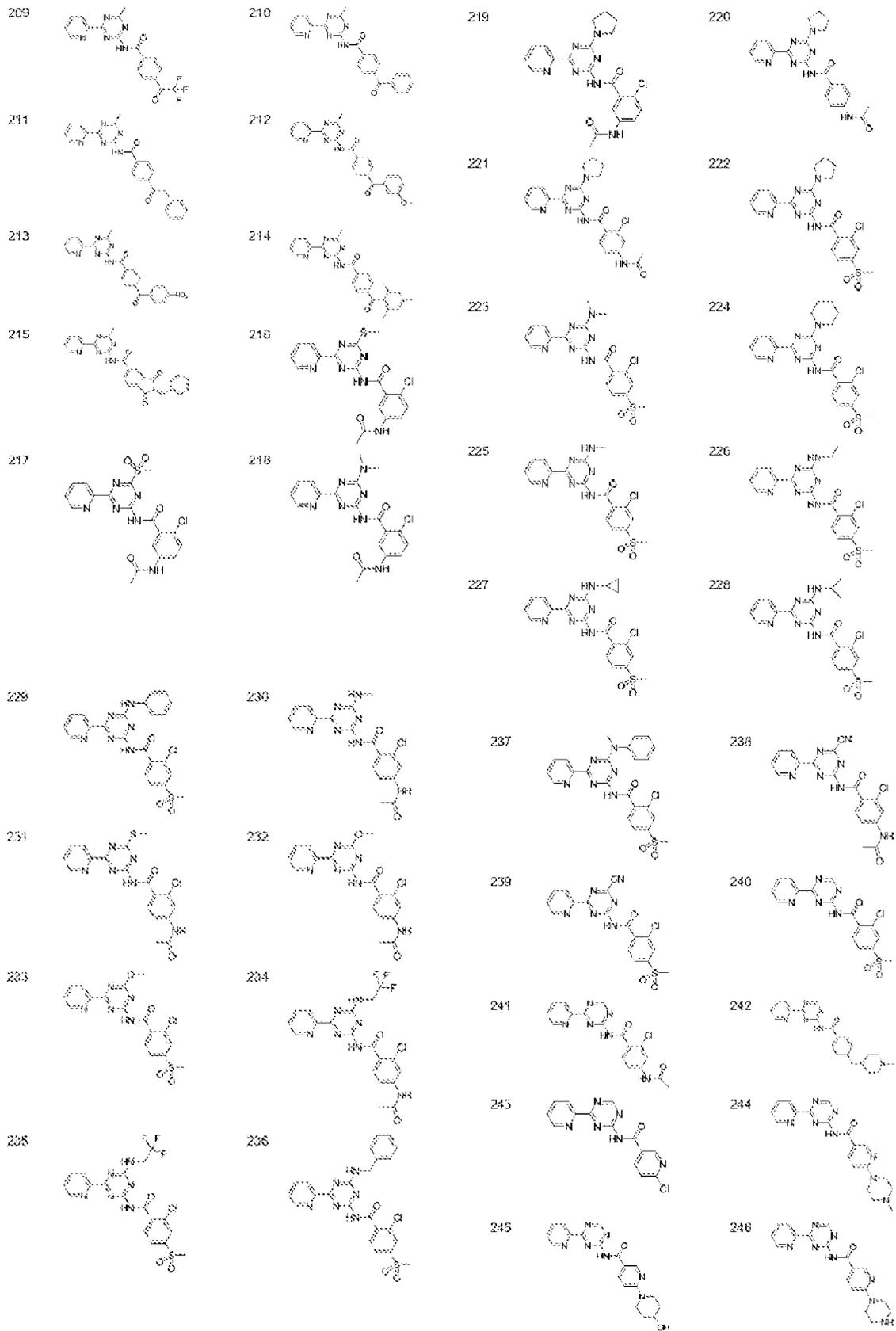


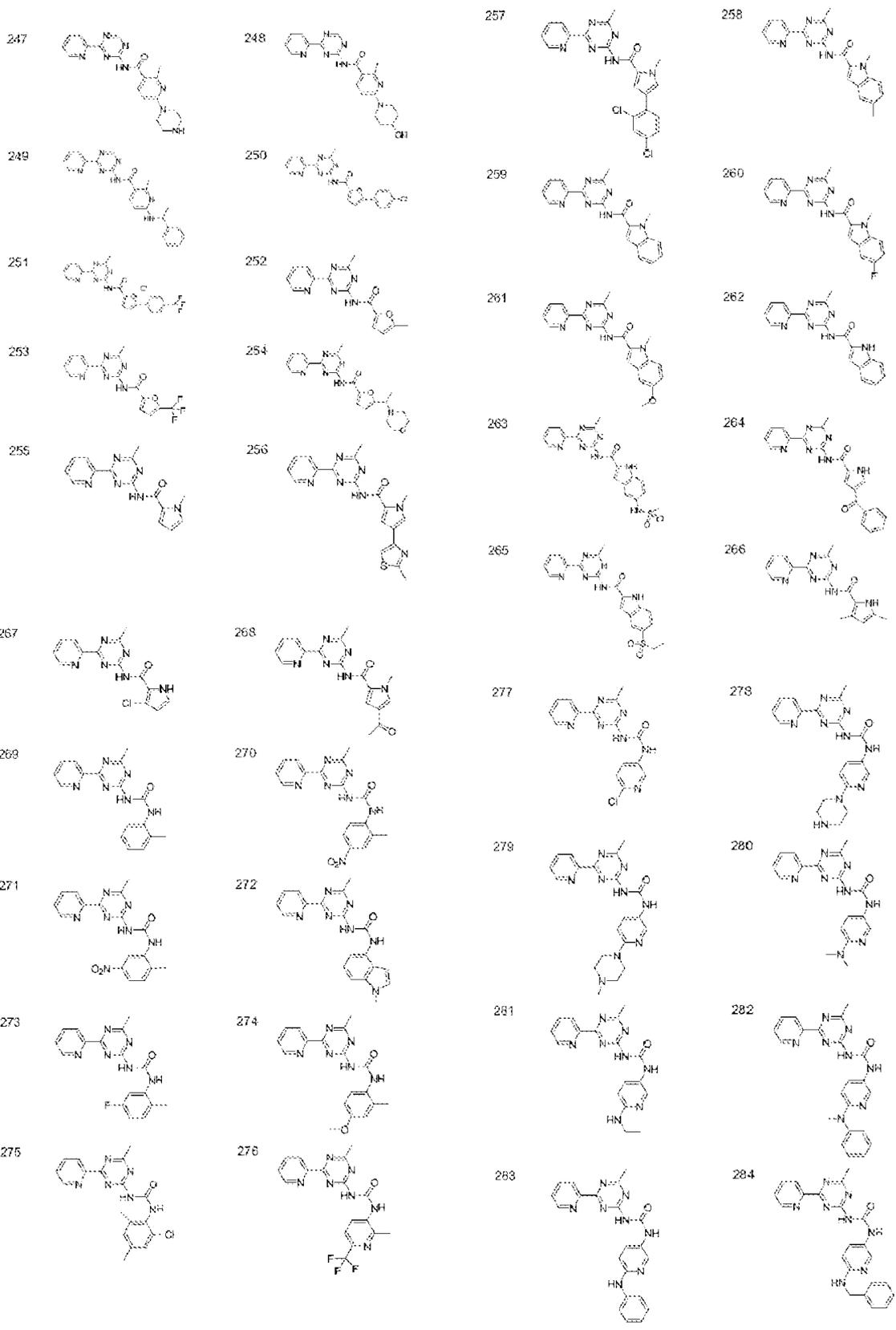
126

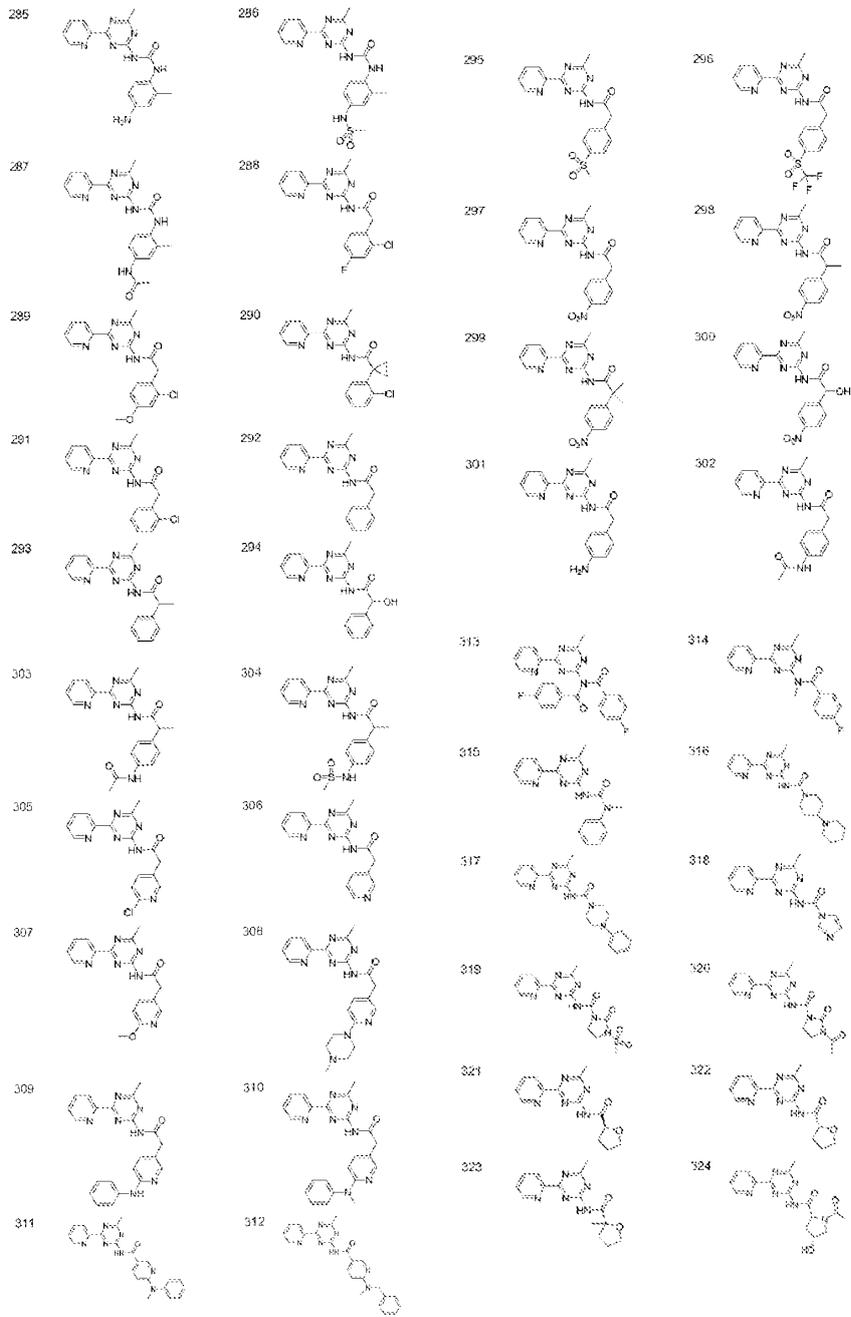




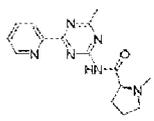




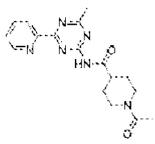




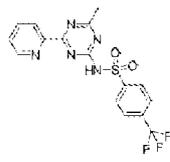
325



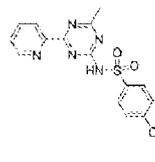
326



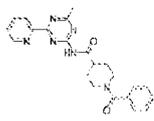
335



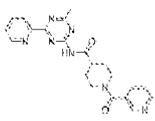
336



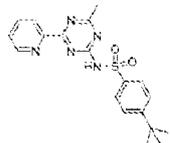
327



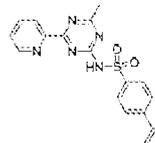
328



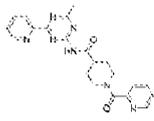
337



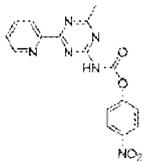
338



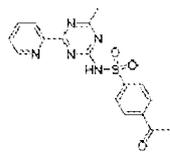
329



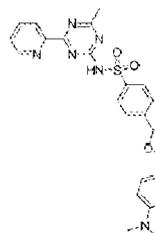
330



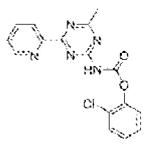
339



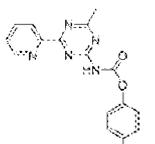
340



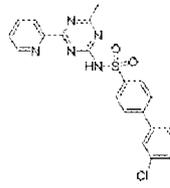
331



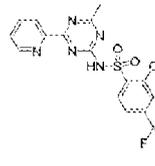
332



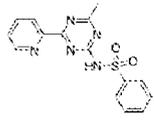
341



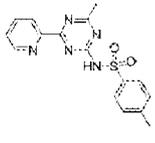
342



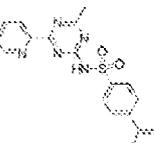
333



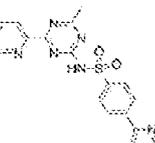
334



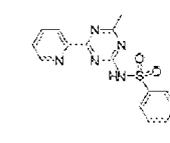
343



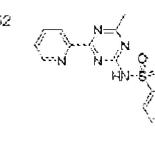
344



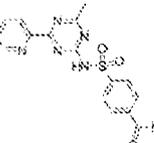
351



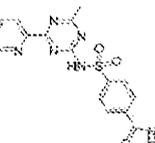
352



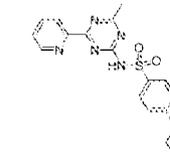
345



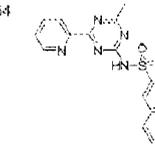
346



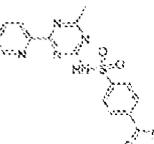
353



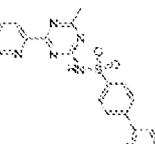
354



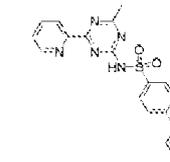
347



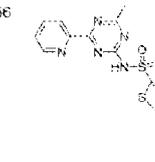
348



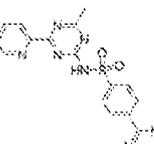
355



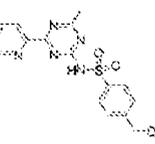
356



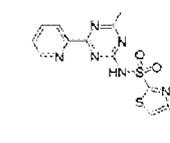
349



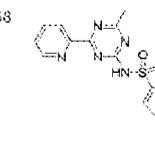
350



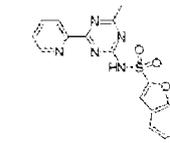
357



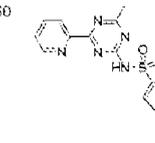
358

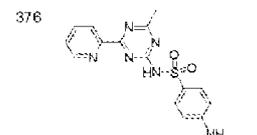
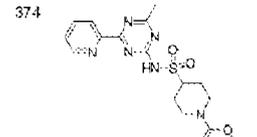
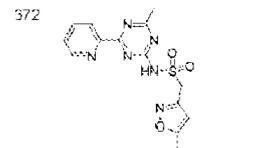
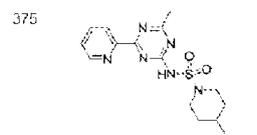
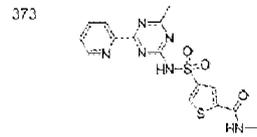
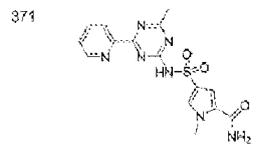
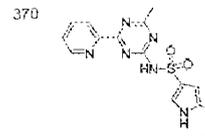
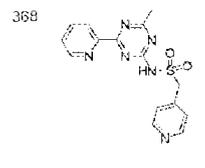
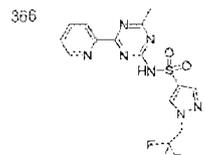
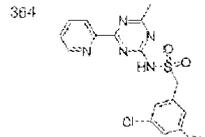
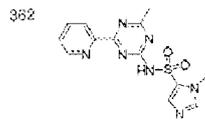
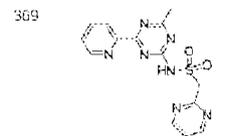
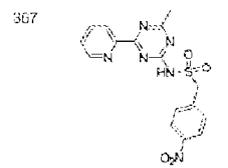
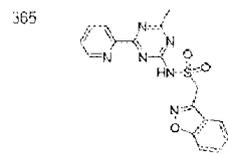
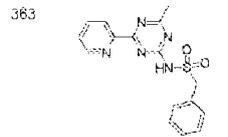
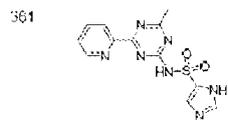


359



360





REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para su uso en un método de tratamiento de un cáncer en un individuo, en donde el método comprende adicionalmente la administración de un inhibidor de Hedgehog.
- 5 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de Hedgehog inhibe la actividad de Smoothened.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho inhibidor de Hedgehog es una ciclopamina o un derivado de la misma.
- 10 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de Hedgehog se selecciona del grupo que consiste en GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609, y LDE225.
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente la administración de una cantidad eficaz de gemcitabina.
- 15 6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células basales, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena aguda, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer biliar, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer de ovario y cáncer de vejiga.
- 20 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el método comprende administrar simultáneamente la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina y el inhibidor de Hedgehog.
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el método comprende administrar secuencialmente la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina y el inhibidor de Hedgehog.
- 25 9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el taxano es paclitaxel o docetaxel.
10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el diámetro medio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm.
- 30 11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en las nanopartículas es menor de aproximadamente 1:1 a 9:1.
12. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina está sustancialmente libre de Cremophor.
- 35 13. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el individuo es un ser humano.
14. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el inhibidor de Hedgehog se administra por vía oral.
- 40 15. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el inhibidor de Hedgehog se administra antes de la administración de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina o después de la administración de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina .

Figura 1

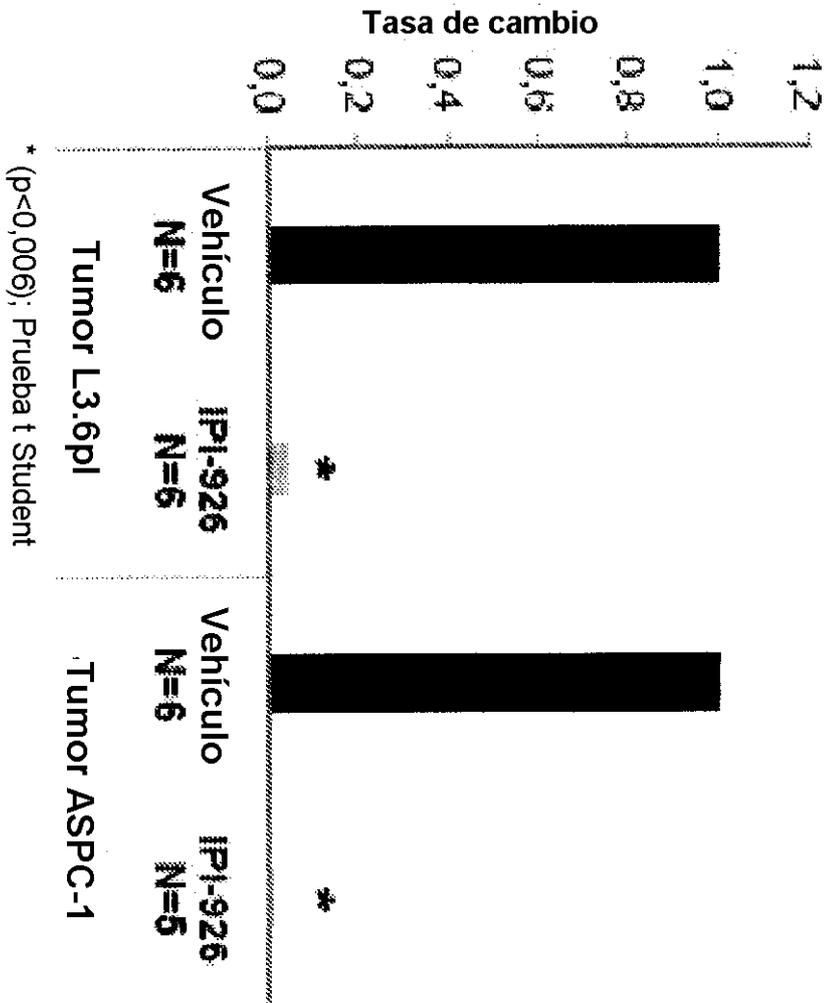


Figura 2A

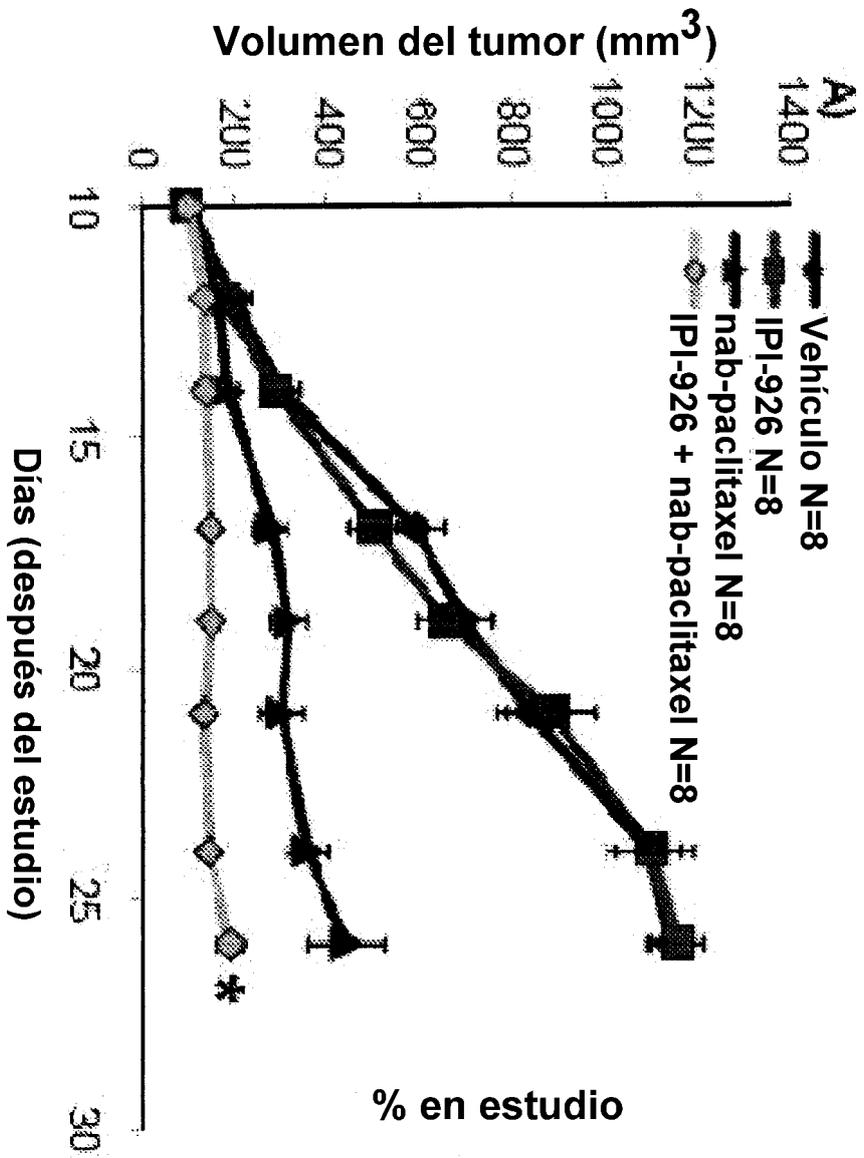


Figura 2B

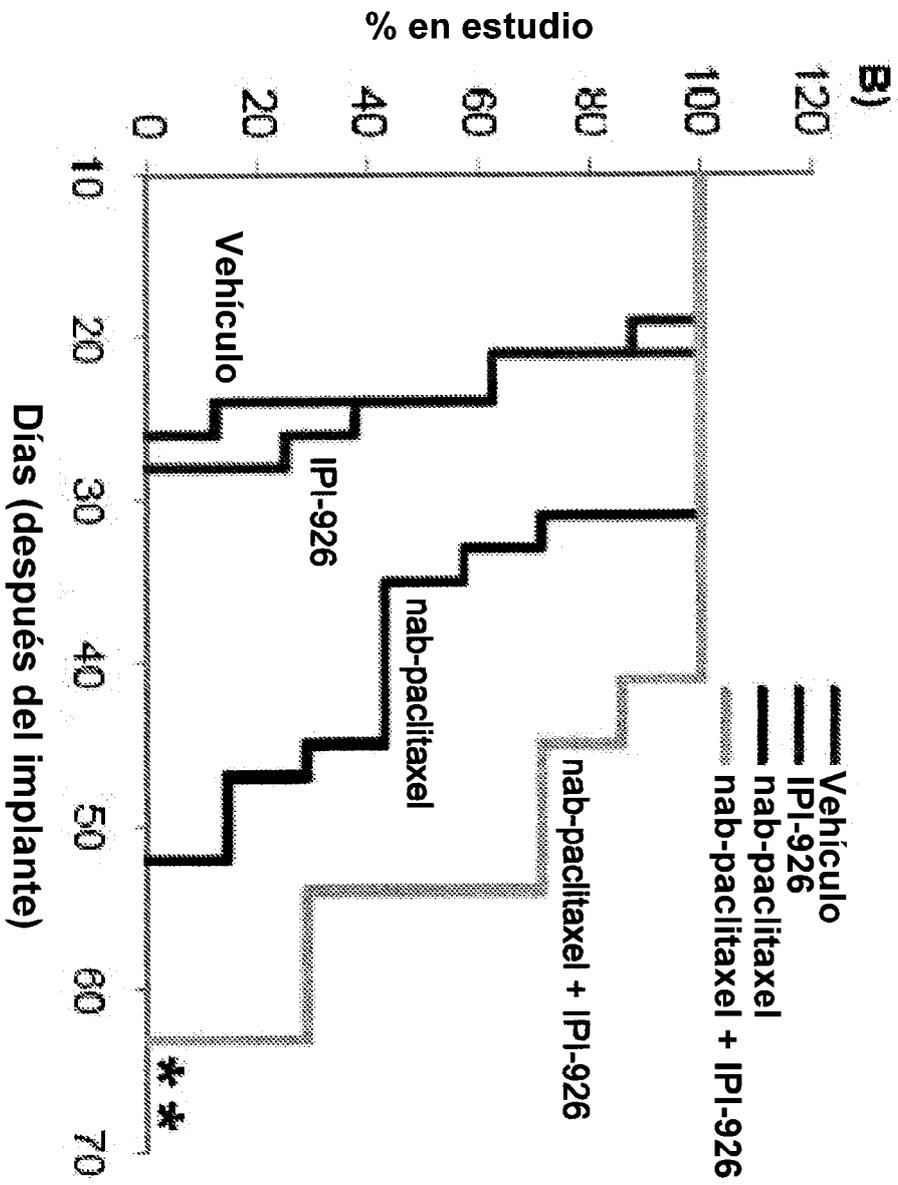
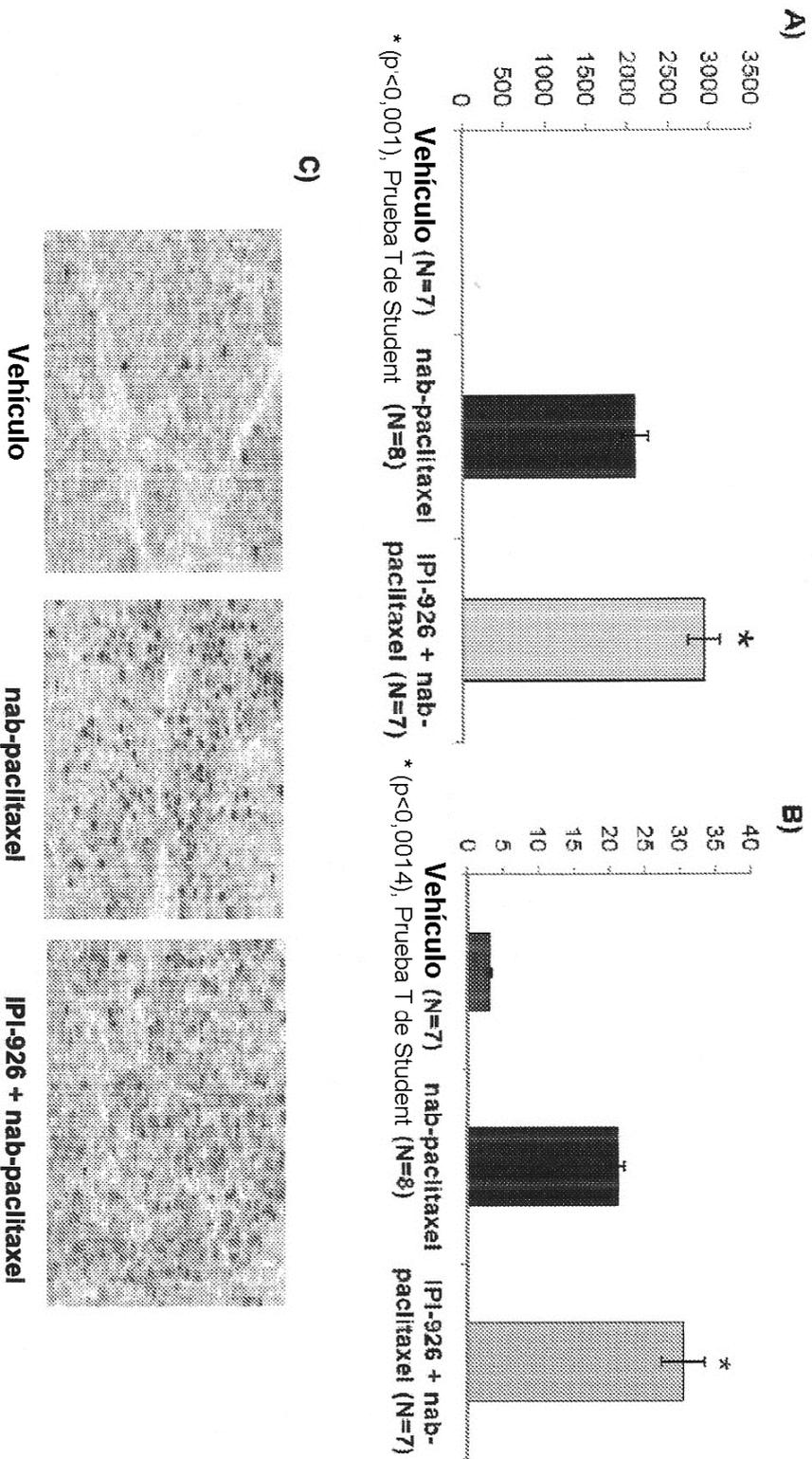


Figura 3

Se detectaron niveles superiores de paclitaxel e incremento de la detención en G₂/M tardía en tumores tratados con IPI-926 y nab-paclitaxel



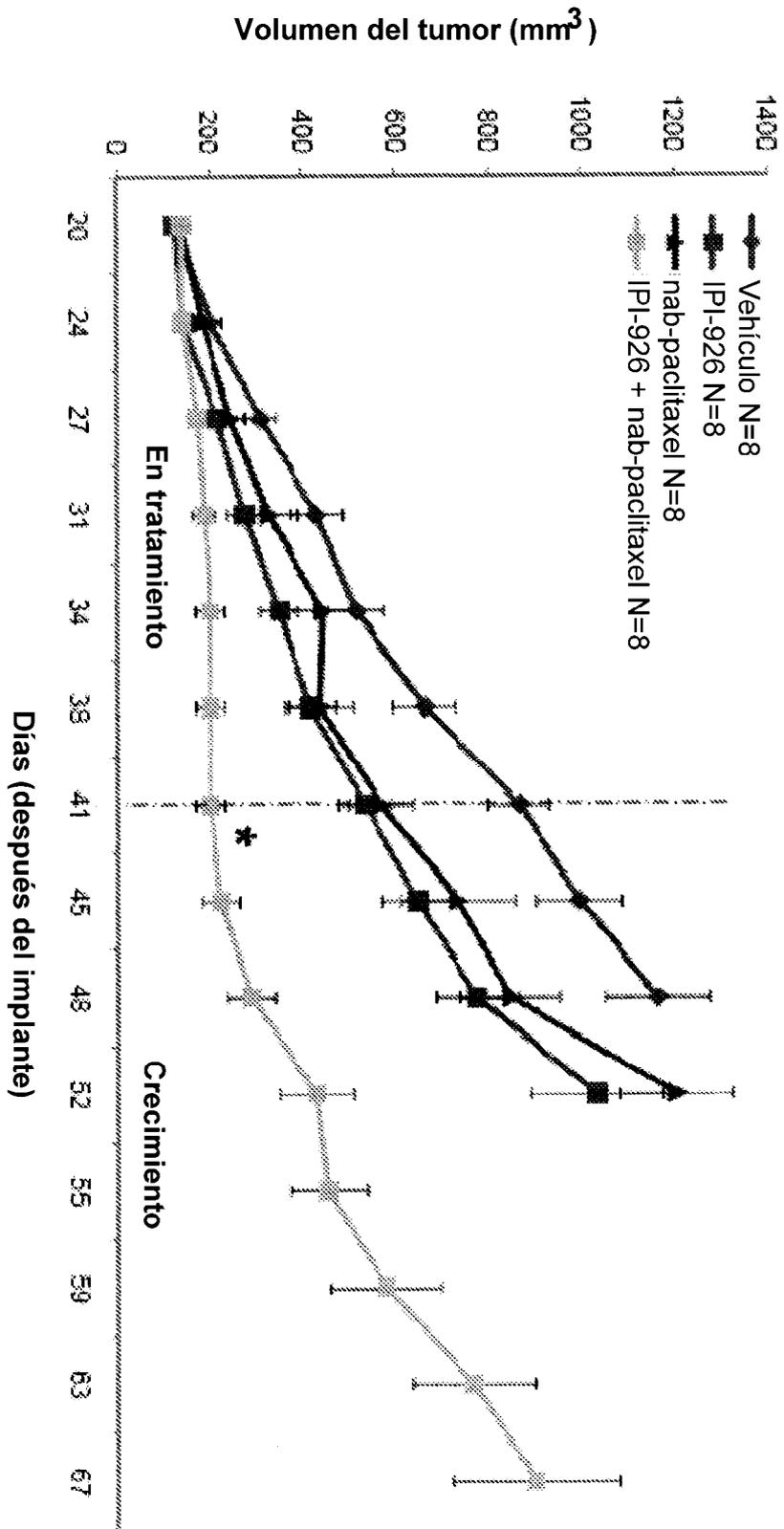
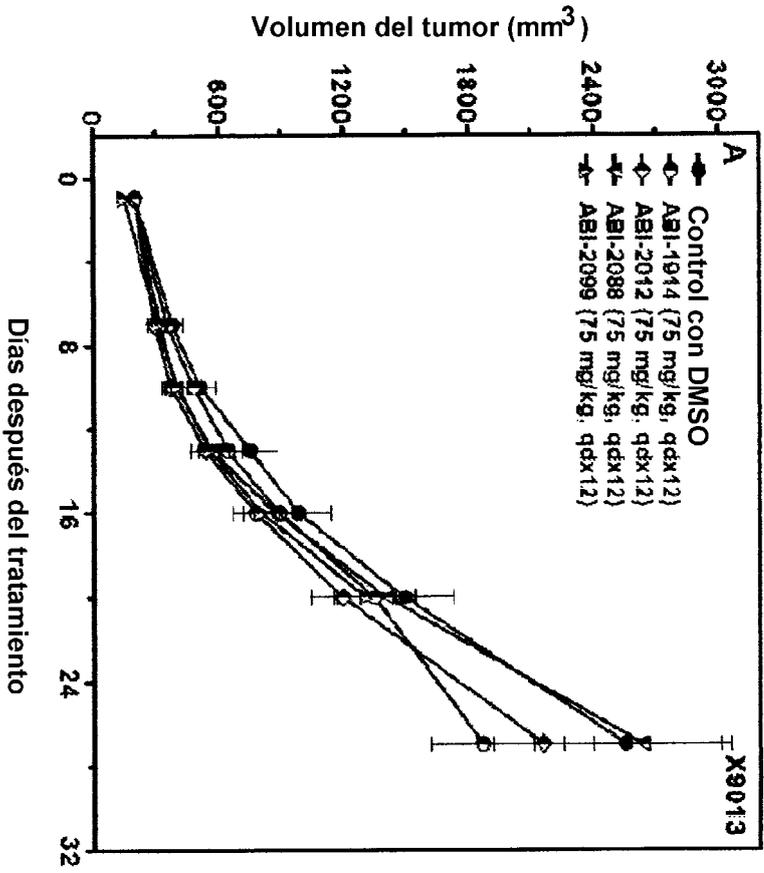


Figura 4

Figura 5

5A



5B

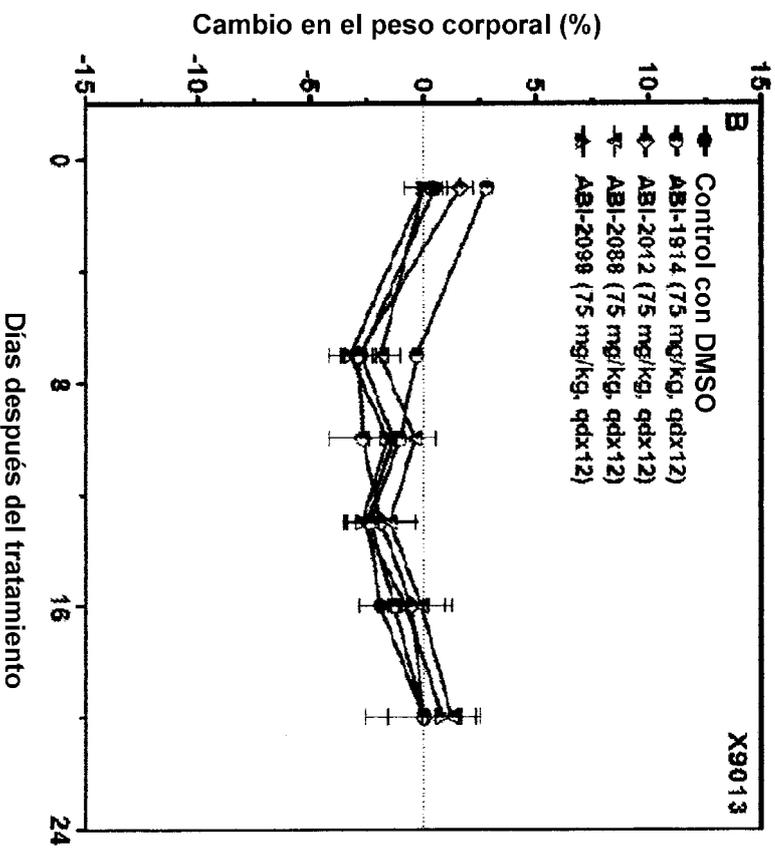


Figura 5

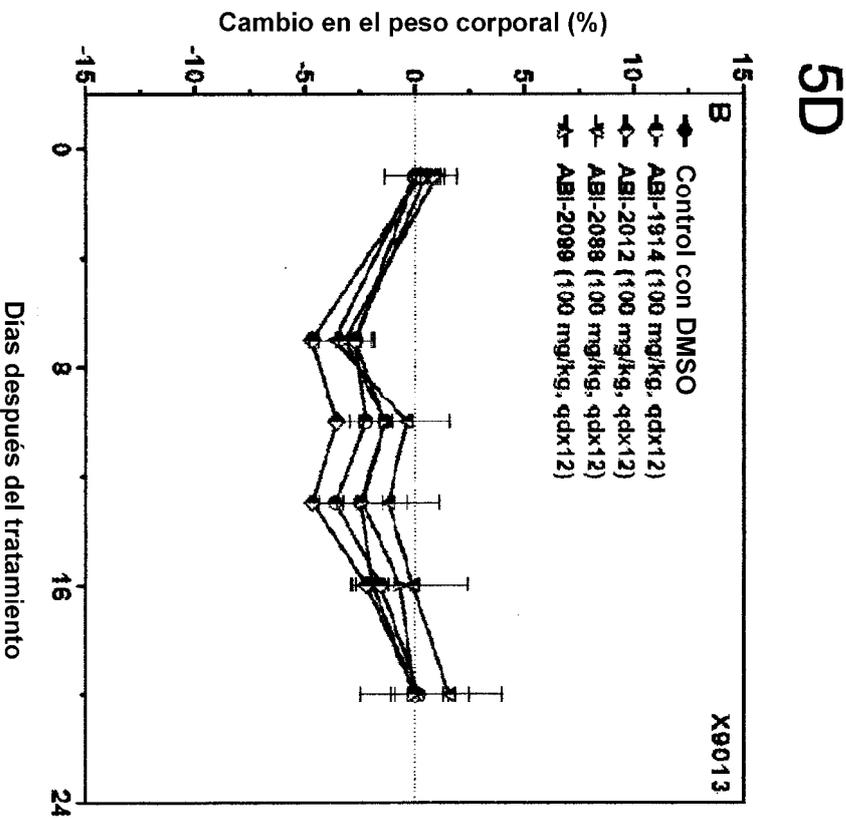
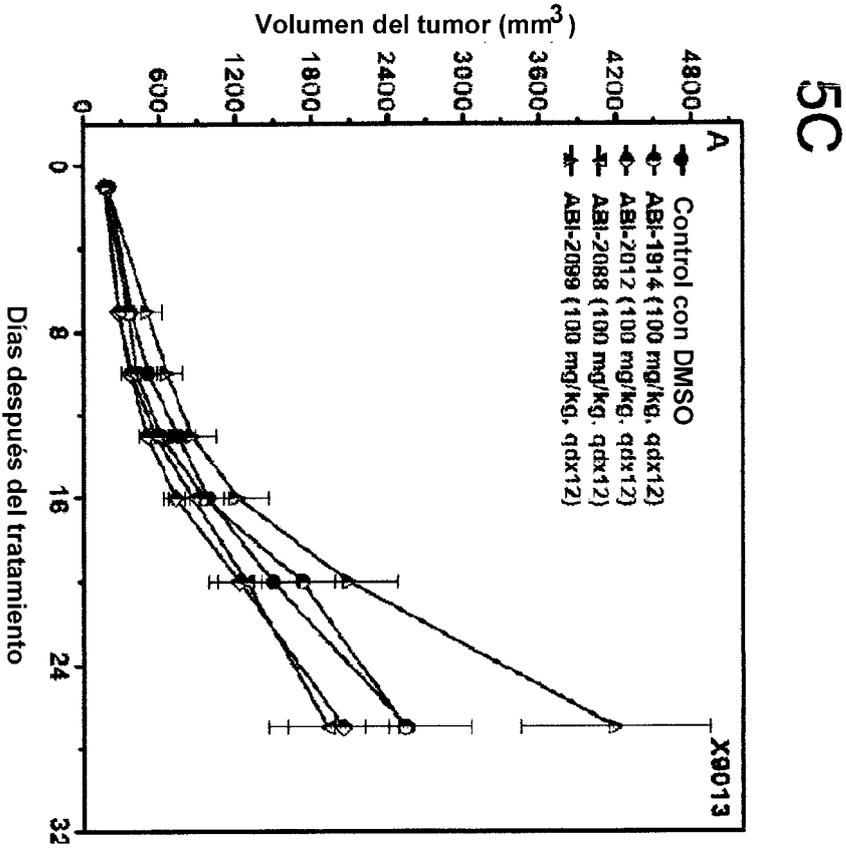


Figura 6

