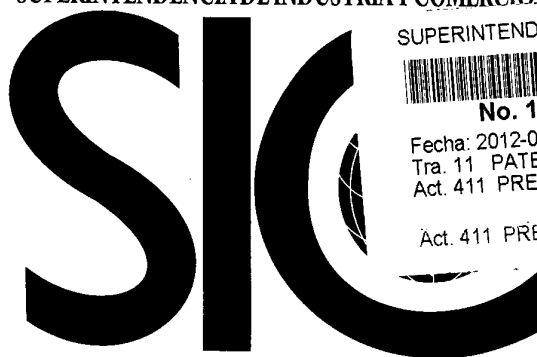




No. 12-049620- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 16:10:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378-FASE NACIONAL I

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 134

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 132

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO *TERAPIA DE COMBINACIÓN CON COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS DE*
TAXANO E INHIBIDORES DE HEDGENOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE *ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC*

DOMICILIO *LOS ANGELES, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA*

74. APODERADO *JUAN PABLO CADENA SARMIENTO*

22. BOGOTÁ, D.C. _____

AS: 120.069

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049620- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 16:10:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI acción
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

Act. 411 PRESENTACION Folios: 132



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE

Nombre: ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC

Dirección: 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, CA 90025, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder). _____

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: TAO, Chunlin; DESAI, Neil, P.; SOON-SHIONG, Patrick

Dirección: 1800 Camden Avenue, Suite #301, Los Angeles, CA 90025, Estados Unidos de América; 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, CA 90025, Estados Unidos de América; 149 South Barrington Avenue, #311, Los Angeles, CA 90049, Estados Unidos de América; respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2010/046684

Fecha

25.08.2010

Publicación Internacional No

WO 2011/025838

A1

Fecha

03.03.2011

6 Título (54):

TERAPIA DE COMBINACIÓN CON COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS DE TAXANO E INHIBIDORES DE HEDGEHOG

7 Clasificación Internacional (51):

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

25.08.2009

61/236,813

9 Comprobante de pago No. 12-11493, 12-3180, 12-11543, 12-11544

Fecha 23.03.2012

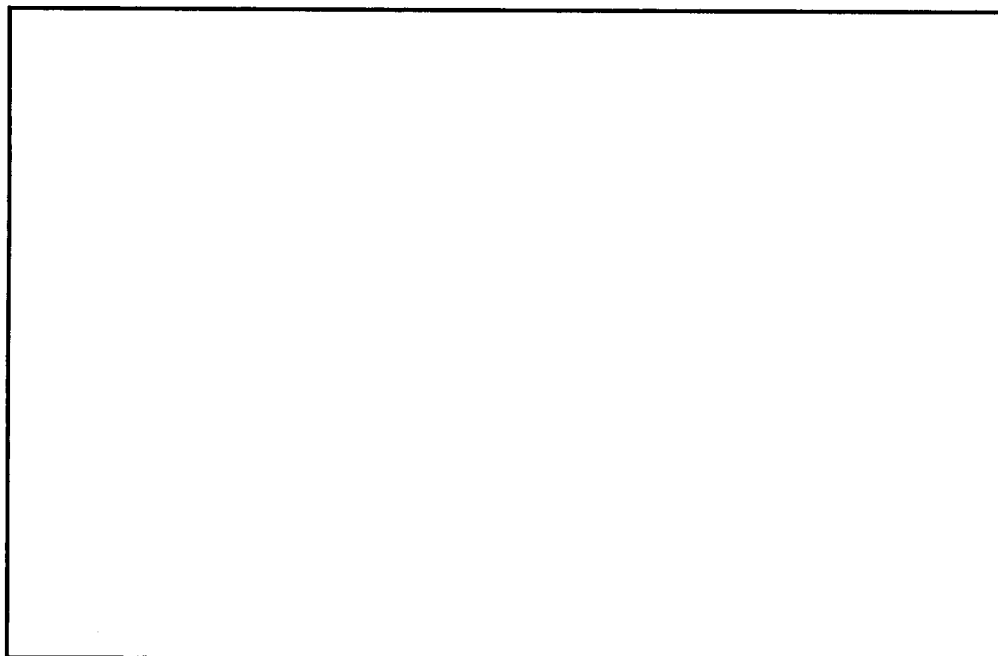
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

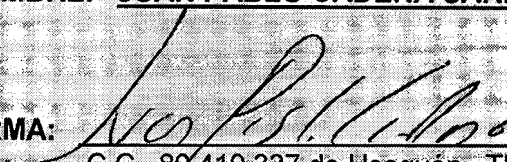
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 590.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 270.000 (9*\$30.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

3

AS 120.069

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0011493

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2012 - 17:18:14

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446274522	02/02/2012	38.767.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049620- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 16:10:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

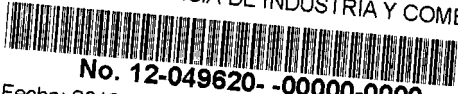
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

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

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

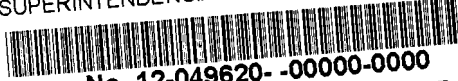
Febrero 3 de 2012 - 17:18:22

As. 120.069

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 003180	
				Bogotá D.C., Enero 13 de 2012 - 13:37:39	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427028324	12/01/2012	16.602.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	150.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
=====					
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-049620- -00000-0000 Fecha: 2012-03-23 16:10:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 134 Act. 411 PRESENTACION Folios: 132					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 13 de 2012 - 13:38:10					

As. 120.069

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0011543	
				Bogotá D.C., Febrero 03 de 2012 - 17:18:14	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446274522	02/02/2012	38.767.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00	
				\$60.000.00	
=====					
SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-049620- -00000-0000 Fecha: 2012-03-23 16:10:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 134 Act. 411 PRESENTACION Folios: 132					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Febrero 3 de 2012 - 17:18:24					

- / -

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2012 - 17:18:14

NI 860.047.372

CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446274522	02/02/2012	38.767.000,00
--------------	-----------------	-----------	-----------	------------	---------------

1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS

60.000,00

60.000.00

\$60,000.00

=====

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049620- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 16:10:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

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

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

, Febrero 3 de 2012 - 17:18:24

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 March 2011 (03.03.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/025838 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/337 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/046684

(22) International Filing Date:
25 August 2010 (25.08.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/236,813 25 August 2009 (25.08.2009) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TAO, Chunlin [US/
US]; 1800 Camden Avenue, Suite #301, Los Angeles, CA
90025 (US). DESAI, Neil, P. [US/US]; 11755 Wilshire
Boulevard, Suite 2000, Los Angeles, CA 90025 (US).
SOON-SHIONG, Patrick [US/US]; 149 South Barring-
ton Avenue, #311, Los Angeles, CA 90049 (US).

(74) Agents: POLIZZI, Catherine, M. et al.; Morrison & Fo-
rster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA
94304-1018 (US).

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

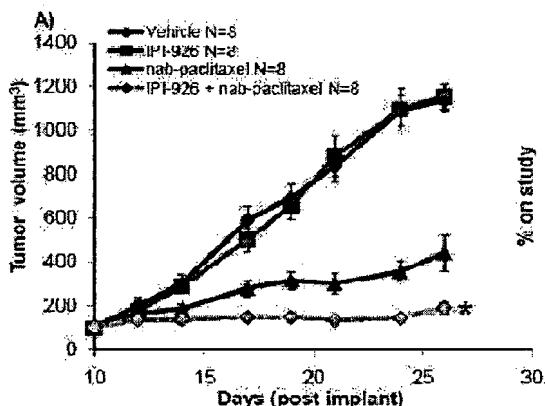
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,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

Published:

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

(54) Title: COMBINATION THERAPY WITH NANOPARTICLE COMPOSITIONS OF TAXANE AND HEDGEHOG IN-
HIBITORS

Figure 2A



(57) Abstract: The present invention provides combination therapy methods of treating a proliferative disease (such as cancer) comprising administering to an individual an effective amount of a taxane in a nanoparticle composition, and a hedgehog inhibitor that inhibits a hedgehog signaling pathway.

TERAPIA DE COMBINACIÓN CON COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS DE TAXANO E INHIBIDORES DE HEDGEHOG

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 U. S. C. § 119(e) de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 61/236,813 presentada en agosto 25, 2009, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

[0002] La presente invención se relaciona con 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.

ANTECEDENTES

[0003] Alrededor de 1,4 millones de casos nuevos de cáncer serán diagnosticados en los Estados Unidos en el 2005 y más de 550,000 personas morirán por la enfermedad. American Cancer Society, Inc. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society, Inc., 2005. El cáncer es una causa principal de muerte en todo el mundo. El cáncer es la segunda causa de muerte en este país. Alrededor del 64 por ciento de todas las personas diagnosticadas con cáncer vivirán 5 años después del diagnóstico. Los tipos más comunes de cáncer, según se define por una incidencia anual estimada de 40,000 casos o más para el 2010 según se reporta por American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010, son cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer colorrectal, linfoma no-Hodgkin, cáncer de endometrio, cáncer pancreático, cáncer de riñón (célula renal), cáncer de próstata, leucemia, y cáncer de tiroides. A pesar de avances significativos en el campo de la quimioterapia, muchas de las formas más prevalentes de cáncer todavía se resisten a la intervención quimioterapéutica.

[0004] Entre todos los cánceres, el cáncer pancreático ocupa el lugar número cuatro como la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Se estima que, solo en el 2009 se diagnosticarán aproximadamente 42,470 individuos en los Estados Unidos con cáncer pancreático. Debido a que usualmente se diagnostica

en una etapa avanzada, el índice de supervivencia es pobre en comparación con aquellos otros tipos de cáncer. Menos del 5 por ciento de aquellos diagnosticados con cáncer pancreático aún viven cinco años después del diagnóstico. La remisión completa de la enfermedad es extremadamente rara. A pesar del esfuerzo por desarrollar terapéuticos para el cáncer pancreático, la incidencia del cáncer pancreático general y los índices de mortalidad han cambiado muy poco en las últimas tres décadas.

[0005] Se ha mostrado que los taxanos (tales como paclitaxel y docetaxel) tienen efectos antineoplásicos y anticancerígenos significativos en una amplia variedad de cánceres. Por ejemplo, el paclitaxel actúa al interferir con la función normal de la descomposición de los microtúbulos. El paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina, el elemento fundamental de los microtúbulos, que provoca hiperestabilización de las estructuras de microtúbulo. La estructura de microtúbulo/paclitaxel resultante es incapaz de desensamblarse, deteniendo por lo tanto la mitosis e inhibiendo la angiogenia. Sin embargo, la pobre solubilidad acuosa para los taxanos, presenta retos significativos para el desarrollo de terapéuticos para el cáncer con base en taxano. Adicionalmente, queda por estudiar la interacción de diferentes formulaciones de taxano con otros agentes terapéuticos en el contexto de terapia de combinación.

[0006] Se han desarrollado composiciones de nanopartículas con base en albúmina como un sistema de suministro de fármaco para proporcionar fármacos sustancialmente insolubles en agua tales como taxanos. Ver, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, y 6,537,579 y también en las Publicaciones de Patentes Estadounidenses 2005/0004002 y 2007/0082838. La tecnología de nanopartículas con base en albúmina utiliza las propiedades naturales de la albúmina para transportar y suministrar fármacos sustancialmente insolubles en agua a los sitios de la enfermedad. Estas nanopartículas se incorporan fácilmente en los procesos de transporte propios del cuerpo y son capaces para explotar la atracción de los tumores a la albúmina, permitiendo el suministro de mayores concentraciones del fármaco activo encapsulado en las nanopartículas al sitio objetivo. Adicionalmente, la tecnología de nanopartículas con base en albúmina ofrece la capacidad de mejorar una solubilidad del fármaco al evitar la necesidad de químicos tóxicos, tales como disolventes, en el proceso de administración, en consecuencia mejorando

potencialmente la seguridad a través de la eliminación de los efectos secundarios relacionados con el disolvente.

[0007] Se necesitan tratamientos más efectivos para el cáncer, tal como cáncer pancreático.

[0008] Las descripciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas relacionadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer. La invención proporciona métodos de terapia de combinación para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.

[0010] Los métodos descritos aquí son particularmente útiles para los individuos que tienen cáncer, que incluyen por ejemplo uno cualquiera de los siguientes cánceres: carcinoma de célula basal, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda, cáncer pancreático, cáncer de pulmón (carcinoma microcítico de pulmón y carcinoma no microcítico de pulmón), 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 de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de adenocarcinoma ductal de páncreas, adenocarcinoma de colon, y cistoadenocarcinoma de ovario.

[0011] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático, que incluye por ejemplo adenocarcinoma pancreático, carcinoma pancreático adenoescamoso,

pancreático carcinoma epidermoide, y carcinoma pancreático de células gigantes. Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer exocrino pancreático. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático endocrino (tal como cáncer de célula de islote). En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático metastásico avanzado.

[0012] Los métodos descritos aquí generalmente requieren la administración de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se dirige directamente a Smoothed. En algunas modalidades, 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 modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos proporcionados en la Tabla 1. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos proporcionados en la Tabla 4. En algunas modalidades, 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 modalidades, el inhibidor se selecciona de los compuestos proporcionados en la Tabla 2. En algunas modalidades, el inhibidor se selecciona de los compuestos proporcionados en la Tabla 5. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos proporcionados en la Tabla 3. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, o derivados de los mismos. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), o LDE225. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es una ciclopamina o derivado de la misma. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se proporciona en la forma de nanopartículas (tales como

nanopartículas que comprenden un inhibidor de hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

[0013] La composición que comprende nanopartículas de taxano (también denominadas como "composición de nanopartículas de taxano") y el inhibidor de hedgehog se pueden administrar de forma simultánea, ya sea en la misma composición o en composiciones separadas. Alternativamente, la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se administran secuencialmente, es decir, la composición de nanopartículas de taxano se administra ya sea antes o después de la administración del inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano se administra antes de la administración del inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano se administra después de la administración del inhibidor de hedgehog.

[0014] En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog es simultánea, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas de taxano y aquella del inhibidor de hedgehog se sobrepone. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano se administra durante por lo menos un ciclo (por ejemplo, por lo menos cualquiera de 2, 3, o 4 ciclos) antes de la administración del inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se administra durante por lo menos cualquiera de una, dos, tres, o cuatro semanas.

[0015] En algunas modalidades, no es simultánea la administración de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas de taxano se termina antes que se administre el inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la administración del inhibidor de hedgehog se termina antes que se administre la composición de nanopartículas de taxano.

[0016] En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente administrar una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como gemcitabina). Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo

a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog; y c) una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0017] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog; y c) una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0018] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva 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 efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva 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), y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar

cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la Tabla 3, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, y derivados de los mismos, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de GDC-0449, XL 139, IPI926, IPI609 (IPI269609), y LDE225, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de una ciclopamina o derivado de la misma (tal como IPI926), y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0019] Los métodos descritos aquí generalmente comprenden la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina. En algunas modalidades, las nanopartículas en la composición descrita aquí tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm, que incluye por ejemplo no más de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50% (por ejemplo por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 200 nm, que incluye por ejemplo no más de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50% (por ejemplo por lo menos uno cualquiera de

60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas en la composición caen dentro del rango de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, que incluye por ejemplo uno cualquiera de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm, aproximadamente 40 a aproximadamente 150, aproximadamente 50 a aproximadamente 120, y aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

[0020] En algunas modalidades, la proteína portadora tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, se reticulan por lo menos aproximadamente 5% (que incluye por ejemplo por lo 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 (por ejemplo se reticulan a través de uno o más enlaces disulfuro).

[0021] En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel) recubierto con una proteína portadora, tal como albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humana). En algunas modalidades, la composición comprende taxano en la forma de nanopartículas y no nanopartícula, en donde por lo menos aproximadamente cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% del taxano en la composición está en forma de nanopartícula. En algunas modalidades, 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 modalidades, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que es sustancialmente libre de materiales poliméricos (tal como matriz polimérica).

[0022] En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano es sustancialmente libre de tensoactivos (tal como libre) (tales como Cremophor®, Tween 80, u otros disolventes orgánicos utilizados para la administración de taxanos). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, o 1% de disolvente orgánico. En algunas modalidades, la relación en peso de la proteína portadora (tal como albúmina) y taxano en la composición de nanopartículas de taxano es aproximadamente 18:1 o menos, tales como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas modalidades, la relación en peso de la proteína portadora (tal como

albúmina) y taxano en la composición cae dentro del rango de una cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 a 9:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas modalidades, la relación en peso de la proteína portadora y taxano en la porción de nanopartículas de la composición es aproximadamente una 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.

[0023] En algunas modalidades, la composición de partícula comprende una o más de las anteriores características.

[0024] En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano es Abraxane®. Las composiciones de nanopartículas de taxano que comprenden otros taxanos (tales como docetaxel y ortataxel) también pueden comprender una o más de las siguientes características.

[0025] También se proporcionan equipos y composiciones útiles para los métodos descritos aquí.

[0026] Estos y otros aspecto y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada posterior y las reivindicaciones adjuntas. Se entenderá que una, alguna o todas las propiedades de las diversas modalidades descritas aquí se pueden combinar para formar otras modalidades de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0027] La Figura 1 muestra el efecto del inhibidor de hedgehog IPI-926 sobre la expresión de mARN Gli 1 de murino en modelos de xenoinjerto de cáncer pancreático de L3.6pl y ASPC-1.

[0028] La Figura 2A muestra el volumen del tumor (mm³) con el tratamiento de solo el vehículo (N=8), IPI-926 (N=8), Abraxane® (también conocido como "nab-paclitaxel") (N=8) y Abraxane® + IPI-926 (N= 8) en modelo de xenoinjerto pancreático L3.6pl. La Figura 2B muestra el % de ratones con xenoinjerto pancreático L3.6pl que permanece en estudio con solo el tratamiento de vehículo,

IPI-926, Abraxane® y Abraxane® + IPI-926. Los ratones se retiran del estudio cuando los tumores alcanzan 1000 mm³.

[0029] La Figura 3 muestra mayores niveles de paclitaxel y detención G2/M final incrementada en los tumores tratados con IPI-926 y nab-paclitaxel. La Figura 3 A muestra los niveles de paclitaxel en los tumores L3.6pl tratados con vehículo, solo Abraxane®, y la combinación de IPI-926 y Abraxane®. Las Figuras 3B muestran el % de células de tumor positivas histona fosforilada H3 ("PH3") tratadas con vehículo, solo Abraxane®, y la combinación de IPI-926 y Abraxane®. La Figura 3C muestra el inmunoteñido PH3 de células de tumor tratadas con vehículo, solo Abraxane®, y la combinación de IPI-926 y Abraxane® (200x).

[0030] La Figura 4 muestra el volumen del tumor (mm³) con el tratamiento de solo el vehículo (N=8), IPI-926 (N=8), Abraxane® (N=8) y Abraxane® + IPI-926 (N=8) en modelo de tumor pancreático ASPC-1.

[0031] Las Figuras 5A y 5B muestran el volumen del tumor (mm³) (Figura 5A) y % de cambio de peso corporal (Figura 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 del tumor (mm³) (Figura 5C) y % de cambio de peso corporal (Figura 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 modelo de xenoinjerto HT29.

[0032] Las Figuras 6A y 6B muestran el volumen del tumor (mm³) (Figura 6A) y % de cambio de peso corporal (Figura 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 modelo de xenoinjerto HT29.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0033] La presente invención proporciona métodos de terapia de combinación que comprende la administración de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina) en conjunto con un inhibidor de hedgehog,

y opcionalmente con un antimetabolito (tal como gemcitabina). Los métodos descritos aquí son generalmente útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, particularmente cáncer.

[0034] Se entienden que los aspectos y modalidades de la invención descritas aquí incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente de" aspectos y modalidades.

Definiciones

[0035] Como se utiliza aquí, "tratamiento" es un método para obtener resultados clínicos benéficos o deseados. Para propósitos de esta invención, los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno cualquiera o más de: alivio de uno o más síntomas, disminución del grado de enfermedad, prevención o retraso de la propagación (por ejemplo, metástasis, por ejemplo metástasis al pulmón o al ganglio linfático) de la enfermedad, prevención o retraso de la recurrencia de la enfermedad, retraso o disminución del progreso de la enfermedad, mejora del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total). También se abarca por "tratamiento" una reducción de la consecuencia patológica de una enfermedad proliferativa. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos de tratamiento.

[0036] Como se utiliza aquí, una "enfermedad proliferativa" incluye enfermedad neoplásica (que incluye benigno o cancerígeno) y/o cualquier metástasis. Una enfermedad proliferativa puede incluir afecciones hiperproliferativas tales como hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogenia, soriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o reestenosis después de angioplastia. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es una enfermedad no cancerígena. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es un tumor benigno o maligno.

[0037] El término "cantidad efectiva" utilizado aquí se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno específico, afección o enfermedad tal como mejorar, paliar, atenuar, y/o retrasar uno o más de sus síntomas. Con referencia un cánceres u otra proliferación celular no deseada, una

cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para provocar que un tumor reduzca y/o disminuya el índice de crecimiento del tumor (tal como suprimir el crecimiento de tumor) o prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. En algunas modalidades, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas modalidades, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente prevenir o retrasar la recurrencia. Una cantidad efectiva se puede administrar en una o más administraciones.

[0038] El término “individuo” se refiere a un mamífero, que incluye humanos. Un individuo incluye, pero no se limita a, humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor, o primate.

[0039] “Ámbito adyuvante” se refiere a un ámbito clínico en el que un individuo ha tenido una historia de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, y generalmente (pero no necesariamente) son sensibles a la terapia, que incluye, pero no se limita a, cirugía (tal como resección quirúrgica), radioterapia, y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historia de la enfermedad proliferativa (tal como cáncer), estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o administración en el “ámbito adyuvante” se refiere a un modo posterior de tratamiento. El grado de riesgo (es decir, cuando un individuo en el ámbito adyuvante se considera como “alto riesgo” o “bajo riesgo”) depende de diversos factores, más usualmente el grado de enfermedad cuando se trata primero.

[0040] “Ámbito de neoadyuvante” se refiere a un ámbito clínico en el que un método se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.

[0041] “Inhibidor de hedgehog” utilizado aquí se refiere a un agente que inhibe una ruta de señalización de hedgehog, por ejemplo al afectar la actividad de uno o más componentes de la ruta de señalización de hedgehog, ya sea directa o indirectamente.

[0042] Como se utiliza aquí, “hedgehog” se refiere genéricamente a cualquiera de los homólogos de mamífero de la proteína hedgehog Drosophila, e incluye por lo menos Sonic hedgehog (Shh), Desert hedgehog (Dhh) y Indian hedgehog (Ihh).

[0043] Los términos “ruta de señalización de hedgehog” como se utiliza aquí se refiere a la cascada de señalización mediada por (o en dirección 3’) hedgehog y sus receptores que resultan en cambios de expresión de gen y otros cambios fenotípicos típicos de la actividad hedgehog.

[0044] El término “componente de la ruta de señalización de hedgehog” o “componente de señalización de hedgehog” utilizados de forma intercambiable se refiere a las moléculas que participan en la ruta de señalización de hedgehog. Un componente de señalización de hedgehog frecuentemente afecta la transmisión de la señal hedgehog en células o tejidos, afectando por lo tanto los niveles de expresión de gen en dirección 3’ y/o otros cambios fenotípicos asociados con la activación de la ruta hedgehog.

[0045] El término “proteínas” se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (que incluye longitud completo o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, que comprenden aminoácidos modificados, y/o se interrumpen mediante no aminoácidos. El término también abarca un polímero de aminoácido que se ha modificado naturalmente o mediante intervención; por ejemplo, formación de enlace de disulfuro, glucosilación, lipidización, 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 (que incluye, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), así como también otras modificaciones conocidas en la técnica.

[0046] Una composición es “sustancialmente libre de Cremophor” o “sustancialmente libre de tensoactivo” si la cantidad de Cremophor o tensoactivo en la composición no es suficiente para provocar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando se administra la composición de nanopartículas al individuo.

[0047] “En conjunto con” utilizado aquí se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento adicionalmente a otra modalidad de tratamiento, tal como la administración de una composición de nanopartículas descrita aquí adicionalmente para la administración del otro agente al mismo individuo. Tal como, “en conjunto con” se refiere a la administración de una modalidad de

tratamiento antes, durante o después de suministro de otra modalidad de tratamiento al individuo.

[0048] Con referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro aquí incluye (y describe) las modalidades que se dirigen a aquel valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que se refiere a “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”.

[0049] Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singular “un” “o,” y “el” incluye referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Se entiende que los aspectos y modalidades de la invención descritos aquí incluyen “que consiste” y/o “que consiste esencialmente de” aspectos y modalidades.

Métodos de la presente invención

[0050] La presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel (por ejemplo, en algunas modalidades, la composición de nanopartículas es Abraxane®). En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un tumor que se perfunde pobremente y/o se vasculariza pobremente. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático.

[0051] La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer. La invención proporciona métodos de terapia de combinación para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición

que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.

[0052] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50% (por ejemplo por lo 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.

[0053] Los métodos descritos aquí son particularmente útiles para los individuos que tienen cáncer, que incluye por ejemplo uno cualquiera de los siguientes cánceres: cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de célula basal, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda, cáncer de pulmón (carcinoma microcítico de pulmón y carcinoma no microcítico de pulmón), 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 de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de adenocarcinoma ductal de páncreas, adenocarcinoma de colon, y cistadenocarcinoma de ovario. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de meduloblastoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, carcinoma de célula basal, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer de colon, y cáncer pancreáticos. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de colon. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor que se perfunde pobremente y/o se vasculariza pobremente.

[0054] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático, que incluye por ejemplo adenocarcinoma pancreático, carcinoma pancreático adenoescamoso, carcinoma pancreático epidermoide, o carcinoma pancreático de células gigantes. Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer exocrino pancreático. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático endocrino (tal como cáncer de célula de islote). En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático metastásico avanzado.

[0055] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50% (por ejemplo por lo 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.

[0056] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de colon, que incluye por ejemplo adenocarcinoma de colon, melanoma de colon, linfoma de colon, o carcinoide de colon. En algunas modalidades, el cáncer de colon es etapa I, etapa

II, etapa III, o etapa IV. En algunas modalidades, el cáncer de colon hace metástasis o está avanzado localmente. Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de colon, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de colon, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el cáncer de colon es adenocarcinoma de colon. En algunas modalidades, el cáncer de colon es cáncer de colon metastásico avanzado.

[0057] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de colon, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer de colon, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, las nanopartículas tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50% (por ejemplo por lo 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.

[0058] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva 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 modalidades, se proporciona un método

para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva 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 (IIe). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog seleccionado de los compuestos proporcionados en la Tabla 1 y/o Tabla 4. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog seleccionado de los compuestos proporcionados en la Tabla 2 y/o Tabla 5. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog seleccionado de los compuestos proporcionados en la Tabla 3.

[0059] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es una ciclopamina o derivado de la misma (tal como IPI926). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva 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-LD E225). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, o un derivado del mismo. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), o LDE225. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225, o BMS-833923/XL139. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de IPI926.

[0060] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI1C4. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI1C5. En algunas modalidades, se proporciona un método

para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI1C6. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI1C7. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI2C4. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI2C5. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI2C6. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI2C7. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI2012. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI1914. En algunas modalidades, se proporciona un método

para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI2088. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de ABI2099. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se proporciona en la forma de nanopartículas (tales como nanopartículas que comprenden un inhibidor de hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

[0061] En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva 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 modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva 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 modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog seleccionado de los compuestos proporcionados en la Tabla 1 y/o Tabla

4. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog seleccionado de los compuestos proporcionados en la Tabla 2 y/o Tabla 5. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog seleccionado de los compuestos proporcionados en la Tabla 3.

[0062] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es una ciclopamina o derivado de la misma (tal como IPI926). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva 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 modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, o un derivado del mismo. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de

hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), o LDE225. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog es GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225, o BMS-833923/XL139. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de IPI926.

[0063] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C4. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C5. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C6. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C7. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2C4. En algunas modalidades, se proporciona un método para

tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2C5. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2C6. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2C7. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2012. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1914. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2088. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2099. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se proporciona en la forma de nanopartículas (tales como nanopartículas que comprenden un inhibidor de hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

[0064] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva 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 modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva 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 modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la Tabla 3. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, y derivados de los mismos. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), y LDE225. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225, y BMS-833923/XL139. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de una

ciclopamina o derivado de la misma (tal como IPI926). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de IPI926.

[0065] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C4. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C5. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C6. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1C7. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2C4. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2C5. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2C6. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b)

una cantidad efectiva de ABI2C7. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2012. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI1914. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2088. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de ABI2099. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se proporciona en la forma de nanopartículas (tales como nanopartículas que comprenden un inhibidor de hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina)).

[0066] La composición que comprende nanopartículas de taxano (también denominadas como "composición de nanopartículas de taxano") y el inhibidor de hedgehog se pueden administrar de forma simultánea, ya sea en la misma composición o en composiciones separadas. Alternativamente, la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se administran secuencialmente, es decir, la composición de nanopartículas de taxano se administra ya sea antes o después de la administración del inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano se administra antes de la administración del inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano se administra después de la administración del inhibidor de hedgehog.

[0067] En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog es simultánea, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas de taxano y aquel del inhibidor de hedgehog se traslapa entre sí. En algunas modalidades, la

composición de nanopartículas de taxano se administra durante por lo menos un ciclo (por ejemplo, por lo menos cualquiera de 2, 3, o 4 ciclos) antes de la administración del inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se administra durante por lo menos cualquiera de una, dos, tres, o cuatro semanas.

[0068] En algunas modalidades, no es simultánea la administración de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas de taxano se termina antes que se administre el inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la administración del inhibidor de hedgehog se termina antes que se administre la composición de nanopartículas de taxano.

[0069] En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente administrar una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como gemcitabina). Así, por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog; y c) una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0070] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog; y c) una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como gemcitabina). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una

albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0071] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva 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 efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva 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), y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la Tabla 3, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0072] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, y derivados de los mismos, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un compuesto

seleccionado de GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609), y LDE225, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225, y BMS-833923/XL139, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de una ciclopamina o derivado de la misma (tal como IPI926), y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de IPI926, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0073] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI1C4, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI1C5, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI1C6, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición

que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI1C7, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI2C4, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI2C5, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI2C6, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI2C7, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI2012, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI1914, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como

Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI2088, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer (tal como cáncer pancreático o cáncer de colon), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de ABI2099, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0074] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un cáncer, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de GDC-0449, en donde el cáncer es un tumor sólido localmente avanzado o tumor sólido metastásico. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un cáncer, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de GDC-0449, en donde el cáncer es carcinoma de célula basal avanzado, cáncer colorrectal metastásico o cáncer de ovario avanzado. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un tumor sólido metastásico y/o avanzado, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de IPI926.

[0075] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un tumor localmente avanzado o un tumor sólido metastásico, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de NVP-LDE225. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de BMS-833923/XL139.

[0076] También se proporcionan aquí métodos para mejorar el suministro de un taxano a un tumor que comprende administrar a un individuo una cantidad efectiva

de un inhibidor de hedgehog y viceversa. En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar el suministro de un taxano a un tumor al administrar al individuo a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden el taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar el suministro de paclitaxel a un tumor al administrar al individuo a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar el suministro de un inhibidor de hedgehog a un tumor al administrar al individuo a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden el taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar el suministro de un inhibidor de hedgehog a un tumor al administrar al individuo a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar el suministro de un compuesto a un tumor al administrar al individuo a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden el taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) un inhibidor de hedgehog y c) una cantidad efectiva del compuesto. En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar el suministro de un compuesto a un tumor al administrar al individuo a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) el compuesto.

[0077] En algunas modalidades, el tumor tiene estroma extenso. En algunas modalidades, el tumor es pancreático, de pulmón, de colon, o melanoma. En algunas modalidades, el tumor se perfunde pobremente y/o se vasculariza pobremente.

[0078] En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la metástasis de tumor en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog inhiben

sinérgicamente la metástasis de tumor. En algunas modalidades, se inhibe por lo menos aproximadamente 10% (que incluye por ejemplo por lo menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de metástasis. En algunas modalidades, se proporciona el método para inhibir metástasis a los ganglios linfáticos. En algunas modalidades, se proporciona el método para inhibir metástasis al pulmón. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel.

[0079] En algunas modalidades, se proporciona un método para prolongar la supervivencia (tal como supervivencia libre de enfermedad) en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para prolongar la supervivencia (tal como supervivencia libre de enfermedad) en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la supervivencia se prolonga durante por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 12, o 24 meses.

[0080] En algunas modalidades, se proporciona un método para provocar remisión de enfermedad (parcial o completa) en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para provocar remisión de enfermedad (parcial o completa) en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.

[0081] En algunas modalidades, se proporciona un método para mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una

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

[0082] En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la desmoplasia estromal en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.

[0083] En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir el crecimiento de citoblastos neoplásicos en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.

[0084] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde la expresión de Gli (tal como Gli-I) se reduce (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en comparación con un individuo de control no tratado.

[0085] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el individuo tiene densidad vascular de tumor incrementada como un resultado del tratamiento. En algunas modalidades, se proporciona un método

para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el individuo tiene densidad vascular de tumor reducida como un resultado del tratamiento.

[0086] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el individuo tiene angiogenia incrementada como un resultado del tratamiento. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el individuo tiene angiogenia reducida como un resultado del tratamiento.

[0087] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el individuo tiene estroma colapsado como un resultado del tratamiento. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el individuo tiene densidad de microvasos incrementada (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en un tumor como un resultado del tratamiento.

[0088] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en

donde el individuo tiene concentración incrementada del taxano en el sitio de tumor comparada con un individuo al que no se administra una cantidad efectiva del inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, en donde el individuo tiene concentración incrementada del inhibidor de hedgehog en el sitio de tumor comparada con un individuo al que no se administra una cantidad efectiva del taxano.

[0089] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora, b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de un tercer compuesto antineoplásico (tal como gemcitabina), en donde el individuo tiene concentración incrementada del compuesto antineoplásico en el sitio de tumor comparada con un individuo al que no se administra una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína portadora y una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.

[0090] En algunas modalidades, la cantidad del fármaco (tal como el inhibidor de hedgehog o la composición de nanopartículas de taxano) puede en algunas modalidades ser suficiente para: (i) reducir el número de células neoplásicas; (ii) reducir el tamaño de tumor; (iii) inhibir, retardar, disminuir algún grado y preferiblemente detener la infiltración de célula neoplásica en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, disminuir en algún grado y preferiblemente detener) la metástasis de tumor; (v) inhibir el crecimiento de tumor; (vi) prevenir o retardar la ocurrencia y/o recurrencia del tumor; (vii) aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; (viii) prolongar la supervivencia completa; (ix) prolongar la supervivencia libre de enfermedad; (x) provocar remisión de partícula de la enfermedad; y/o (xi) provocar remisión completa de la enfermedad. En algunas modalidades, la cantidad del inhibidor de hedgehog es suficiente para: (i) inhibir la desmoplasia estromal; (ii) inhibir el crecimiento de citoblastos neoplásicos; (iii) inhibir la señalización autocrina hedgehog; (iv) inhibir la señalización paracrina hedgehog; y/o (v) reducir el nivel de expresión de Gli (tal

como Gli-I)(por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en comparación con un individuo de control no tratado.

[0091] En algunas modalidades, la cantidad del inhibidor de hedgehog o composición de nanopartículas de taxano es efectiva para: (i) provocar colapso estromal, (ii) incrementar la concentración de gemcitabina u otro compuesto antineoplásico (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor cuando se administra en combinación con gemcitabina o el otro compuesto antineoplásico, y/o (iii) incrementar la densidad de microvaso (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor. En algunas modalidades, la cantidad del inhibidor de hedgehog y composición de nanopartículas de taxano juntos son efectivos para: (i) provocar colapso estromal, (ii) incrementar la concentración de gemcitabina u otro compuesto antineoplásico (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor cuando se administra en combinación con gemcitabina o el otro compuesto antineoplásico, y/o (iii) incrementar la densidad de microvaso (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor. En algunas modalidades, la cantidad del inhibidor de hedgehog y composición de nanopartículas de taxano son efectivas sinérgicamente para: (i) provocar colapso estromal, (ii) incrementar la concentración de gemcitabina u otro compuesto antineoplásico (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor cuando se administra en combinación con gemcitabina o el otro compuesto antineoplásico, y/o (iii) incrementar la densidad de microvaso (por ejemplo mediante por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%) en el tumor.

[0092] En algunas modalidades, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog inhiben sinérgicamente crecimiento de tumor. En algunas modalidades, se inhibe por lo menos aproximadamente 10% (que incluye por ejemplo por lo menos aproximadamente

cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) crecimiento de tumor. En algunas modalidades, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra mediante administración intravenosa. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se administra mediante administración intraperitoneal. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se administra mediante administración oral. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano se administra mediante administración intravenosa y el inhibidor de hedgehog se administra mediante administración oral.

[0093] En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas de taxano está entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad efectiva del inhibidor de hedgehog es aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (que incluye por ejemplo aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas de taxano está entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad efectiva del inhibidor de hedgehog es aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (que incluye por ejemplo aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición de nanopartículas de taxano es aproximadamente 100 mg/m². En algunas modalidades, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas de taxano está entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad efectiva del inhibidor de hedgehog es

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

[0094] En algunas modalidades, los métodos comprenden adicionalmente la administración de uno o más agentes adicionales. El agente adicional puede ser otro agente que inhibe una ruta de señalización de hedgehog, tal como los agentes descritos aquí. Alternativamente, el agente adicional es un agente quimioterapéutico, tales como agentes quimioterapéuticos descritos en la Solicitud de Patente Estadounidense No. 2006/0263434, incorporada aquí en su totalidad. En algunas modalidades, el agente adicional es uno cualquiera de dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, lenalidomida, sunitinib, erlotinib, paclitaxel, y docetaxel.

[0095] Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa, que comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de un agente adicional seleccionado del grupo que consiste de dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, lenalidomida, sunitinib, paclitaxel, y docetaxel.

[0096] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa, que comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de un antimetabolito. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa, que comprende administrar: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog, y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0097] En algunas modalidades, la gemcitabina se administra en una dosis de aproximadamente 500-5000 mg/m², que incluye por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1000-2000 mg/m² (que incluye 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 modalidades, la gemcitabina se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (que incluye por ejemplo aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20

mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas modalidades, la gemcitabina se administra semanalmente, quincenalmente, cada tres semanas, cada cuatro semanas, dos de cada tres semanas, y tres de cada cuatro semanas.

[0098] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende administrar: a) aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m² Abraxane® semanalmente, b) aproximadamente 1000 a aproximadamente 2000 mg/m² gemcitabina una vez cada cuatro semanas, y c) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se administra oralmente, por ejemplo en una dosis diaria de aproximadamente 4-120 mg/kg (por ejemplo 4-40 mg/kg, 40-75 mg/kg, o 75-100 mg/kg). La administración de gemcitabina puede ser simultánea con aquella de la composición de nanopartículas de taxano, o secuencial con aquella de la composición de nanopartículas de taxano. Por ejemplo, la administración de la gemcitabina puede ser inmediatamente después de o antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano.

[0099] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende administrar: a) aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg/kg Abraxane® semanalmente (o aproximadamente 10 a aproximadamente 180 mg/kg una vez cada cuatro días, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg/kg diariamente, o aproximadamente 30 mg/kg una vez cada tres semanas), y b) aproximadamente 30-100 mg/kg (tal como aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg/kg o aproximadamente 75-100 mg/kg) de un inhibidor de hedgehog a diario. En algunas modalidades, el Abraxane® se administra mediante inyección intravenosa. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se administra oralmente. En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente administrar aproximadamente 80 a aproximadamente 120 mg/kg de gemcitabina dos veces semanalmente mediante inyección intraperitoneal. La administración de

gemcitabina puede ser simultánea con aquella de la composición de nanopartículas de taxano, o secuencial con aquella de la composición de nanopartículas de taxano. Por ejemplo, la administración de la gemcitabina puede ser inmediatamente después de o antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano

[0100] La administración de gemcitabina puede ser simultánea con aquella del inhibidor de hedgehog, o secuencial con aquella del inhibidor de hedgehog. Por ejemplo, la administración de la gemcitabina puede ser inmediatamente después de o antes de la administración del inhibidor de hedgehog.

[0101] En algunas modalidades, se administra el método (con o sin gemcitabina) comprende adicionalmente la administración de erlotinib. Erlotinib (por ejemplo mediante administración intraperitoneal) en aproximadamente 20-200 mg/kg/día (que incluye por ejemplo 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).

[0102] En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina) para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), en donde dicho uso comprende administración simultánea y/o secuencial de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de hedgehog para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), en donde dicho uso comprende administración simultánea y/o secuencial de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina). En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones que contiene taxano de nanopartículas de taxano y composiciones que comprenden un inhibidor de hedgehog para uso simultáneo, y/o secuencial para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer).

[0103] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que contiene paclitaxel que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad

efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de hedgehog (tal como IPI926). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer pancreático, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que contiene paclitaxel que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de hedgehog (tal como IPI926), y c) una cantidad efectiva de gemcitabina.

[0104] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un cáncer en un individuo que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog inhibe la actividad de Smoothened. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es una ciclopamina o derivado de la misma. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona del grupo que consiste de GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609, y LDE225. En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el método comprende adicionalmente administrar una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el que se va a tratar se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de célula basal, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica(CML), leucemia mielógena aguda, cáncer pancreático, cáncer de pulmón (carcinoma microcítico de pulmón y carcinoma no microcítico de pulmón), 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 de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de célula basal.

[0105] En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y el inhibidor de hedgehog se administran simultáneamente. En algunas modalidades, la composición que comprende nanopartículas de taxano que comprenden albúmina y el inhibidor de hedgehog se administran secuencialmente.

[0106] En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el taxano es paclitaxel. En algunas modalidades, el taxano es docetaxel.

[0107] En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es menor de aproximadamente 1:1 a 9:1. En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la composición de nanopartículas es sustancialmente libre de Cremophor. En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el individuo es un humano. En algunas modalidades de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el inhibidor de hedgehog se administra oralmente. En algunas modalidades 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 modalidades, el inhibidor de hedgehog se administra después de la administración de la composición de nanopartículas.

Enfermedades proliferativas en un individuo que se va a tratar

[0108] Los métodos descritos aquí son útiles para tratar enfermedades proliferativas, que generalmente comprenden la administración de la combinación de la composición de las nanopartículas de taxame y el inhibidor de hedgehog a un individuo.

[0109] En algunas modalidades, el individuo es humano. En algunas modalidades, el individuo es un hombre. En algunas modalidades, el individuo es una mujer. En algunas modalidades, el individuo es de más de aproximadamente 50 años de edad, tal como más de aproximadamente cualquiera de 55, 60, 65, 70 años de edad. En algunas modalidades, el individuo se ha diagnosticado previamente con diabetes.

[0110] El individuo (tal como humano) puede tener la enfermedad avanzada o menor grado de enfermedad, tal como baja carga tumoral. En algunas

modalidades, el individuo está en una etapa temprana de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer). En algunas modalidades, el individuo está en una etapa avanzada de una enfermedad proliferativa (tal como un cáncer avanzado). En algunas modalidades, el individuo es HER2 positivo. En algunas modalidades, el individuo es HER2 negativo. En algunas modalidades, el individuo es SPARC positivo. En algunas modalidades, el individuo es SPARC negativo. En algunas modalidades, el individuo tiene una mutación (por ejemplo en Patched o Smoothened) que lleva a constituir la activación de una ruta de señalización de hedgehog. En algunas modalidades, el individuo tiene expresión aumentada de una proteína Gli (tal como Gli-I).

[0111] En algunas modalidades, el individuo tiene una enfermedad que es resistente al tratamiento de una composición de nanopartículas de solo taxano y/o combinación de una composición de nanopartículas de taxano con un agente diferente de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el individuo tiene una enfermedad que es resistente a tratamiento de un inhibidor de hedgehog solo y/o combinación de un inhibidor de hedgehog con un agente diferente de una composición de nanopartículas de un taxano (tal como una composición de no nanopartículas de taxano, por ejemplo Taxol®). En algunas modalidades, el individuo tiene una enfermedad que es resistente a tratamiento de solo gemcitabina y/o una combinación de gemcitabina y un agente diferente de un inhibidor de hedgehog o una composición de nanopartículas de taxano.

[0112] En algunas modalidades, el individuo no es sensible (o parcialmente sensible) al tratamiento de una composición de nanopartículas de solo taxano y/o combinación de una composición de nanopartículas de taxano con un agente diferente de un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, el individuo no es sensible (o parcialmente sensible) al tratamiento de un solo inhibidor de hedgehog y/o combinación de un inhibidor de hedgehog con un agente diferente de una composición de nanopartículas de un taxano. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un individuo que tiene una enfermedad que no es sensible al tratamiento de gemcitabina y/o una combinación de gemcitabina y un agente diferente de un inhibidor de hedgehog o una composición de nanopartículas de un taxano (tal como una composición de no nanopartículas de taxano, por ejemplo Taxol®).

[0113] Los métodos se pueden practicar en un ámbito adyuvante. Los métodos proporcionados aquí también se pueden practicar en un ámbito de neoadyuvante. En algunas modalidades, el individuo se ha tratado previamente. En algunas modalidades, el individuo no se ha tratado previamente. En algunas modalidades, el tratamiento está en una terapia de primera línea.

[0114] Los métodos descritos aquí son útiles para tratar enfermedades proliferativas. En algunas modalidades, se proporciona un método para reducir la proliferación celular y/o migración celular. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cualquiera de las siguientes enfermedades: reestenosis, estenosis, fibrosis, angiogenia, soriasis, aterosclerosis, y proliferación de células de músculo liso. La presente invención también proporciona métodos para retrasar el desarrollo de cualquiera de las enfermedades proliferativas descritas aquí.

[0115] En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un tumor primario. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar cáncer metastásico (es decir, el cáncer que ha hecho metástasis desde el tumor primario). En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) (y en un aspecto más amplio el método para tratar una enfermedad proliferativa) en etapas avanzadas.

[0116] En algunas modalidades, la enfermedad es un cáncer de uno cualquiera de los siguientes: carcinoma de célula basal, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda, cáncer pancreático, cáncer de pulmón (carcinoma microcítico de pulmón y carcinoma no microcítico de pulmón), 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 de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de adenocarcinoma ductal de páncreas, adenocarcinoma de colon, y cistadenocarcinoma de ovario. En algunas modalidades, el cáncer es adenocarcinoma ductal de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor que se perfunde pobremente y/o se vasculariza pobremente.

[0117] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático, que incluye por ejemplo adenocarcinoma pancreático, carcinoma pancreático adenoescamoso,

carcinoma pancreático epidermoide, y carcinoma pancreático de células gigantes. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer exocrino pancreático. En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático endocrino (tal como cáncer de célula de islote). En algunas modalidades, el cáncer pancreático es cáncer pancreático metastásico avanzado.

[0118] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (que puede ser HER2 positivo o HER2 negativo), que incluye, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, etapa IV cáncer de mama, cáncer de mama avanzado localmente, y cáncer de mama metastásico.

[0119] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón, que incluye, por ejemplo, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC, tal como NSCLC avanzado), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC, tal como SCLC avanzado), y enfermedad maligna de tumor sólido avanzada en el pulmón.

[0120] En algunas modalidades, el cáncer es meduloblastoma, rabdomiosarcoma, melanoma, carcinoma de célula basal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de próstata, o cáncer pancreático.

[0121] Otros ejemplos de cánceres que se pueden tratar mediante los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adenocortical, metaplasia mieloide agnogénica, cánceres relacionados con SIDA (por ejemplo, linfoma relacionado con SIDA), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma (por ejemplo, cerebeloso y cerebral), carcinoma de célula basal, cáncer de las vías biliares (por ejemplo, extrahepático), cáncer de vejiga, cáncer óseo, (osteosarcoma y histiocitoma de fibras malignas), tumor cerebral (por ejemplo, glioma, glioma del tallo encefálico, astrocitoma cerebeloso o cerebral (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico (maligno)), glioma maligno, ependimoma, oligodenglioma, meningioma, craneofaringioma, hemangioblastomas, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma hipotalámico y de ruta visual, y glioblastoma), cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide (por ejemplo, tumor carcinoide gastrointestinal), carcinoma de linfoma de sistema nervioso central, primario no conocido, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorrectal,

trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de endometrio (por ejemplo, cáncer de útero), ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores Ewing, cáncer de ojo (por ejemplo, melanoma intraocular y retinoblastoma), cáncer de vesícula, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estrómico gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, (por ejemplo, extracraneal, extragonadal, de ovario), tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado) (por ejemplo, carcinoma hepático y heptoma), cáncer hipofaríngeo, cáncer de célula de islote (endocrinopancreático), cáncer laríngeo, cáncer laríngeo, leucemia, cáncer de cavidad oral y labio, cáncer oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón, adenocarcinoma del pulmón, y carcinoma espinocelular), neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma), meduloblastoma, melanoma, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, síndrome neoplasia endocrina múltiple, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de epitelio de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno), cáncer pancreático, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer del peritoneo, cáncer faríngeo, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de pituitaria, blastoma pleuropulmonar, linfoma, linfoma del sistema nervioso central (microglioma), linfangiomatosis pulmonar, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de pelvis renal y útero (cáncer de célula transicional), rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, cáncer de piel (por ejemplo, no melanoma (por ejemplo, carcinoma epidermoide), melanoma, y carcinoma de célula Merkel), cáncer de intestino delgado, cáncer epidermoide, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, esclerosis tuberosa, cáncer de uretra, cáncer de vagina, cáncer de vulva, tumor de Wilms, y trastorno linfoproliferativo post-trasplante (PTLD), proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como aquel asociado con tumores cerebrales), y síndrome de Meigs.

[0122] En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido (tal como tumor sólido avanzado). Los tumores sólidos incluyen, pero no se limita a, sarcomas y carcinomas tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osterogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma,

linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejido blando, sarcoma sinovioma uterino, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colón, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma epidermoide, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma renal (que incluye por ejemplo adenocarcinoma, carcinoma renal de células claras, carcinoma renal papilar, carcinoma renal cromóforo, carcinoma renal de conductos colectores, carcinoma renal granular, carcinoma renal granular mezclado, angiomiolipomas renales, o carcinoma renal de células fusiformes), hepatoma, carcinoma de la vía biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, tumor de testículos, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico pulmonar, carcinoma vesical, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma.

[0123] En algunas modalidades el neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma) es un neoplasma de célula B. Ejemplos de neoplasmas de célula B incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas de célula B precursores (por ejemplo, leucemia/linfoma linfoblástica B precursora) y neoplasmas de célula B periféricos (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica de célula B/leucemia prolinfocítica/ linfoma linfocítico pequeño (linfocítico pequeño (SL) NHL), linfoma linfoplasmacitoide /inmunocitoma, linfoma de células del manto, linfoma de centro folicular, linfoma folicular (por ejemplo, grados citológicos: I (célula pequeña), II (célula grande y pequeña mezcladas), III (célula grande) y/o subtipo: tipo de célula predominantemente pequeña y difusa), linfoma no Hodgkin de bajo grado/folicular (NHL), NHL de grado intermedio/folicular, linfoma de célula B de zona marginal (por ejemplo, extraganglionar (por ejemplo, tipo células B monocitoides +/- tipo MALT) y/o ganglionar (por ejemplo, células B monocitoides +/-)), linfoma de zona marginal esplénica (por ejemplo, linfocitos vellosos +/-), tricoleucemia, plasmocitoma/mieloma de célula plasmática (por ejemplo, mieloma y mieloma múltiple), linfoma de célula B grande difusa (por ejemplo, linfoma mediastínico primario de célula B (tímico)), NHL difuso grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma de célula B de alto grado, NHL inmunoblástico de alto grado, similar a

Burkitt, NHL linfoblástico de alto grado, NHL de célula no dividida pequeña de alto grado, NHL de neoplasma maligna, linfoma relacionado con SIDA, y macroglobulinemia de Waldenstrom).

[0124] En algunas modalidades el neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma) es un neoplasma de célula NK putativo y/o célula T. Ejemplos de neoplasmas de célula NK putativo y/o célula T incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas de célula T precursores (leucemia/linfoma linfoblástica T precursora) y neoplasmas de célula NK y célula periféricos (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica de célula T/leucemia prolinfocítica y leucemia linfocítica granular de células grandes (LGL) (por ejemplo, tipo célula T y/o tipo célula NK), linfoma de célula T cutáneo (por ejemplo, micosis fungoide/síndrome de Sezary), linfomas de célula T principal no específica (por ejemplo, categorías citológicas (por ejemplo, célula de tamaño medio, célula grande y mediana mezcladas), célula grande, célula linfoepiteloide, subtipo linfoma hepatoesplénico y de célula T, y linfoma subcutáneo paniculítico de célula T), linfoma angioinmunoblástico de célula T (AILD), linfoma angiocéntrico, linfoma intestinal de célula T (por ejemplo, asociado a enteropatía +/-), linfoma/leucemia de célula T de adulto (ATL), linfoma célula grande anaplásica (ALCL) (por ejemplo, CD30+, tipos de célula nula y T), linfoma célula grande anaplásica, y linfomas similares a Hodgkin).

[0125] En algunas modalidades el neoplasma linfoide (por ejemplo, linfoma) es enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin puede ser el predominio de linfocitos, esclerosis nodular, celularidad mixta, agotamiento de linfocitos, y/o rico en linfocitos.

[0126] En algunas modalidades, el cáncer es leucemia. En algunas modalidades, la leucemia es leucemia crónica. Ejemplos de leucemia crónica incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielocítica crónica I (granulocítica), leucemia mielógena crónica, y linfocítica crónica (CLL). En algunas modalidades, la leucemia es leucemia aguda. Ejemplos de leucemia aguda incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, y leucemia mielocítica aguda (por ejemplo, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, y eritroleucemia).

[0127] En algunas modalidades, el cáncer es tumor líquido o plasmocitoma. El plasmocitoma incluye, pero no se limita a, mieloma. El mieloma incluye, pero no se limita a, un plasmocitoma extramedular, un mieloma solitario, y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el plasmocitoma es mieloma múltiple.

[0128] En algunas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. Ejemplos de mieloma múltiple incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple IgG, mieloma múltiple IgA, mieloma múltiple IgD, mieloma múltiple IgE, y mieloma múltiple no secretor. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma múltiple IgG. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma múltiple IgA. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple latente o poco activo. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma múltiple progresivo. En algunas modalidades, el mieloma múltiple puede ser resistente a un fármaco, tal como, pero no limitado a, bortezomib, dexametasona (Dex-), doxorubicina (Dox-), y melfalan (LR).

Inhibidores de hedgehog

[0129] Los métodos descritos aquí comprenden la administración de un inhibidor de hedgehog, a saber, un agente que inhibe una ruta de señalización de hedgehog, por ejemplo al afectar la actividad de uno o más componentes de la ruta de señalización de hedgehog, ya sea directa o indirectamente. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog está presente en una composición de nanopartícula, tales como las composiciones de nanopartículas descritas aquí.

[0130] Generalmente, la señalización de hedgehog ocurre a través de la interacción de la proteína hedgehog con el receptor hedgehog, Patched y el co-receptor Smoothened. Hay por lo menos dos homólogos mamíferos de Patched, Ptch-1 y Ptch-2, que son 12 proteínas de transmembrana que contienen un dominio de detección de estero. La unión de hedgehog y Patched activa el Smoothened, unas siete proteínas G acopladas a transmembrana, que a su vez activan una cascada de señalización que resulta en la regulación de la transcripción mediante factores de transcripción de dedo de zinc de la familia Gli (Gli-1, Gli-2, y Gli-3).

[0131] En el contexto del cáncer, la ruta de señalización de hedgehog se puede activar en la ausencia de hedgehog a través de la activación de un componente en

dirección 3', por ejemplo, mediante la sobreexpresión /activación de Smoothened y/o pérdida de función de las mutaciones en Patched, lo que resulta en activación constitutiva de la señalización de hedgehog en la ausencia de hedgehog.

[0132] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog inhibe la ruta de señalización de Sonic hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog inhibe la ruta de señalización de Indian hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog inhibe la ruta de señalización de Desert hedgehog. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog inhibe dos o más de la ruta de señalización de Sonic hedgehog, la ruta de señalización de Indian hedgehog, y la ruta de señalización de Desert hedgehog.

[0133] Cada componente de señalización de hedgehog, dependiendo de su función biológica y efectos sobre el resultado final de la activación o expresión del gen en dirección 3', se puede clasificar como reguladores positivos o negativos. Un regulador positivo es un componente de señalización de hedgehog que afecta de forma positiva la transmisión de la señal hedgehog, es decir, estimula los eventos biológicos en dirección 3' cuando está presente el hedgehog. Un regulador negativo es un componente de señalización de hedgehog que afecta de forma negativa la transmisión de la señal hedgehog, es decir inhibe los eventos biológicos en dirección 3' cuando está presente el hedgehog. Los inhibidores de hedgehog descritos aquí pueden actuar ya sea al suprimir un regulador positivo de la ruta de señalización de hedgehog o al activar o mejorar un regulador negativo de la ruta de señalización de hedgehog.

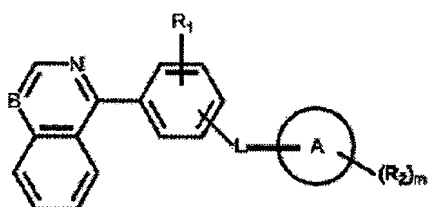
[0134] Así, por ejemplo, el inhibidor de hedgehog puede inhibir la ruta de señalización de hedgehog mediante uno cualquiera o más de los siguientes: 1) bloqueo de la capacidad de hedgehog para transducir una señal, tal como al bloquear un ligando hedgehog natural (por ejemplo, Shh, Dhh, Ihh) a partir de la unión a un receptor; 2) bloqueo de un receptor hedgehog (por ejemplo, Ptc-1, Ptc-2, Smo, etc.) desde las señales de transmisión hasta un componente en dirección 3' en la ruta de señalización de hedgehog, 3) bloqueo de la actividad de potenciación o estimulación de un componente de señalización de hedgehog regulador positivo, o 4) activación o mejora de la actividad represiva de un componente de señalización de hedgehog regulador negativo.

[0135] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog bloquea la interacción entre hedgehog y su receptor (tal como Ptc-1 o Ptc-2). En algunas modalidades, el inhibidor hedgehog inhibe la actividad de Smoothened. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog afecta la actividad de una ruta del componente de señalización de hedgehog, que incluye por ejemplo Patched (tal como Ptc-1 o Ptc-2), Smoothened, Gli (que incluye Gli-1, Gli-2, y Gli-3), Bmi-1, Fused, Supresor de Fused, Costal2 (Cos2), HIP1 (proteína de interacción Hedgehog), y Rab23.

[0136] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog inhibe el evento de señalización inducido por la activación de Smoothened. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se dirige directamente a Smoothened. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog inhibe uno o más componentes de señalización de dirección 3' de Smoothened. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe la actividad de Smoothened. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que se dirige directamente a Smoothened.

[0137] Se han descrito los inhibidores de hedgehog en las Solicitudes de Patente PCT Nos. PCT/US2010/037986 y PCT/US2010/037717, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0138] Los inhibidores de hedgehog de la presente invención incluyen compuestos isoquinolina y quinazolina de la Fórmula (I):



(I)

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

B es N o CH;

R_1 representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, cicloalquilo o un heterociclo;

L es oxígeno, NR_3 , NR_3CO , NR_3SO , NR_3SO_2 , SO_2NR_3 ; NR_3CONH , NR_3CSNH , $CONR_3$, $CSNR_3$, NR_3CHR_4 , NR_3PO o $NR_3PO(OH)$;

El anillo A es arilo, heterociclo, heteroarilo;

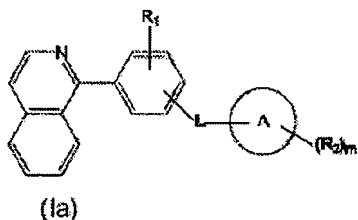
R_2 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida;

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

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido; y

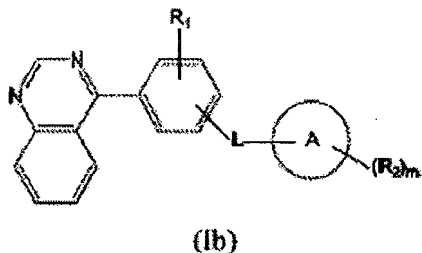
m es 0-4.

[0139] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es un compuesto de isoquinolina de la Fórmula (Ia):



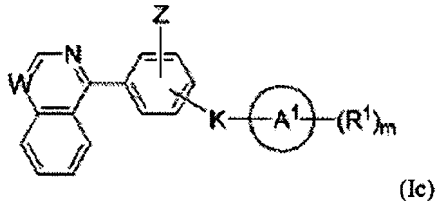
o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y m se definen como para la Fórmula (I).

[0140] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es un compuesto quinazolina de la Fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y m son como se define para la Fórmula (I).

[0141] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es un compuesto de isoquinolina o quinazolina de la Fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

K se selecciona de $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3$, $\text{NR}^3\text{S}(\text{O}_2)$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^3$, y $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$;

A^1 se selecciona de arilo, heterociclilo, y heteroarilo;

R^1 se selecciona de H, halo, nitro, $-\text{OR}^4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

$m = 0\text{-}4$;

R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

W se selecciona de CH y N;

Z se selecciona de H, halo, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OR}^4$, y ciano.

[0142] En algunas modalidades de la Fórmula (IIc),

K se selecciona de $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3$, $\text{NR}^3\text{S}(\text{O}_2)$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^3$, y $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$;

A^1 se selecciona de fenilo y piridilo;

R^1 se selecciona de H, halo, nitro, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

$m = 0\text{-}4$;

R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

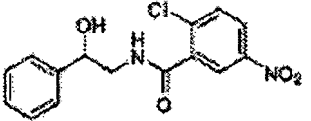
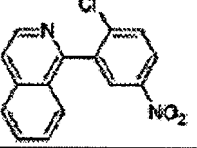
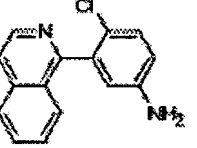
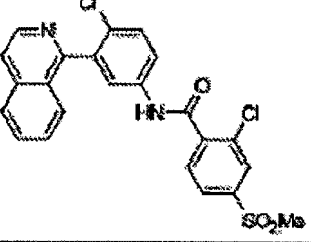
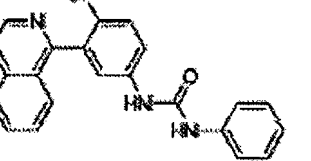
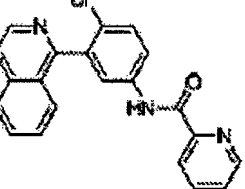
W se selecciona de CH y N; y

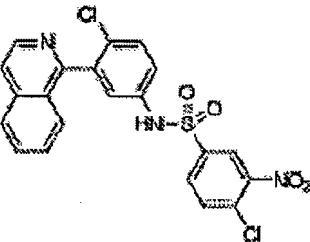
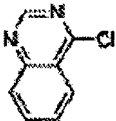
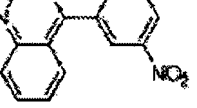
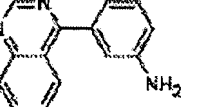
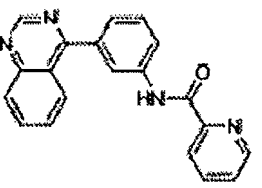
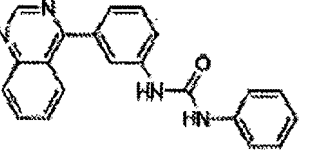
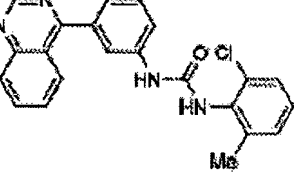
Z se selecciona de H, halo, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

[0143] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos isoquinolina y quinazolina proporcionados en la Tabla 1. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos isoquinolina y quinazolina proporcionados en la Tabla 4. La Tabla 4 proporciona compuestos isoquinolina y quinazolina de ejemplo de los inhibidores de hedgehog.

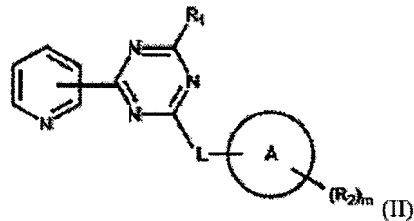
80
6A

Tabla 1

Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Compuesto	Estructura
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

[0144] Inhibidores de Hedgehog de la presente invención incluyen compuestos triazina de la Fórmula (II):

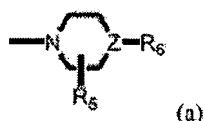


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

L es NR₃CO, NR₃SO₂, NR₃CONH, NR₃CSNH o NR₃CHR₄;

R₁ se selecciona de:

- (i) amino, alquil amino, aril amino, heteroaril amino;
- (ii) Alquiltio, sulfinilo, sulfonilo, sulfamoilo;
- (iii) Alquiloxi, Alcanoilo, alcoxicarbonilo;
- (iv) Hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆;
- (v) arilo, heterocíclico, heteroarilo;
- (vi) trifluoroalquilo C₁-C₆, ciano y
- (vii) grupos de la fórmula (a):



en donde:

R₅ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, oxo;

Z es CH, cuando R₆ es hidrógeno; o Z-R₆ es O; o Z es N, R₆ representa grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo C₃-C₁₀ o heteroarilo, (cicloalquilo C₃-C₇) alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alcanoiloxi C₂-C₆, mono- y di-(cicloalquilo C₃-C₈)aminoalquilo C₀-C₄, (heterociclo de 4 a 7 miembros) alquilo C₀-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₆, mono- y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamido, y mono- y di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, cada uno de los cuales se sustituye conde 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, -COOH y oxo;

El anillo A es arilo, heterociclo, heteroarilo;

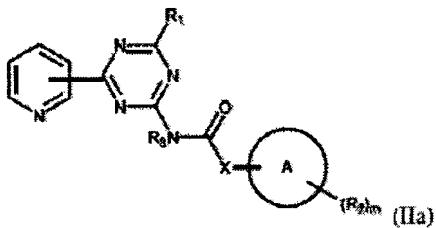
R₂ es hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida;

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

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; y

m es 0-4.

[0145] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es un compuesto triazina de la Fórmula (IIa):

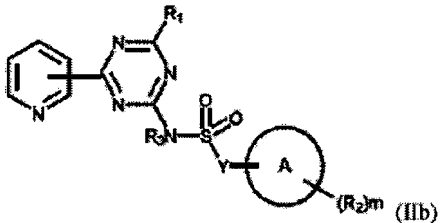


en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, y m son como se define para la Fórmula (II), y

X está ausente, O, CR₄R₇ o NR₃; y

R₇ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

[0146] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es un compuesto triazina de la Fórmula (IIb):

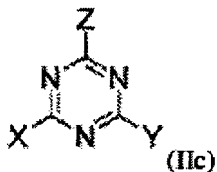


en donde A, R₁, R₂, R₃ y m son como se define para la Fórmula (II), y

Y está ausente o CR₄R₇; y

R₄ y R₇ son como se define para la Fórmulas (II) y (IIa).

[0147] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es un compuesto triazina de la Fórmula (IIc):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y se selecciona de -K-A¹-R¹;

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

A¹ se selecciona de arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

R¹ es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, halo, nitro, alquilsulfonilo C₁-C₆, -OR⁴, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;

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

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

X es piridinilo;

Z se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -NR⁴R⁵, y ciano.

[0148] En algunas modalidades de la Fórmula (IIc),

Y es $-K-A^1-R^1$;

K se selecciona de $NR^3C(O)$ y $NR^4C(O)NR^5$;

A^1 se selecciona de fenilo y furanilo;

R^1 es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, halo, nitro, alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-OR^4$, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , y $-C(O)-A^1-R^1$;

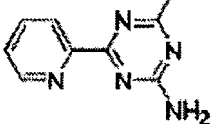
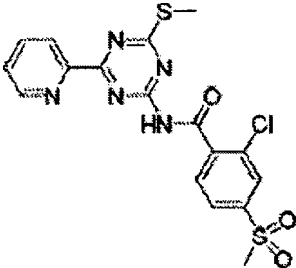
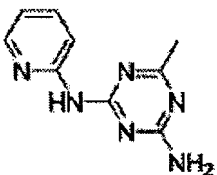
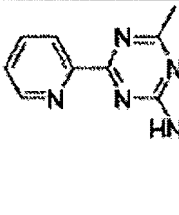
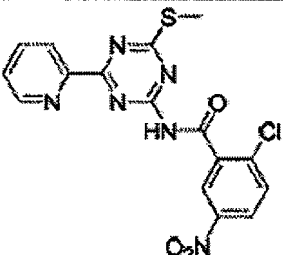
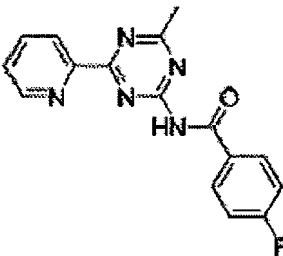
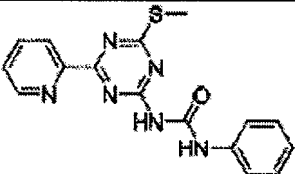
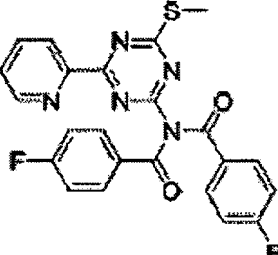
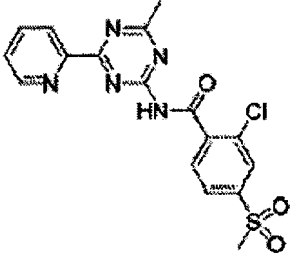
R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

X es piridinilo;

Z se selecciona de alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , y $-NR^4R^5$.

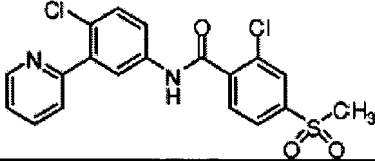
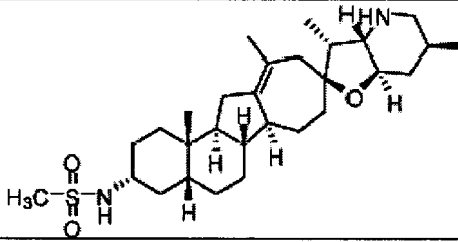
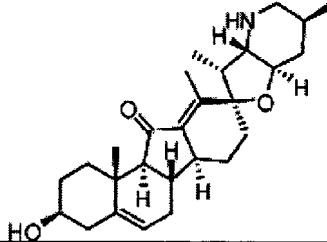
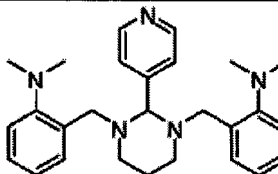
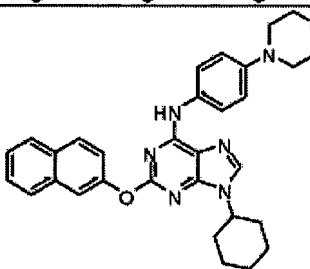
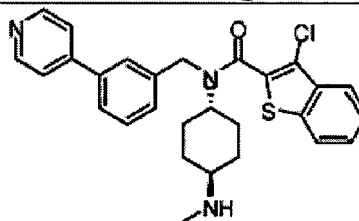
[0149] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos triazina proporcionados en la Tabla 2. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos triazina proporcionados en la Tabla 5. LA Tabla 5 proporciona compuestos tetrazina de ejemplo de los inhibidores de hedgehog.

Tabla 2

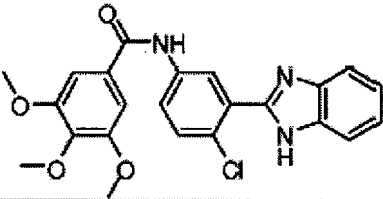
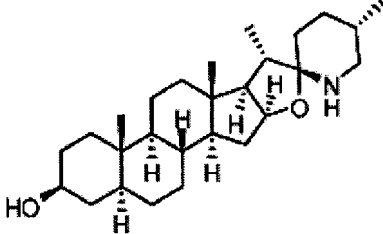
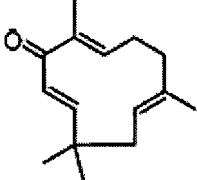
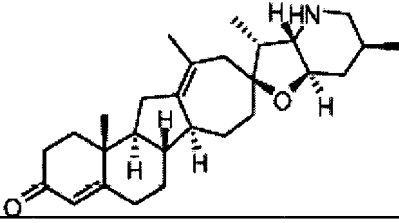
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5			

[0150] Se conocen otros inhibidores de hedgehog en la técnica, e incluyen por ejemplo compuestos de molécula pequeña, péptidos pequeños, anticuerpos, oligonucleótidos anticodificantes, siARNs, y similares. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es un compuesto de molécula pequeña. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es una ciclopamina o derivado de la misma. En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es Jervine, GANT61, purmorphamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbona, o derivados de los mismos. En algunas modalidades, 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 modalidades, el inhibidor de hedgehog se selecciona de los compuestos proporcionados en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Nombre	Estructura Química
1	GDC-0449	
2	IP1926	
3	Jervina	
4	GANT61	
5	Purmorphamina	
6	SAG	

69 70

7	SANT-2	
8	Tomatidina	
9	Zerumbone	
10	IPI609 (IPI269609)	
11	XL139	
12	LDE225	

[0151] En algunas modalidades, el inhibidor de hedgehog es NVP-LDE225 (disponible de Novartis) o BMS-833923/XL139 (disponible de Bristol-Myers Squibb y/o Exelixis).

[0152] Se proporcionan inhibidores de hedgehog adicionales en 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); WO2009/086416, Publicaciones de Patente Estadounidense Nos. US20080019961, US20050112125; US20050222087; US20050085519; US20040038876; US20040127474; US20040110663, y US20030166543, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0153] Los inhibidores de hedgehog descritos aquí pueden ser los agentes en sí mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como también estereoisómeros, enantiómeros, mezclas racémicas, y similares. Como se discutió anteriormente, en

algunas modalidades, se proporciona el inhibidor de hedgehog en la forma de una nanopartícula, que comprende un inhibidor de hedgehog y una proteína portadora (tal como albúmina), tal como la composición de nanopartículas descrita aquí.

[0154] La referencia aquí a un agente también aplica al agente o sus derivados y de acuerdo con lo anterior la invención contempla e incluye cualquiera de estas modalidades (agente; agente o derivados). "Derivados" o "análogos" de un agente otro grupo funcional químico incluyen, pero no se limitan a, compuestos que son estructuralmente similares al inhibidor de hedgehog o grupo funcional o están en la misma clase química general como el inhibidor de hedgehog o grupo funcional. En algunas modalidades, el derivado o análogo del inhibidor de hedgehog o grupo funcional retiene propiedades químicas y/o físicas similares (que incluye, por ejemplo, funcionalidad) del inhibidor de hedgehog o grupo funcional.

Composiciones de nanopartículas

[0155] Los métodos descritos aquí comprenden la administración de una composición de nanopartículas de taxano y en algunas modalidades una composición de nanopartículas de un inhibidor de hedgehog. Las nanopartículas de los fármacos pobremente solubles en agua (tales como taxano) se han descrito en, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, y 6,537,579 y también en las Publicaciones de Patente Estadounidense Nos. 2005/0004002 y 2007/0082838. Aunque la descripción proporcionada adelante es específica a taxanos, se entiende que lo mismo aplica a los inhibidores de hedgehog descritos aquí. Para ejemplos, se proporcionan en algunas modalidades composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden (en varias modalidades que consisten esencialmente de) un inhibidor de hedgehog (tal como uno cualquiera de los inhibidores de hedgehog descritos aquí) y una proteína portadora (tal como albúmina). Como se discutió anteriormente, las composiciones de nanopartículas del inhibidor de hedgehog se pueden utilizar en combinación con una composición de nanopartículas del taxano.

[0156] En algunas modalidades, la composición comprende nanopartículas con un diámetro medio o promedio de no más de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, y 100 nm. En algunas modalidades, los diámetros medio o

promedio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, los diámetros medio o promedio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 150 nm. En algunas modalidades, los diámetros medio o promedio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 100 nm. En algunas modalidades, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas modalidades, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas modalidades, las nanopartículas son estériles filtrables.

[0157] En algunas modalidades, las nanopartículas en la composición descrita aquí tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm, que incluye por ejemplo no más de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50% (por ejemplo por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 200 nm, que incluye por ejemplo no más de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 50% (por ejemplo por lo menos uno cualquiera de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99%) de todas las nanopartículas en la composición caen dentro del rango de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, que incluye por ejemplo uno cualquiera de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm, y una cualquiera de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, aproximadamente 50 a aproximadamente 120, y aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

[0158] Se puede determinar el tamaño de partícula mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede determinar el tamaño de las partículas utilizando espectroscopía de correlación de fotón o dispersión de luz dinámica. Se conocen los instrumentos utilizados para medir el tamaño de las partículas submicrónicas en la técnica e incluyen, por ejemplo, zetasizers de Malvern, autosizers de Malvern, Coutler N4, y Amtec. En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio utilizado aquí se refiere a promedio Z (por ejemplo un promedio Z armónico).

[0159] En algunas modalidades, la proteína portadora tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente 5% (que incluye por ejemplo por lo menos aproximadamente se reticulan 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 (por ejemplo se reticulan a través de uno o más enlaces disulfuro).

[0160] En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel) recubierto con una proteína portadora, tal como albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humana). En algunas modalidades, la composición comprende taxano en forma de no nanopartícula, en donde por lo menos aproximadamente uno cualquiera de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% del taxano en la composición está en forma de nanopartícula. En algunas modalidades, 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 modalidades, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas modalidades, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que es sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como matriz polimérica).

[0161] En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es sustancialmente libre (tal como libre) de tensoactivos (tales como Cremophor®, Tween 80, o otros disolventes orgánicos utilizados para la administración de taxanos). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, o 1% de disolvente orgánico. En algunas modalidades, la relación en peso de la proteína portadora (tal como albúmina) y taxano en la composición de nanopartículas es aproximadamente 18:1 o menos, tales como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas modalidades, la relación en peso de la proteína portadora (tal como albúmina) y taxano en la composición cae dentro del rango de una cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas modalidades, la relación en peso de la

proteína portadora y taxano en la porción de nanopartículas de la composición es aproximadamente una cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, o menos.

[0162] En algunas modalidades, la composición de nanopartículas comprende una o más de las siguientes características.

[0163] Las nanopartículas descritas aquí pueden estar presentes en una formulación seca (tal como composición liofilizada) o suspendida en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, medio acuoso regulado, solución salina, solución salina reguladora, opcionalmente soluciones reguladoras de aminoácidos, opcionalmente soluciones reguladoras de proteínas, opcionalmente soluciones reguladoras de azúcares, opcionalmente soluciones reguladoras de vitaminas, opcionalmente soluciones reguladoras de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos, y similares.

[0164] Las proteínas descritas aquí pueden ser de ocurrencia natural, es decir, obtenidas o derivadas de una fuente natural (tal como sangre), o sintetizadas (tal como sintetizadas químicamente o sintetizadas mediante técnicas de ADN recombinante).

[0165] Ejemplos de proteínas portadoras adecuadas incluyen proteínas encontradas normalmente en la sangre o plasma, que incluyen, pero no se limitan a, albúmina, inmunoglobulina que incluye IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, ácido alfa- glicoproteína, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y similares. En algunas modalidades, la proteína portadora no es proteína de sangre, tal como caseína, α -lactalbúmina, y β -lactoglobulina. Las proteínas portadoras pueden ser de origen natural o prepara sintéticamente. En algunas modalidades, el portador 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 consiste de 585 aminoácidos. El HSA es la proteína más abundante en el plasma y cuenta para 70-80 % de la presión osmótica coloide del plasma humano. La secuencia de aminoácido de HSA contiene un total de 17 puentes de disulfuro, un tiol libre (Cys 34), y un único triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de solución HSA se ha indicado para la prevención y tratamiento de choque hipovolémico (ver, por ejemplo, Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463,

(1977)) y Houser et al, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) y en conjunto con exanguinotransfusión en el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal (ver, por ejemplo, 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 puede ser apropiado, por ejemplo, el contexto de uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tales como la veterinaria (que incluye mascotas domésticas y contexto agrícola).

[0166] La albúmina de suero humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófoba (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y une un grupo diverso de taxanos, especialmente compuestos hidrófobos neutros y cargados negativamente (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsas hidrófobas altamente alargadas con residuos de lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funciona como puntos de adhesión para rasgos de ligando polares (ver, por ejemplo, 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 mostrado que el paclitaxel y propofol se unen a HSA (ver, por ejemplo, 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)). Adicionalmente, se ha mostrado que el docetaxel se une a las proteínas de plasma humano (ver, por ejemplo, Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)).

[0167] La proteína portadora (tal como albúmina) en la composición generalmente sirve como un portador para el taxano, es decir, la proteína portadora en la composición hace el taxano más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con las composiciones que no comprenden una proteína portadora. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos (o tensoactivos) para solubilizar el taxano, y por lo tanto se puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano en un individuo (tal como un humano). Así, en algunas modalidades, la composición descrita aquí es

sustancialmente libre (tal como libre) de tensoactivos, tales como Cremophor (que incluye Cremophor EL® (BASF)). En algunas modalidades, la composición de nanopartículas es sustancialmente libre (tal como libre) de tensoactivos.

[0168] La cantidad de la proteína portadora en la composición descrita aquí variará dependiendo de los otros componentes en la composición. En algunas modalidades, la composición comprende una proteína portadora en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa, por ejemplo, en la forma de una suspensión de coloides estable (tal como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas modalidades, la proteína portadora está en una cantidad que reduce el índice de sedimentación del taxano en un medio acuoso. Para las composiciones que contienen partícula, la cantidad de la proteína portadora también depende del tamaño y la densidad de las nanopartículas del taxano.

[0169] Un taxano es "estabiliza" en una suspensión acuosa si este permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin precipitación visible o sin sedimentación) durante un periodo de tiempo extendido, tal como durante por lo 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 (tal como humano). La estabilidad de la suspensión generalmente se evalúa (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25° C) o condiciones refrigeradas (tales como 4° C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no exhibe floculación o aglomeración de partícula visible a simple vista o cuando se observa bajo el microscópico óptico a 1000 veces, en aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. También se puede evaluar la estabilidad bajo condiciones de prueba aceleradas, tales como a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40° C.

[0170] En algunas modalidades, 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 aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/ml, que incluye por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/ml,

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas modalidades, la concentración del taxano es por lo menos aproximadamente cualquiera de 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, y 50 mg/ml. En algunas modalidades, la proteína portadora está presente en una cantidad que evita el uso de tensoactivos (tales como Cremophor), de tal manera que la composición es libre o sustancialmente libre de tensoactivos (tales como Cremophor).

[0171] En algunas modalidades, la composición, en forma líquida, comprende desde 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 la proteína portadora. En algunas modalidades, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% (p/v) de la proteína portadora.

[0172] En algunas modalidades, la relación en peso de la proteína portadora, por ejemplo, albúmina, para el taxano en la composición de nanopartículas de taxano es tal que una cantidad suficiente de taxano se une a, se transporta por, la célula. Aunque la relación en peso de la proteína portadora con el taxano se tendrá que optimizar para diferentes combinaciones de proteína y taxano, generalmente la relación de peso de la proteína portadora, por ejemplo, albúmina, al taxano (p/p) es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0.02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0.05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas modalidades, la relación en peso de la proteína portadora al taxano es aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1

o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos.

[0173] En algunas modalidades, la proteína portadora permite que la composición se administre a un individuo (tal como humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas modalidades, la proteína portadora (tal como albúmina) está en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano" se refiere a la reducción, alivio, eliminación, o evasión de uno o más efectos no deseados provocados por el taxano, así como también efectos secundarios provocados por vehículos de suministro (tales como disolventes que hacen los taxanos adecuados para inyección) utilizados para proporcionar 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 de ejemplo y se pueden reducir otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios, asociados con taxanos.

[0174] En algunas modalidades, la composición comprende que Abraxane®. Abraxane® es una formulación de paclitaxel estabilizada por albúmina humana USP, que se puede dispersar en solución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado tal como 0.9% de inyección de cloruro de sodio o 5% de inyección de dextrosa, el Abraxane® forma una suspensión coloide estable de paclitaxel. El tamaño de partícula medio de las nanopartículas en la suspensión coloide es aproximadamente 130 nanómetros. Debido a que el HSA es libremente soluble en agua, el Abraxane® se puede reconstituir en un amplio rango de concentraciones que varían de diluida (0.1 mg/ml de paclitaxel) a concentrada (20 mg/ml de paclitaxel), que incluye por ejemplo aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml.

[0175] Los métodos para hacer las composiciones de nanopartículas se conocen en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar las nanopartículas que contienen taxanos (tales como paclitaxel) y proteína portadora (tal como albúmina) bajo

condiciones de altas fuerzas de corte (por ejemplo, sonicación, homogenización a alta presión, o similares). Estos métodos se describen en, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, y 6,537,579 y también en las Publicaciones de Patente Estadounidense No. 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 y Solicitud PCT WO 08/137148.

[0176] Brevemente, el taxano (tal como paclitaxel) se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución se puede agregar a una solución de albúmina de suero humana. La mezcla se somete a homogenización a alta presión. El disolvente orgánico se puede eliminar mediante evaporación. La dispersión obtenida se puede liofilizar adicionalmente. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorinados, y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/alcohol (tal como ethanol), por ejemplo con una relación de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1.

Modos de administración

[0177] Como se discutió anteriormente, la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (también denominadas como "composición de nanopartículas de taxano") y el inhibidor de hedgehog se pueden administrar de forma simultánea (es decir, administración simultánea) y/o secuencialmente (es decir, administración secuencial). El modo de administración para los varios componentes se discute adicionalmente en más detalle adelante. El modo de administración discutido aquí así puede ser aplicable a todos los métodos descritos aquí.

[0178] En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog (que incluye los agentes específicos descritos aquí) se administran simultáneamente. El término "administración simultánea," como se utiliza aquí, significa que la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se administran con una separación de tiempo de no más de aproximadamente 15 minuto(s), tal como no más de aproximadamente cualquiera de 10, 5, o 1 minutos. Cuando los fármacos se administran simultáneamente, el taxano en las nanopartículas y el inhibidor de hedgehog pueden estar contenidos en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende las nanopartículas y el inhibidor de hedgehog) o en composiciones separadas (por

ejemplo, las nanopartículas están contenidas en una composición y el inhibidor de hedgehog está contenido en otra composición).

[0179] En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se administran secuencialmente. El término “administración secuencial” como se utiliza aquí significa que el taxano en la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se administran con una separación de tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, tales como más de aproximadamente cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Se puede administrar primero ya sea la composición de nanopartículas de taxano o el inhibidor de hedgehog. La composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en el mismo o diferentes empaques.

[0180] En algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog es simultánea, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas de taxano y aquel del inhibidor de hedgehog se traslapa entre sí. En algunas modalidades, no es simultánea la administración de la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración de la composición de nanopartículas de taxano se termina antes que se administre el inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, la administración del inhibidor de hedgehog se termina antes que se administre la composición de nanopartículas de taxano. El periodo de tiempo entre estas dos administraciones no concurrentes puede variar desde aproximadamente dos hasta ocho semanas, tales como aproximadamente cuatro semanas.

[0181] La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas de taxano que contienen el fármaco y el inhibidor de hedgehog se puede ajustar durante el curso del tratamiento, con base en el juicio del médico tratante. Cuando se administra de forma separada, la composición de nanopartículas de taxano que contiene el fármaco y el inhibidor de hedgehog se pueden administrar en diferentes frecuencias de dosificación o intervalos. Por ejemplo, la composición de nanopartículas de taxano que contiene el fármaco se puede administrar semanalmente, mientras que un inhibidor de hedgehog se puede administrar más o menos frecuentemente. En algunas modalidades, se puede utilizar a formulación

de liberación continua sostenida de la nanopartícula que contiene taxano y/o inhibidor de hedgehog. Varias formulaciones y dispositivos para alcanzar liberación sostenida se conocen en la técnica.

[0182] La composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se pueden administrar utilizando la misma ruta de administración o diferentes rutas de administración. En algunas modalidades (para administraciones simultánea y secuencial), el taxano en la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se administran en una relación predeterminada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog es aproximadamente 1 a 1. En algunas modalidades, la relación en peso puede estar entre aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 a aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1 y 100 a aproximadamente 1. En algunas modalidades, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas de taxano 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 modalidades, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog es de más 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 relaciones.

[0183] Las dosis requeridas para el taxano y/o el inhibidor de hedgehog pueden ser menores (pero no necesariamente) que aquellas que se requieren normalmente cuando cada agente se administra solo. Así, en algunas modalidades, se administra una cantidad subterapéutica del taxano en la composición de nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de hedgehog. "Cantidad subterapéutica" o "nivel subterapéutico" se refiere a una cantidad que es menor de la cantidad terapéutica, es decir, menos de la cantidad utilizada normalmente cuando el taxano en la composición de nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de hedgehog se administran solos. La reducción se puede reflejar en términos de la cantidad administrada a una administración dada y/o la cantidad administrada durante un periodo de tiempo dado (frecuencia reducida).

[0184] En algunas modalidades, se administra suficiente inhibidor de hedgehog con el fin de permitir la reducción de la dosis normal del taxano en la composición

de nanopartículas de taxano requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento mediante por lo menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más. En algunas modalidades, se administra bastante taxano en la composición de nanopartículas de taxano con el fin de permitir la reducción de la dosis normal del inhibidor de hedgehog requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento mediante por lo menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más.

[0185] En algunas modalidades, la dosis del taxano en la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog se reduce en comparación con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando se administra solo. En algunas modalidades, se administran el taxano en la composición de nanopartículas de taxano y el inhibidor de hedgehog en un nivel subterapéutico, es decir, reducido. En algunas modalidades, la dosis de la composición de nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de hedgehog es sustancialmente menor de la dosis tóxica máxima establecida (MTD) del agente correspondiente cuando se administra solo. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de hedgehog es menor de aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% del MTD del agente correspondiente cuando se administra solo.

[0186] En algunas modalidades, la dosis de taxano y/o la dosis del inhibidor de hedgehog es mayor que aquella que se requiese normalmente cuando cada agente se administra solo. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis de la composición de nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de hedgehog es sustancialmente mayor que la dosis tóxica máxima establecida (MTD) del agente correspondiente cuando se administra solo. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas de taxano y/o el inhibidor de hedgehog es de más de aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% del MTD del agente correspondiente cuando se administra solo.

[0187] En algunas modalidades, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes rangos: aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a

aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas modalidades, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) o derivado de mismo en la cantidad efectiva de la composición (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) está en el rango de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, la concentración del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición que se diluye (aproximadamente 0.1 mg/ml) o se concentra (aproximadamente 100 mg/ml), incluye por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas modalidades, la concentración del taxano (por ejemplo, paclitaxel) es por lo 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.

[0188] Cantidades efectivas de ejemplo de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición de nanopartículas de taxano 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, 1000 mg/m², o 1080 mg/m² de un taxano (por ejemplo, paclitaxel). En varias modalidades, 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 un taxano (por ejemplo, paclitaxel). En algunas modalidades, la cantidad del taxano (por ejemplo, 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 modalidades, la cantidad efectiva de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes rangos: aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m², o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². Preferiblemente, la cantidad efectiva de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición es aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m², tal como aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 120 mg/m², aproximadamente 130 mg/m², o aproximadamente 140 mg/m².

[0189] En algunas modalidades de cualquiera de los anteriores aspectos, la cantidad efectiva de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición incluye por lo 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 varias modalidades, la cantidad efectiva de un taxano (por ejemplo, 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 un taxano (por ejemplo, paclitaxel).

[0190] Las frecuencias de dosificación de ejemplo para la composición de nanopartículas de taxano (y como se indica adelante para el inhibidor de

hedgehog) incluyen, pero no se limitan a, semanalmente sin interrupción; semanalmente, tres de cada cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de cada tres semanas. En algunas modalidades, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas modalidades, la composición se administra por lo menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7x (es decir, a diario) una semana. En algunas modalidades, 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 modalidades, los intervalos entre cada administración son más de aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. En algunas modalidades, no hay interrupción en el esquema de dosificación. En algunas modalidades, el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana.

[0191] La administración de la composición de nanopartículas de taxano (y para el inhibidor de hedgehog) se puede ampliar durante un periodo de tiempo extendido, tal como desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas modalidades, la composición se administra durante un periodo de por lo menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, o 84 meses. En algunas modalidades, el taxano (por ejemplo, paclitaxel) se administra durante un periodo de por lo menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en cada administración es aproximadamente 0.25 mg/m^2 a aproximadamente 75 mg/m^2 , tal como aproximadamente 0.25 mg/m^2 a aproximadamente 25 mg/m^2 o aproximadamente 25 mg/m^2 a aproximadamente 50 mg/m^2 .

[0192] En algunas modalidades, la dosificación de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en una composición de nanopartículas de taxano puede estar en el rango de $5\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ cuando se da sobre un esquema de 3 semanas, o $5\text{-}250 \text{ mg/m}^2$ cuando se da sobre un esquema semanal. Por ejemplo, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) es aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m^2 (por ejemplo, aproximadamente 260 mg/m^2).

[0193] Otros esquemas de dosificación de ejemplo para la administración de la composición de nanopartículas de taxano (por ejemplo, paclitaxel/albúmina composición de nanopartículas de taxano) incluyen, pero no se limitan a, 100 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 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 interrupción; 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 interrupción; 20-150 mg/m² dos veces una semana; y 150-250 mg/m² dos veces una semana. La frecuencia de dosificación de la composición se puede ajustar durante el curso del tratamiento con base en el juicio del médico tratante.

[0194] En algunas modalidades, el individuo se trata durante por lo menos aproximadamente cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez ciclos de tratamiento. Las composiciones descritas aquí permiten a infusión de la composición a un individuo durante un tiempo de infusión que es más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición se administra durante un periodo de infusión de menos de aproximadamente cualquiera de 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, o 10 minutos. En algunas modalidades, la composición se administra durante un periodo de infusión de aproximadamente 30 minutos.

[0195] Otra dosis de ejemplo del taxano (en algunas modalidades paclitaxel) en la composición de nanopartículas de taxano incluye, pero no se limita 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 dosificación de paclitaxel en una composición de nanopartículas de taxano puede estar en el rango de 100-400 mg/m² cuando se da sobre un esquema de 3 semanas, o 50-250 mg/m² cuando se da sobre un esquema semanal.

[0196] Otros ejemplos de esquemas de dosificación para la administración de la composición de nanopartículas de taxano (tal como paclitaxel/albúmina

composición de nanopartículas de taxano, por ejemplo Abraxane®) incluyen, pero no se limitan a, 100 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 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 interrupción; 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 interrupción. Adicionalmente, el taxano (solo o en terapia de combinación) se puede administrar al seguir un régimen de dosificación metronómico descrito aquí. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano (por ejemplo Abraxane®) se administra semanalmente en una dosis de aproximadamente 10-200 mg/kg (que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 10-40 mg/kg, 40-60 mg/kg, 60-80 mg/kg, 80-100 mg/kg, 100-120 mg/kg, 120-140 mg/kg, 140-160 mg/kg, 160-180 mg/kg, y 180-200 mg/kg) por administración. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano (por ejemplo Abraxane®) se administra una vez cada cuatro días en una dosis de aproximadamente 10-200 mg/kg (que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 10-40 mg/kg, 40-60 mg/kg, 60-80 mg/kg, 80-100 mg/kg, 100-120 mg/kg, 120-140 mg/kg, 140-160 mg/kg, 160-180 mg/kg, y 180-200 mg/kg) por administración. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano (por ejemplo Abraxane®) se administra a diario (por ejemplo durante cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días) en una dosis de aproximadamente 10-30 mg/kg por administración. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano (por ejemplo Abraxane®) se administra semanalmente en una dosis de aproximadamente 50-150 mg/m² (que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 50-100 mg/m² y 100-150 mg/m²) por administración. En algunas modalidades, la composición de nanopartículas de taxano (por ejemplo Abraxane®) se administra una vez cada tres semanas en una dosis de aproximadamente 50-300 mg/m² (que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 50-100 mg/m², 100-150 mg/m², 150-200 mg/m², 200-250 mg/m², y 250-300 mg/m²) por administración.

[0197] La frecuencia de dosificación del inhibidor de hedgehog puede ser la misma o diferente de aquella de la composición de nanopartículas de taxano. Por ejemplo, el inhibidor de hedgehog se puede administrar a diario, 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. Cantidades de ejemplo del inhibidor de hedgehog incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes rangos: aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, se puede administrar el inhibidor de hedgehog en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (que incluye por ejemplo aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). Por ejemplo, en algunas modalidades, se administra una ciclopamina (por ejemplo mediante administración oral) en aproximadamente cualquiera de 1-20 mg/kg, 20-40 mg/kg, 40-60 mg/kg, 60-80 mg/kg, 80-100 mg/kg, 100-120 mg, diariamente.

[0198] La composición de nanopartículas de taxano (y el inhibidor de hedgehog) descrita aquí se puede administrar a un individuo (tal como humano) a través de varias rutas, que incluyen, por ejemplo, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, mediante inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa, y transdérmica. En algunas modalidades, se puede utilizar la formulación de liberación continua sostenida de la composición. En una variación de la invención, las nanopartículas

(tales como nanopartículas de albúmina) de los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta aceptable que incluye, pero no se limita a, oralmente, intramuscularmente, transdérmicamente, intravenosamente, a través de un inhalador u otros sistemas de suministro aéreo y similares.

[0199] Se puede utilizar una combinación de configuraciones de administración descritas aquí. Los métodos de terapia de combinación descritos aquí se pueden desarrollar solos o en conjunto con otra terapia, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica, y similares. Adicionalmente, 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.

[0200] Como se entenderá por aquellas medianamente expertos en la técnica, la dosis apropiada de los inhibidores de hedgehog será aproximadamente aquella ya empleada en las terapias clínicas en donde el inhibidor de hedgehog se administran solo o en combinación con inhibidores de hedgehog. La variación en la dosificación probablemente ocurrirá dependiendo de la afección que se va a tratar. Como se describió anteriormente, en algunas modalidades, los inhibidores de hedgehog se pueden administrar a un nivel reducido.

Otros componentes en las composiciones de nanopartículas

[0201] Las nanopartículas descritas aquí pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes, o estabilizantes. Por ejemplo, para incrementar la estabilidad, al incrementar el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden agregar ciertos componentes cargados negativamente. Tales componentes cargados negativamente incluyen, pero no se limitan a sales biliares de ácidos biliares que consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros fosfolípidos que incluyen fosfolípidos con base en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC),

distearilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soya hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensoactivos cargados negativamente o emulsificantes son también adecuados como aditivos, por ejemplo, colesterol sulfato de sodio y similares.

[0202] En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración a un humano. En algunas modalidades, la composición es adecuada para administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales de granja. Hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (ver, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,916,596 y 6,096,331). Las siguientes formulaciones y métodos son solamente de ejemplo y no están en forma limitante. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir de (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o jugo de naranja, (b) cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimido pueden incluir una o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes reguladores, agentes de humectación, conservantes, agentes saborizantes, y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de gragea pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como también pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares que contiene, adicionalmente al ingrediente activo, tales excipientes como se conocen en la técnica.

[0203] Ejemplos de portadores adecuados, excipientes, y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, povidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes de lubricación, agentes de

humectación, agentes de emulsificación y suspensión, agentes de conservación, agentes endulzantes o agentes saborizantes.

[0204] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación compatible con la sangre del receptor destinado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes de espesamiento, estabilizantes, y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar contenedores sellados de dosis unitarias o multi- dosis, tales como ampollas y frascos, y se pueden almacenar en una condición de secado por congelamiento (liofilizado) que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos de la clase descrita previamente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

[0205] En algunas modalidades, la composición se formula para tener un rango de pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 9.0, que incluye por ejemplo rangos de pH de cualquiera de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 8.0, aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5, y aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.0. En algunas modalidades, el pH de la composición se formula para no menos de aproximadamente 6, que incluye por ejemplo no menos de aproximadamente cualquiera de 6.5, 7, o 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también se puede hacer isotónica con sangre mediante la adición de un modificador de tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Composiciones y equipos

[0206] Se proporcionan composiciones para uso en el tratamiento una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer pancreático o cáncer de colon) que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como una albúmina), en donde la composición se utiliza en conjunto con un inhibidor de Hedghog. En algunas modalidades, se proporciona una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer pancreático o cáncer de colon) que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane ®),

en donde la composición se utiliza en conjunto con un inhibidor de Hedghog. En algunas modalidades, se proporciona una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer pancreático o cáncer de colon) que comprende un inhibidor de hedgehog, en donde el inhibidor de hedgehog se utiliza en conjunto 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 composiciones para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer pancreático o cáncer de colon) que comprende (a) nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como una albúmina), y (b) un inhibidor de Hedghog. En algunas modalidades, se proporciona una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer pancreático o cáncer de colon) que comprende (a) nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane ®), y (b) un inhibidor de Hedghog.

[0207] En algunas modalidades, 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 medicamento para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer pancreático o cáncer de colon), en donde la nanopartícula se utiliza en conjunto con un inhibidor de hedgehog. En algunas modalidades, 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 pancreático o cáncer de colon), en donde el inhibidor de hedgehog se utiliza en combinación 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 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 Hedghog para la fabricación de medicamentos para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo cáncer pancreático o cáncer de colon).

[0208] La invención también proporciona equipos para uso en los métodos y/o equipos actuales que comprenden una composición descrita aquí. Los equipos de la invención incluyen uno o más contenedores que comprenden composiciones que contienen nanopartículas de taxano (o forma de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación) y/o un agente que inhibe la ruta de señalización de hedgehog y en algunas modalidades, comprenden adicionalmente instrucciones para uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos aquí. El equipo puede comprender adicionalmente una descripción de la selección de un individuo o tratamiento adecuado. Las instrucciones suministradas en los equipos de la invención son típicamente instrucciones escritas sobre una etiqueta o prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el equipo), pero también se aceptan las instrucciones legibles por máquina (por ejemplo, instrucciones llevadas sobre un disco de almacenamiento magnético u óptico).

[0209] En algunas modalidades, el equipo comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe la ruta de señalización de hedgehog y c) instrucciones para administrar las nanopartículas y los inhibidores de hedgehog simultáneamente y/o secuencialmente, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer). En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel, y ortataxel. En algunas modalidades, el equipo comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe la ruta de señalización de hedgehog, y c) instrucciones para administrar las nanopartículas y los inhibidores de hedgehog simultáneamente y/o secuencialmente, para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer).

[0210] En algunas modalidades, el equipo comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un agente adicional terapéutico, tal como gemcitabina. Por ejemplo, en algunas modalidades, el equipo comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe la ruta de señalización de hedgehog, c) una cantidad efectiva de gemcitabina, y d) instrucciones para administrar las nanopartículas, los inhibidores de hedgehog, y

la gemcitabina para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer por ejemplo cáncer pancreático). En algunas modalidades, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel, y ortataxel. En algunas modalidades, el equipo comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe la ruta de señalización de hedgehog, c) una cantidad efectiva de gemcitabina, y d) instrucciones para administrar las nanopartículas, los inhibidores de hedgehog, y la gemcitabina para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer por ejemplo cáncer pancreático).

[0211] Las nanopartículas y los inhibidores de hedgehog pueden estar presentes en contenedores separados o en un contenedor individual. Se entiende que el equipo puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones en donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende un inhibidor de hedgehog.

[0212] Los equipos de la invención están en s adecuados. Los empaques adecuados incluyen, pero no se limita a, frascos, botellas, jarras, empaques flexibles (por ejemplo, bolsas plásticas o Mylar selladas), y similares. Los equipos pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como reguladores e información interpretativa.

[0213] Las instrucciones que se relaciona con el uso de las composiciones de nanopartículas de taxano generalmente incluyen información como de dosificación, esquema de dosificación, y ruta de administración para el tratamiento destinado. Los contenedores pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, empaques multi dosis) o sub-unidades de dosis. Por ejemplo, los equipos que se pueden proporcionar contienen suficiente dosificación de taxano (tal como taxano) como se describe aquí para proporcionar tratamiento efectivo de un individuo durante un periodo extendido, tal 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 equipos también pueden incluir múltiples dosis unitarias del taxano y composiciones farmacéuticas e instrucciones para uso y empacadas en cantidades suficientes para almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias compuestas.

[0214] Aquellos expertos en la técnica reconocerán que son posibles diversas modalidades dentro del alcance y espíritu de esta invención. La invención ahora se describirá en más detalle mediante a referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no se deben interpretar en modo alguno como que limitan su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Tratamiento de cáncer pancreático con Abraxane® y un inhibidor de ruta hedgehog

[0215] Este ejemplo describe el tratamiento de cáncer pancreático utilizando Abraxane en combinación con un inhibidor de ruta hedgehog (compuesto X) y opcionalmente con gemcitabina que se prueba en ratones KPC (para los ratones KPC, ver S. R. Hingorani et al., *Cancer Cell* 7, 469 (2005)). Los ratones KPC expresan condicionalmente alelos Kras y p53 mutantes exógenos en células pancreáticas y desarrollan tumores pancreáticos cuyas características patofisiológicas y moleculares se parecen a aquellas del adenocarcinoma de conducto pancreático humano (PDA).

[0216] El inhibidor de ruta 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 centrifugación, y luego se filtra estéril. La solución se almacena a 4° C durante hasta una semana. El compuesto X se administra a diario mediante alimentación forzada oral en la dosis indicada. Se resuspende el polvo de gemcitabina en solución salina normal estéril a 5 mg/ml. La gemcitabina se administra mediante inyección intraperitoneal dos veces semanalmente en la dosis indicada. Se prepara Abraxane® como una suspensión de 5 mg/ml y se administra intravenosamente en la dosis indicada.

[0217] Los ratones se dividen en cinco grupos de tratamiento, como sigue: 1) vehículo; 2) Abr-Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10-30 mg/kg diariamente, 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 (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10-30 mg/kg diariamente, 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 (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10-30 mg/kg diariamente, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas).

[0218] Se investigan los efectos sobre la histopatología y perfusión el tumor después de 8 a 12 días de tratamiento mediante ultrasonido de alta resolución, ultrasonido de contraste, MRI, y resonancia magnética nuclear ¹⁹F. Adicionalmente, se cosechan muestras de tejido en varios puntos de tiempo, se congelan rápidamente en nitrógeno líquido, y se almacenan a -80° C. Se analizan las muestras de tejido mediante LC/MS, inmunofluorescencia, análisis de proliferación de fosfo-histona H3 (PH3), y análisis de apoptosis de caspasa 3 (CC3) dividido. Se miden la densidad vascular media y la distancia vascular al tumor de las muestras de tejido. Un estudio de supervivencia se lleva a cabo, durante el cual se miden el crecimiento del tumor y el volumen del tumor mediante ultrasonido dos veces semanalmente hasta que se cumplen los criterios de valoración. Los criterios de valoración incluyen el desarrollo de ascitis abdominal, caquexia severa, pérdida de peso significativa que excede el 20% del peso inicial, o debilidad o inactividad extrema.

Ejemplo 2. Tratamiento de cáncer pancreático con Abraxane® y gemcitabina

[0219] Los tumores pancreáticos resistentes a gemcitabina extirpados quirúrgicamente se injertan sobre ratones lampiños, generando así una plataforma in vivo para evaluar la histología y los niveles de fármaco que se asemeja cercanamente a la biología del cáncer pancreático humano.

[0220] Se resuspende el polvo de gemcitabina en solución salina normal estéril a 5 mg/ml. Se administra la gemcitabina mediante inyección intraperitoneal dos veces semanalmente en la dosis indicada. Se prepara Abraxane® como una suspensión de 5 mg/ml y se administra en la dosis indicada.

[0221] Se dividen los ratones en cuatro grupos de tratamiento, como sigue: 1) vehículo - 20 µL/g 0.85% de NaCl + 8 µL/g 5% de HPBCD; 2) gem - 100 mg/kg de gemcitabina + 8 µL/g 5% de HPBCD; 3) Abr- Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10-30 mg/kg diariamente, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas) + 20 µL/g 0.85% de NaCl; 4) Abr/gem -

100 mg/kg de gemcitabina + Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg una vez cada cuatro días, 10-30 mg/kg diariamente, o 30 mg/kg una vez cada tres semanas).

[0222] Se investigan los efectos sobre la histopatología y perfusión el tumor después de 8 a 12 días de tratamiento mediante ultrasonido de alta resolución, ultrasonido de contraste, MRI, y resonancia magnética nuclear ¹⁹flúor. Adicionalmente, las muestras de tejido se recolectan y analizan mediante LC/MS para determinar los niveles de Abraxane® y/o gemcitabina en los tumores.

[0223] El Abraxane® penetra el tumor, provocando estromal y un incremento en CD31+ vasculatura, incrementando por lo tanto la densidad de los microvasos en el tumor. Adicionalmente, el Abraxane® y la gemcitabina exhiben sinergia, en donde el tratamiento con Abraxane® incrementa la concentración de gemcitabina en el tumor, permitiendo por lo tanto tratamiento más efectivo mediante gemcitabina en caso contrario de los tumores resistentes a gemcitabina.

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

[0224] El IPI-926 es un inhibidor potente y selectivo de Smoothed ("Smo"). Los efectos de la combinación de IPI-926 con Abraxane® (también descritos como "nab-paclitaxel" aquí) se estudian en modelos de xenoinjerto de cáncer pancreático.

[0225] Se examinan las capacidades del IPI-926 para regular las expresiones Gli 1 en modelos de xenoinjerto de cáncer pancreático de L3.6pl y ASPC-1. Se implantan estirpes de células pancreáticas humanas L3.6pl y ASPC-1 subcutáneamente en ratones. Se administra IPI-926 oralmente a 40 mg/kg y se recolectan los tumores 24 horas más tarde. El análisis Q-RT-PCR muestra la inhibición de expresión de mRNA de Gli1 de murino con el tratamiento IPI-926 ($p < 0.005$, la prueba de la T de student). Ver la Figura 1. Se detecta la expresión del ligando Hh humano y los niveles de mRNA Gli1 humano no se modulan con el tratamiento (datos no mostrados). Los datos muestran que la señalización de hedgehog (Hh) puede ocurrir en una manera paracrina en modelos de xenoinjerto pancreático, donde las células de tumor humanas proporcionan el ligando

Hedgehog y activan el Gli1 de murino en las células estromales. El tratamiento IPI-926 inhibe la expresión de Gli1 de murino en las células estromales.

[0226] Los efectos de IPI-926 sobre la perfusión del tumor se examinan en el modelo de xenoinjerto cáncer pancreático L3.6pl. La estirpe celular de tumor L3.6pl se inyecta subcutáneamente y se inicia el tratamiento con IPI-926. Se administra el IPI-926 o vehículo oralmente a 40 mg/kg durante siete días consecutivos. Se someten los ratones a análisis de imagen de ultrasonido utilizando incremento de contraste por perfusión (microburbujas) durante el procedimiento de formación de imagen. El ultrasonido a través de imagen de animales tratados con IPI-926 muestra más agente de contraste en los tumores que los animales tratados con vehículos. Se mide el tiempo para alcanzar cada contraste de pico y hay una disminución en los animales tratados con IPI-926 en comparación con los animales tratados con vehículo. La tabla adelante muestra el tiempo para los resultados de pico con tratamiento de vehículo o IPI-926.

Ratón #	Tratamiento	*Tiempo para Pico(s)
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

[0227] En promedio, el tiempo de pico para los niveles de agente de contraste se reduce desde 11.0 segundos hasta 4.75 segundos en los animales tratados con IPI-926 versus vehículo, respectivamente, (p=0.0321). Los datos así muestran la inhibición de la senda Hedgehog en el estroma de tumor con IPI-926 que resulta en perfusión de tumor incrementada en el modelo de xenoinjerto de cáncer pancreático L3.6pl.

[0228] Se examinan los efectos de IPI-926 en combinación con Abraxane® sobre el crecimiento de tumor en el modelo de xenoinjerto pancreático L3.6pl. Se implanta la estirpe celular pancreática humana L3.6pl subcutáneamente en ratones y se inicia en el tratamiento en el día 10 después del implante. Se administra IPI-926 oralmente a 40mg/kg cada dos días (“QOD”) y se administra

Abraxane® Lv. A 20mg/kg una vez una semana (QW1). En el día 26, se compara con el control de vehículo, el grupo solo con muestra 61% de inhibición de crecimiento de tumor, mientras que la combinación de IPI-926 y Abraxane® resulta en un 83% de la inhibición del crecimiento de tumor ($p=0.0048$). Ver la Figura 2A. Los ratones permanecen en el tratamiento y se registra el tiempo para alcanzar 1000 mm^3 . Una vez los tumores alcanzan 1000 mm^3 , los ratones se sacan del estudio. La Figura 2B muestra el porcentaje de ratones que permanecen en el estudio como una función de días post-implante. Como se muestra en la Figura 2B, el grupo de tratamiento de combinación muestra un incremento en el % de mediana de ratones en el estudio (día 54), versus solo Abraxane® (día 35) ($p<0.001$), mientras que el IPI-926 no tiene efecto como un agente individual. Los datos en consecuencia demuestran que el tratamiento con IPI-926 en combinación con Abraxane® resulta en la inhibición incrementada del crecimiento de tumor, y los efectos de los dos fármacos son sinérgicos.

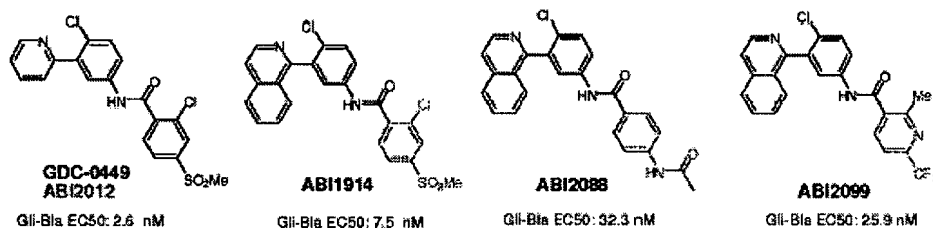
[0229] También se estudian los efectos de IPI-926 sobre el nivel de paclitaxel en tumores L3.6pl y los efectos sobre el ciclo celular. En el día 27, 24 horas después de la última dosis de IPI-926 y Abraxane®, se recolectan los tumores para análisis farmacocinético y inmunoteñido de histona H3 fosforilado ("PH3"). Como se muestra en la Figura 3A, el tratamiento de combinación de IPI-926 y Abraxane® resulta en 28% mayores niveles de paclitaxel en los tumores en comparación con los tumores tratados con solo Abraxane® ($p<0.001$). El análisis de sección completa cuantitativo PH3 revela un incremento del 33% de células de tumor que se acumulan en la última fase G2/M en el grupo de tratamiento de combinación versus el grupo con solo Abraxane® ($p=0.0014$). Ver las Figuras 3B y 3C. Por lo tanto, la combinación de IPI-926 y Abraxane® incrementan los niveles de paclitaxel en el tumor e incrementan la acumulación de células totales G2/M finales. Estos datos, junto con los datos con respecto al incremento de la perfusión de tumor mediante IPI-926 muestran que el IPI-926 mejora el suministro de fármaco en el tumor en un modelo de tumor pancreático subcutáneo.

[0230] También se estudian los efectos de la combinación de IPI-926 y Abraxane® en modelo de tumor pancreático humano ASPC-1. Se implanta la estirpe celular pancreática humana ASPC-1 subcutáneamente y se inicia tratamiento en el día 20 después de implante. Se administra IPI-926 oralmente en 40 mg/kg de QOD y se dosifica Abraxane® Lv. en 20 mg/kg de QWI. La dosis Lv. final de Abraxane® se

administra en el día 34 y la dosis final de IPI-926 se administra en el día 41. Se monitorea el recrecimiento después que se detiene el el tratamiento. La Figura 4 muestra que la combinación de IPI-926 y Abraxane® resulta en inhibición de crecimiento de tumor incrementada y recrecimiento de tumor retrasado en ratones que llevan tumor ASPC-1. En el día 41, se compara con el control de vehículo, tanto el IPI-926 como el Abraxane® muestran actividad de agente individual lo que resulta en 38% y 34% de inhibición de crecimiento de tumor, respectivamente. La combinación de IPI-926 y Abraxane® resulta en un 77% de inhibición de crecimiento de tumor ($p=0.0048$). Ver la Figura 4.

Ejemplo 4. Tratamiento de cáncer de colon con la combinación de Abraxane® y varios Inhibidores de hedgehog.

[0231] Las estructuras de varios inhibidores de Hedgehog ("Hh"), a saber, GDC-0449 (también conocido como ABI2012), ABI1914, ABI2088, y ABI2099 se muestran adelante. Los efectos de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 en un ensayo con base en célula Gli-Bla se estudian y se muestran los valores EC50 adelante. El EC50 es un índice para respuesta.



[0232] Se estudian las actividades de varios inhibidores de hedgehog (ABI2012, ABI1914, ABI2008, y ABI1915) sobre la inhibición de cinasa. La tabla adelante muestra el % de inhibición de cinasa cuando se tratan las células con 1 μ M de cada compuesto. Ninguno de los compuestos probados muestran inhibición de cinasa significativa. Los inhibidores de hedgehog en consecuencia no inhiben una actividad de cinasa. Los compuestos se estabilizan en 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
GSK3B(h)	3	12	-14	-4
GF-1R(h), activado	-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
PKBa(h)	5	-8	-5	-19
Ret(h)	-3	-4	7	1
TrkA(h)	-12	-14	-4	-7

[0233] Se estudian los efectos de cada uno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 sobre el crecimiento de tumor en modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma de colon humano HT29. Se implantan los ratones con células HT29 y se administran ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI209 mediante ruta intraperitoneal (“Lp.”) a los ratones en dos dosificaciones: 75 mg/kg de qdx12 y 100 mg/kg de qdx12. Como se muestra en las Figuras 5A y 5C, ninguno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 como agente individual muestra efectos de inhibición de tumor significativos en modelo de xenoinjerto HT29. Se monitorean los pesos corporales de los ratones con xenoinjerto HT 29 tratados con ABI2012, ABI1914, ABI2088, o ABI2099, como se muestra en las Figuras 5B y 5D.

[0234] Los efectos de la combinación de varios inhibidores de ruta hedgehog (ABI2012, ABI1914, ABI2088, o ABI2099) y Abraxane® se estudian en modelo de xenoinjerto HT29. Cada uno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 se administra a 75 mg/kg de qdx12, Lp. Se administra Abraxane® a 10 mg/kg de q4dx3, Lv. Se miden los volúmenes de tumor. Como se muestra en la Figura 6A, cada uno de los compuestos probados muestran la inhibición sobre el crecimiento de tumor en combinación con Abraxane®. El ABI2088 y el ABI2099 mejoran significativamente la actividad antineoplásica de Abraxane®. Ver la Figura 6A. el ABI2088 muestra aproximadamente 100% de inhibición de crecimiento de tumor (“TGI”) en combinación con Abraxane® en el modelo de xenoinjerto HT29 en el

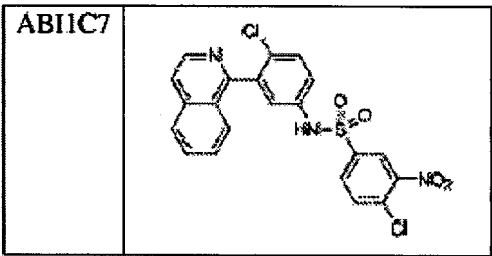
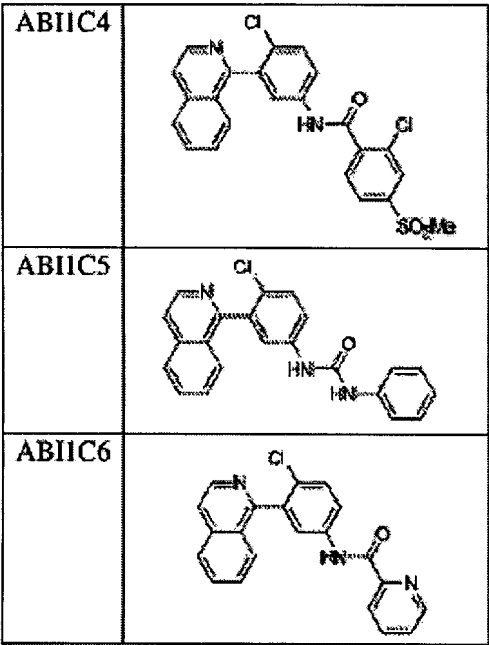
día 22. Se monitorean los pesos corporales de los ratones con xenoinjerto HT 29 tratados con cada uno de ABI2012, ABI1914, ABI2088, y ABI2099 en combinación con Abraxane®, como se muestra en la Figura 6B.

[0235] Se estudian el metabolismo de fármaco y las farmacocinéticas de ABI2012 (GDC-0449) y ABI2088, como se muestra en la tabla adelante.

	GDC-0449	AB12088
Dosificación	IV	IV
Vehículo	30% de PEG 400	10% de DMA :40% de Propilenglicol :30% de PEG400
CL (m L/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	0.5% de Metilcelulosa :0.2% de Tween 80	10% de DMA :40% de Propilenglicol :30% de PEG400
C _{max} (ng/mL)	2760 ± 1020	1005 ± 659
T _{1/2} (h)	0.667 ± 0.289	0.5 ± 0.0
AUC _{inf} (ng*h/mL)	10500 ± 3150	4313 ± 1200
F (%)	53%	62%

Ejemplo 5. Tratamiento de cáncer de colon con la combinación de Abraxane® y varios Inhibidores de hedgehog.

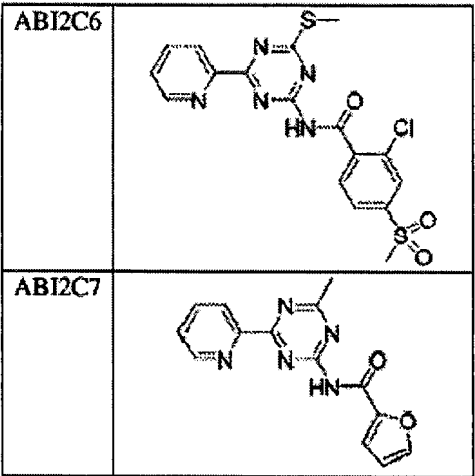
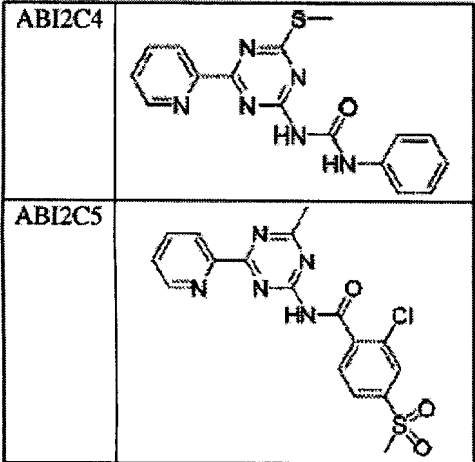
[0236] Las estructuras de varios inhibidores de hedgehog ("Hh"), a saber, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6, y ABI1C7 se muestran adelante. Se estudian los efectos de estos compuestos en un ensayo basado en célula Gli-Bla.



[0237] Se estudian las actividades de los compuestos ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6, y ABI1C7 sobre la inhibición de cinasa. Se estudian los efectos de cada compuesto sobre el crecimiento de tumor en modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma de colon humano HT29. Se implantan ratones con células HT29 y se administran ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6, y ABI1C7 mediante ruta intraperitoneal ("Lp ") a los ratones en dos dosificaciones: 75 mg/kg de qdx12 y 100 mg/kg de qdx12, ya sea como un agente individual o en combinación con Abraxane® administrado a 10 mg/kg q4dx3, Lv. Se miden los volúmenes del tumor.

Ejemplo 6. Tratamiento de cáncer de colon con la combinación de Abraxane® y varios Inhibidores de hedgehog.

[0238] Las estructuras de varios inhibidores de hedgehog ("Hh"), a saber, ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6, y ABI2C7 se muestran adelante. Se estudian los efectos de estos compuestos en un ensayo con base en célula Gli-Bla.

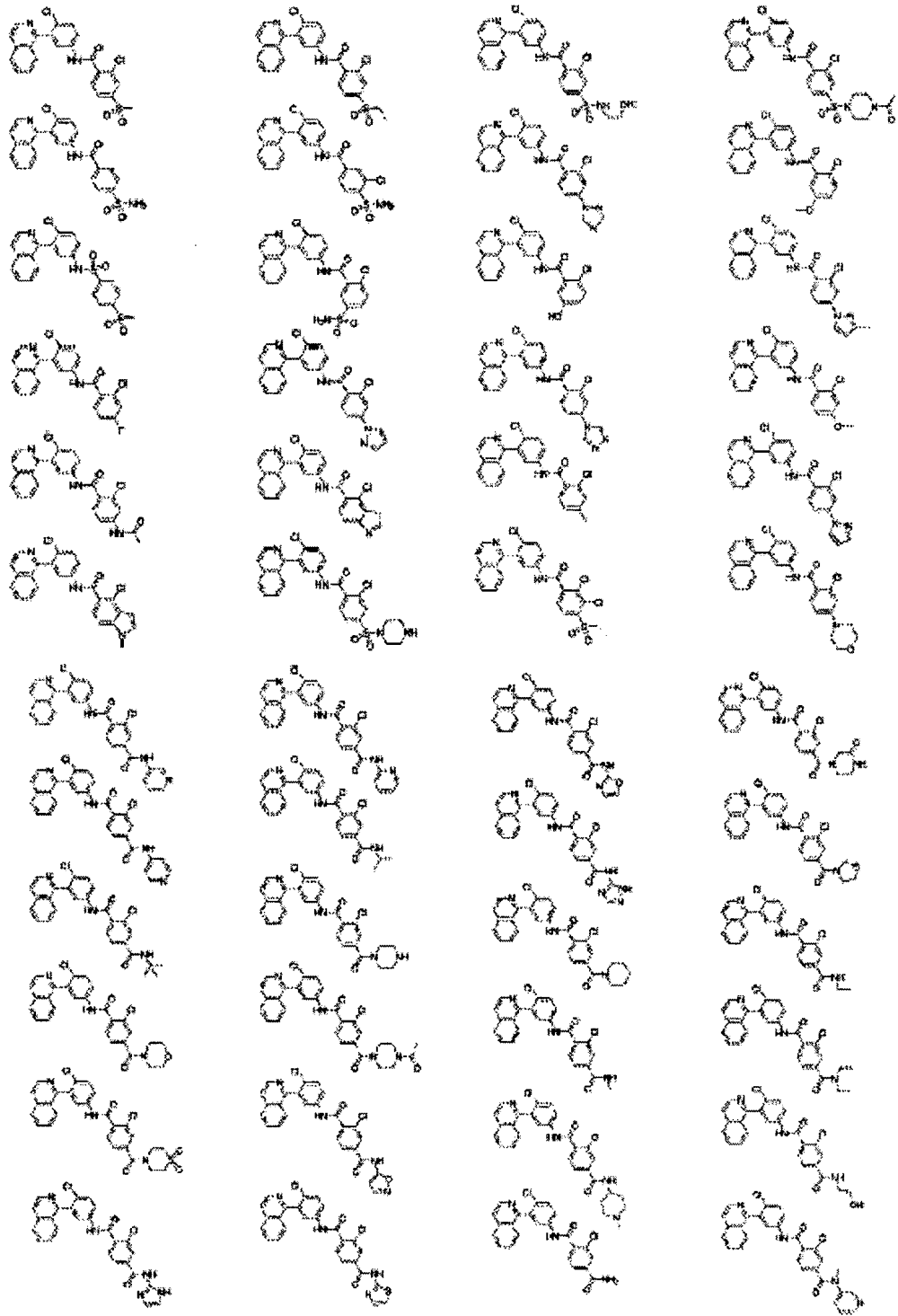


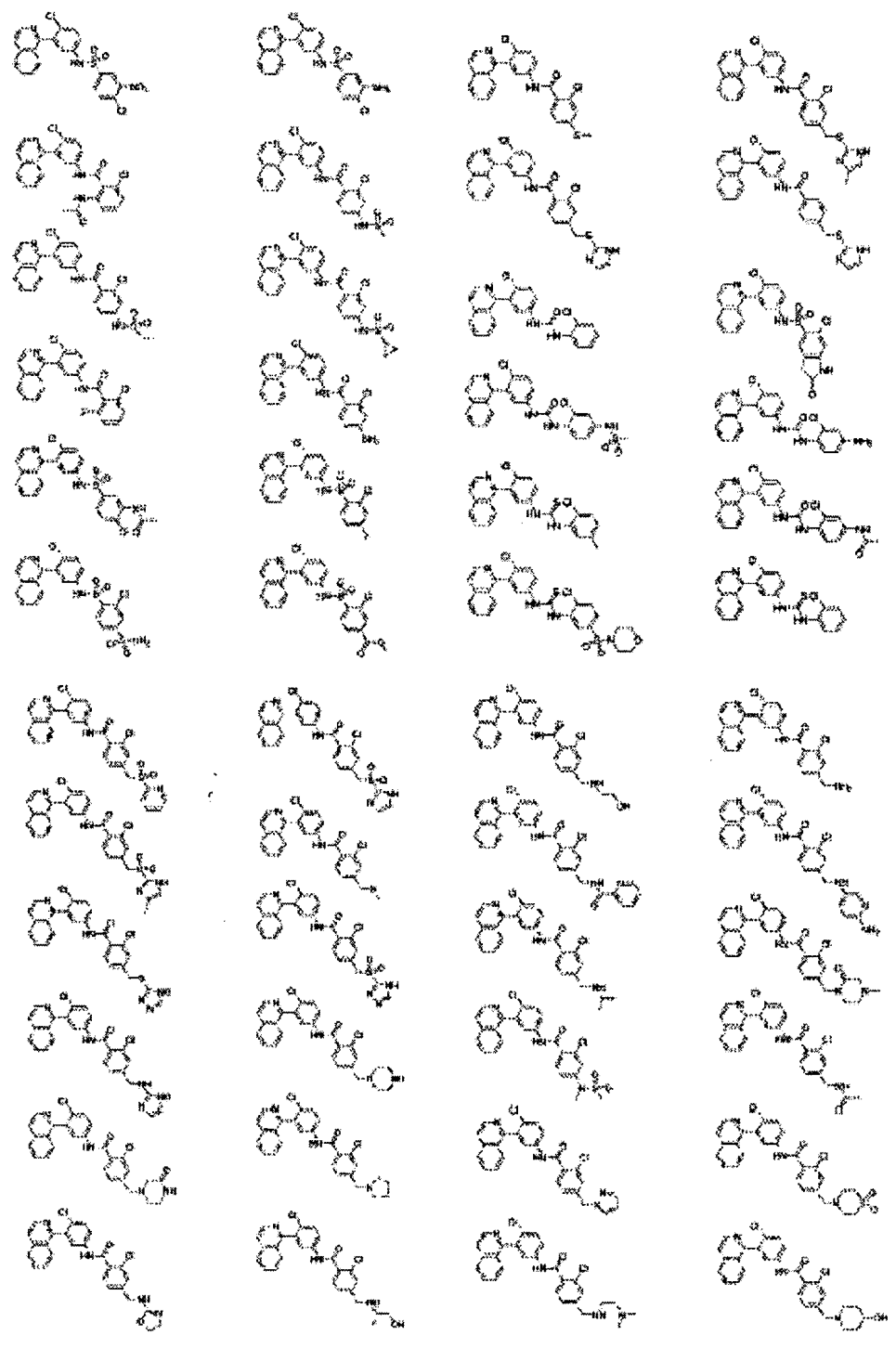
[0239] Se estudian las actividades de los compuestos ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6, y ABI2C7 sobre la inhibición de cinasa. Los efectos de cada compuesto sobre el crecimiento de tumor se estudian en modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma de colon humano HT29. Se implantan ratones con células HT29 y se administran ABI1C4, ABI2C5, ABI2C6, y ABI2C7 mediante ruta intraperitoneal ("Lp ") a los ratones en dos dosificaciones: 75 mg/kg de qdx12 y 100 mg/kg de qdx12, ya sea como un agente individual o en combinación con Abraxane® administrado a 10 mg/kg q4dx3, Lv. Se miden los volúmenes del tumor.

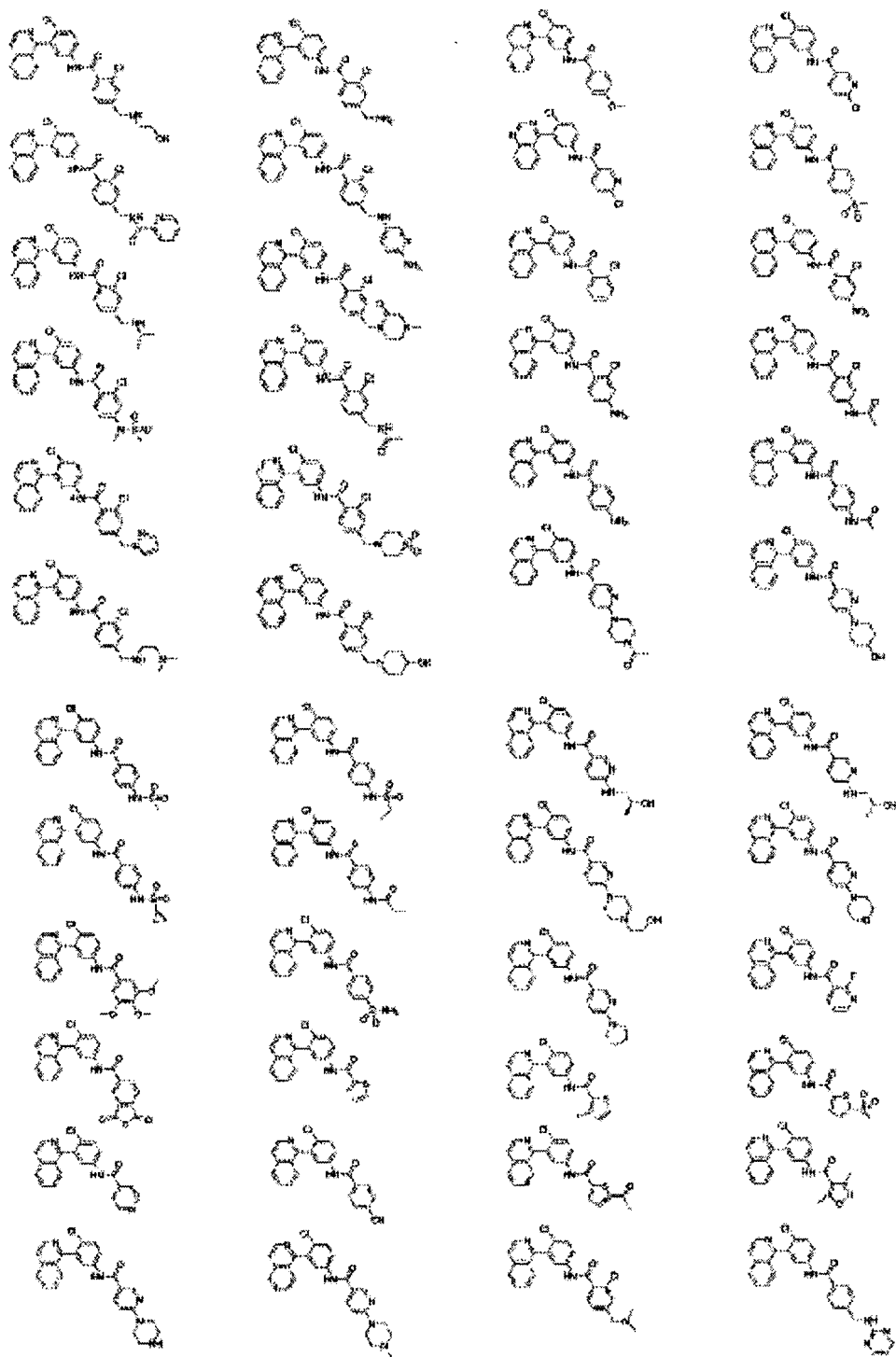
[0240] Aunque se ha descrito la invención precedente con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que se practicarán ciertos cambios y modificaciones menores. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

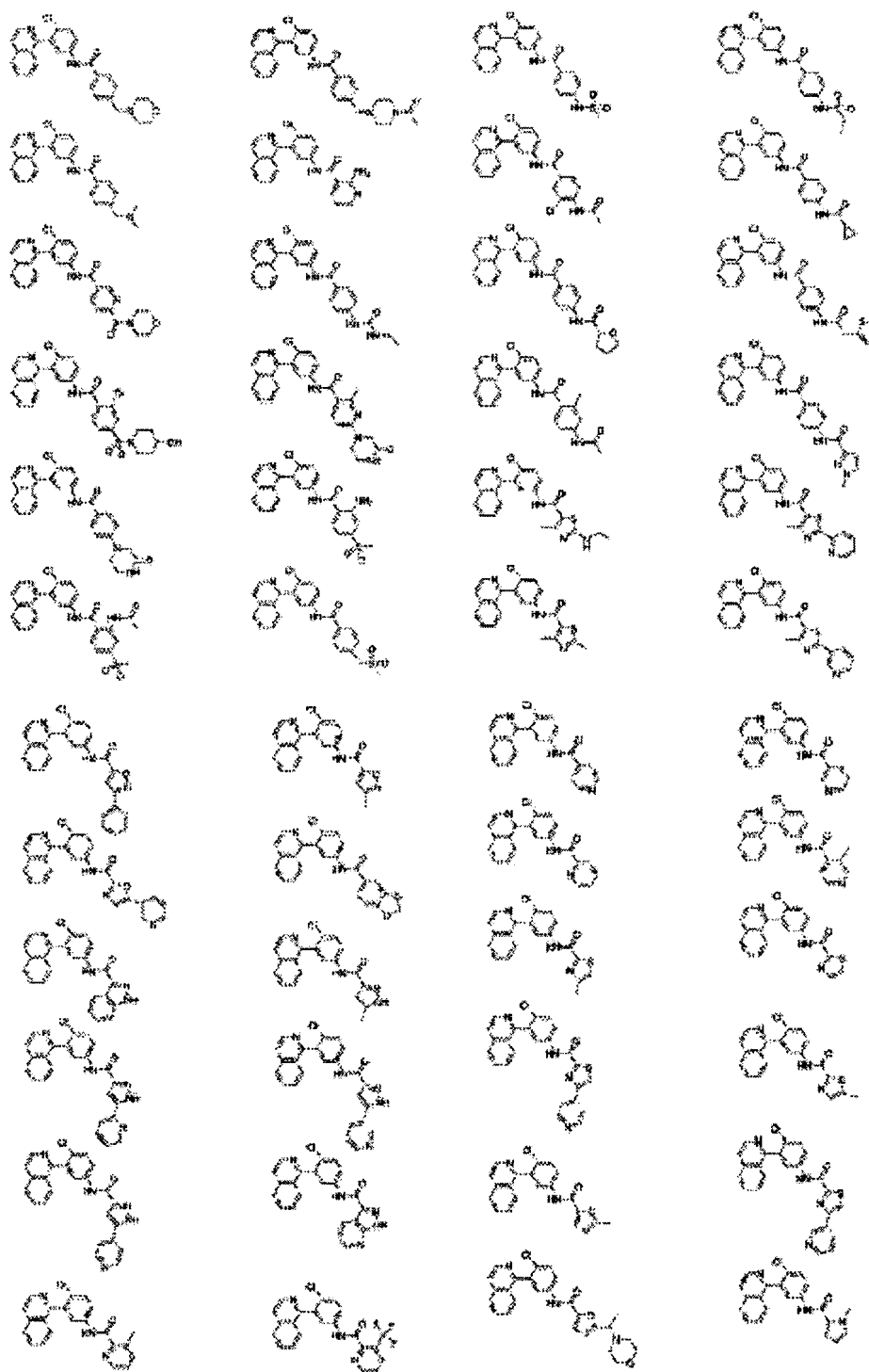
[0241] Todas las referencias, que incluyen publicaciones y solicitudes de patentes, y patentes, citadas aquí se incorporan por referencia al mismo grado como si cada referencia se indicará individual y específicamente para ser incorporada por referencia y se establece en su totalidad aquí.

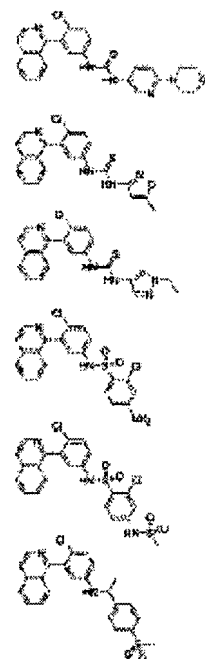
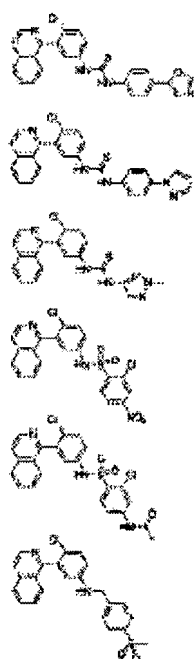
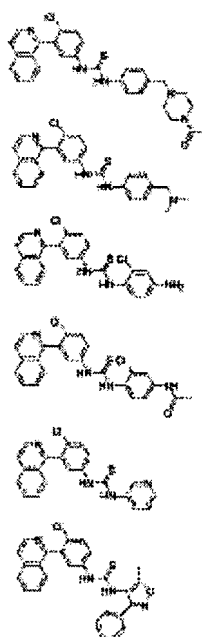
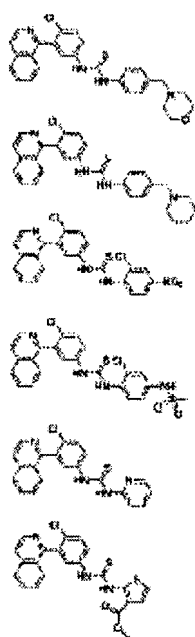
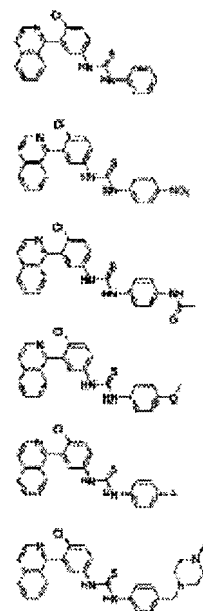
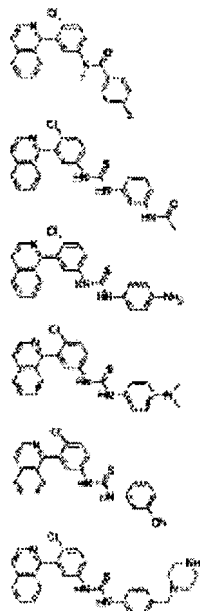
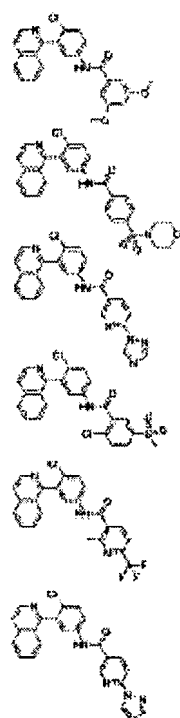
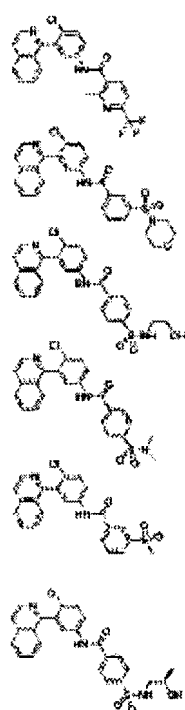
Tabla 4

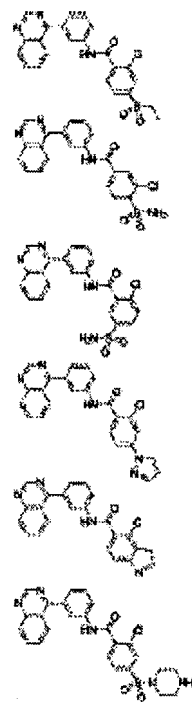
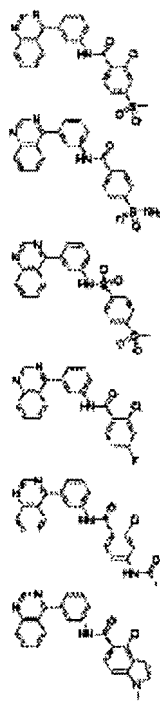
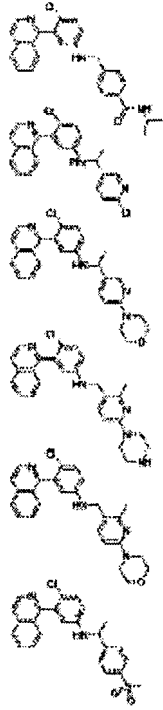
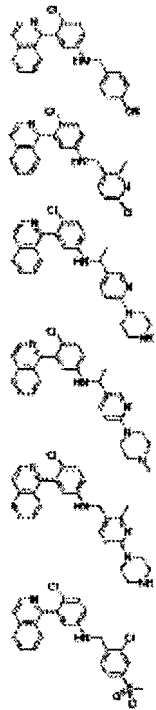
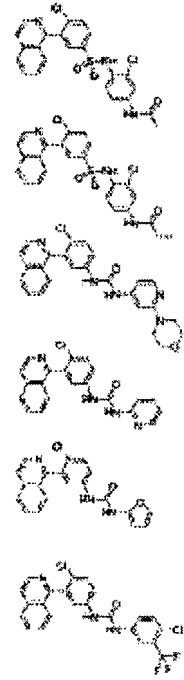
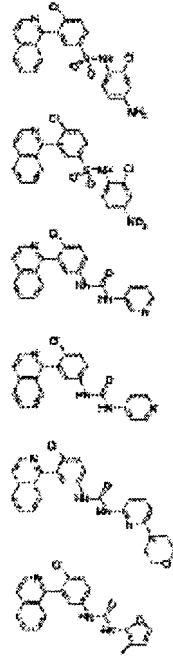
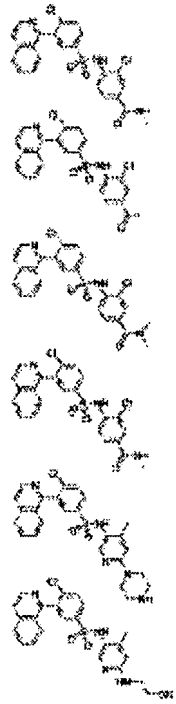
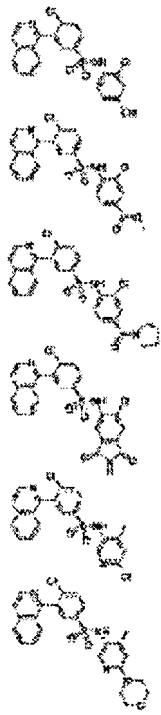


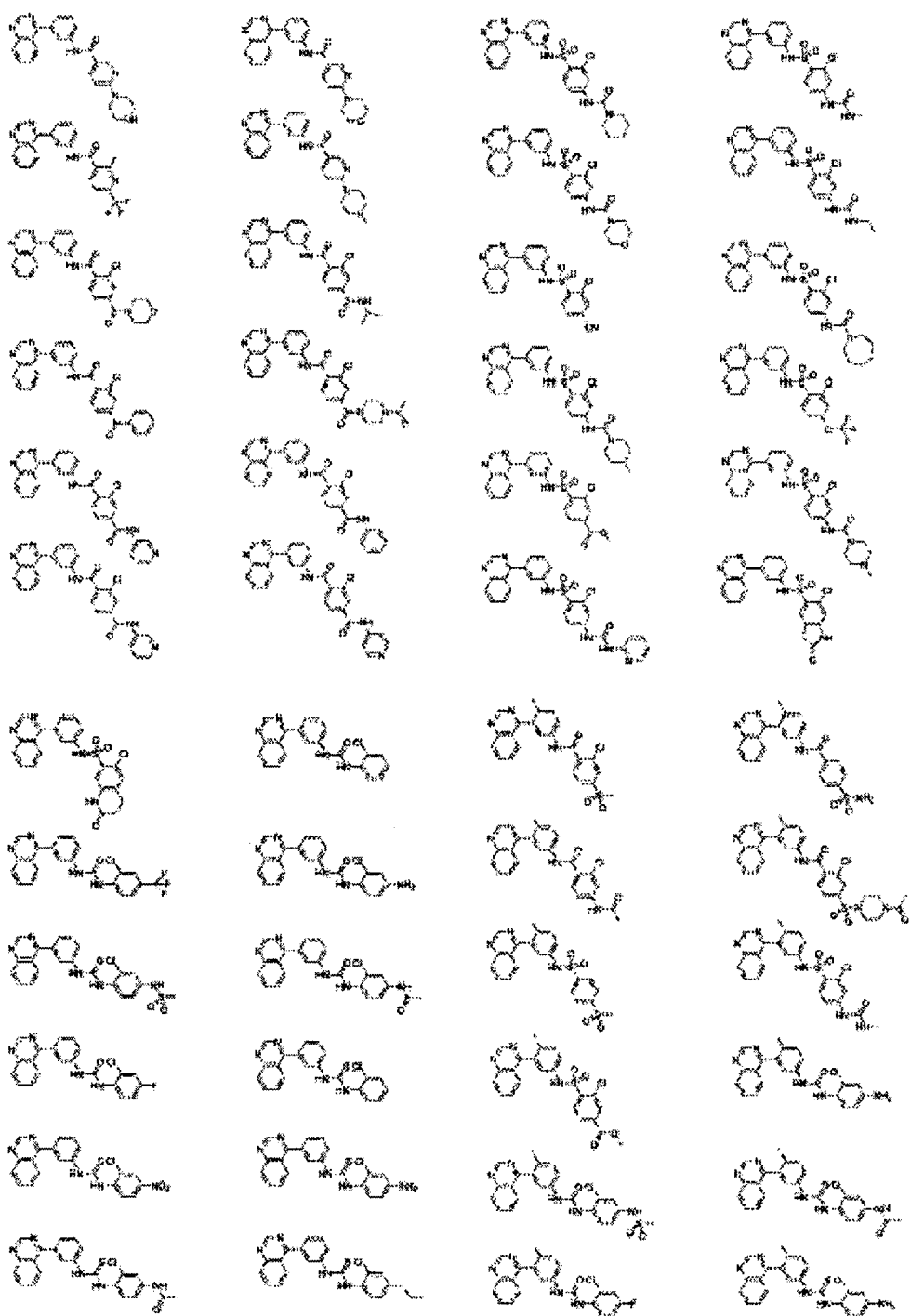












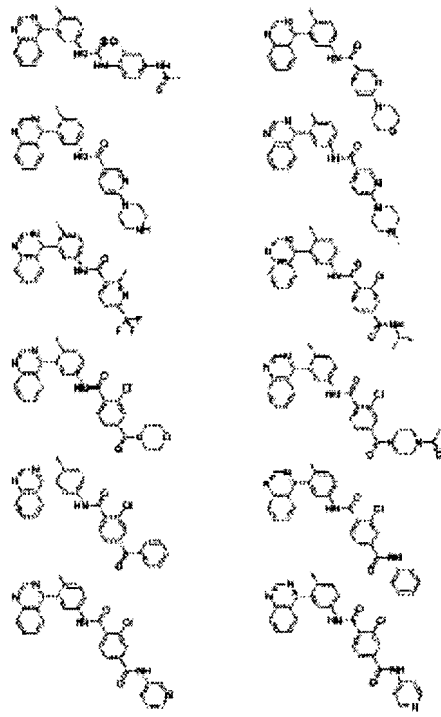
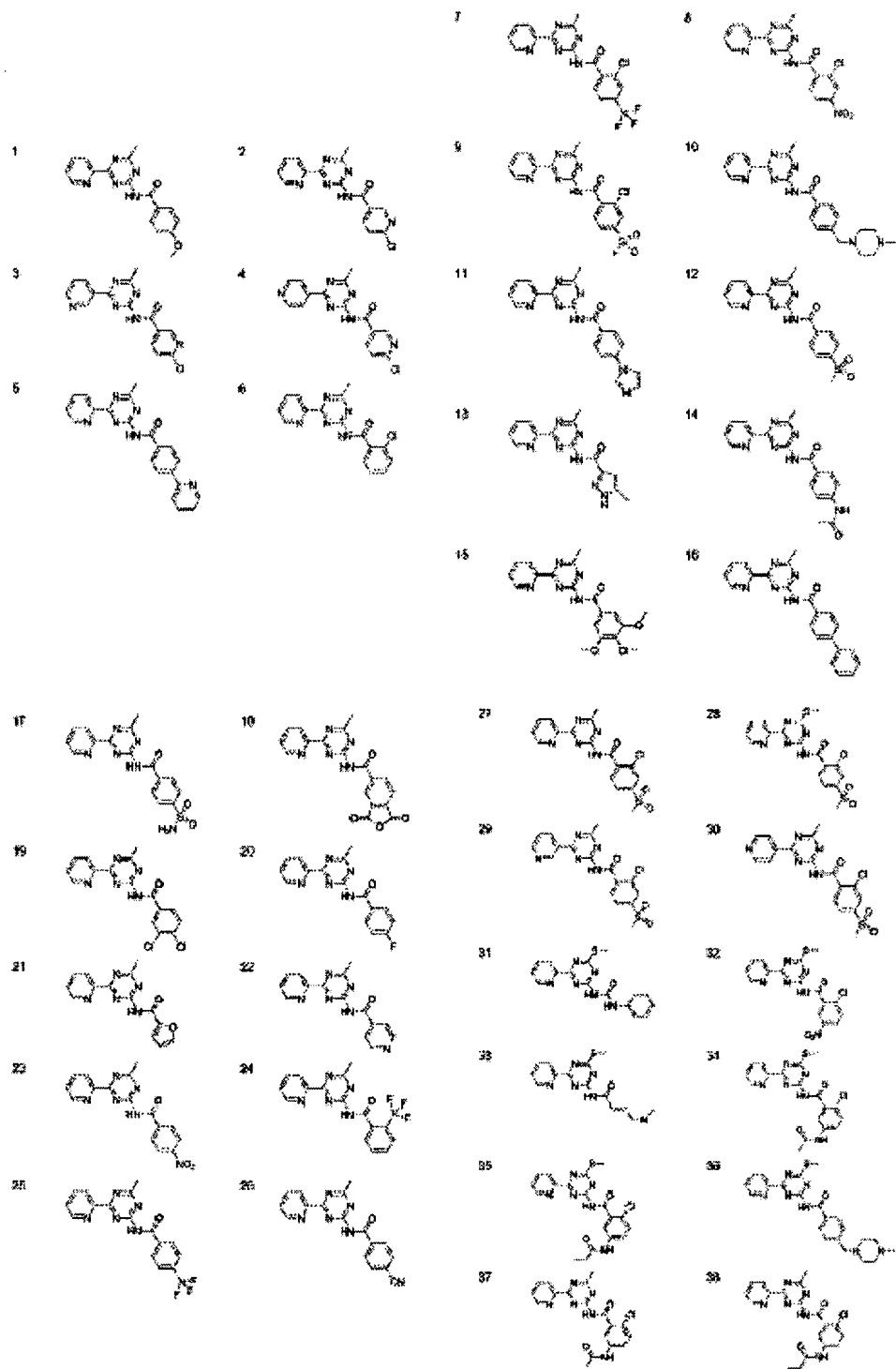
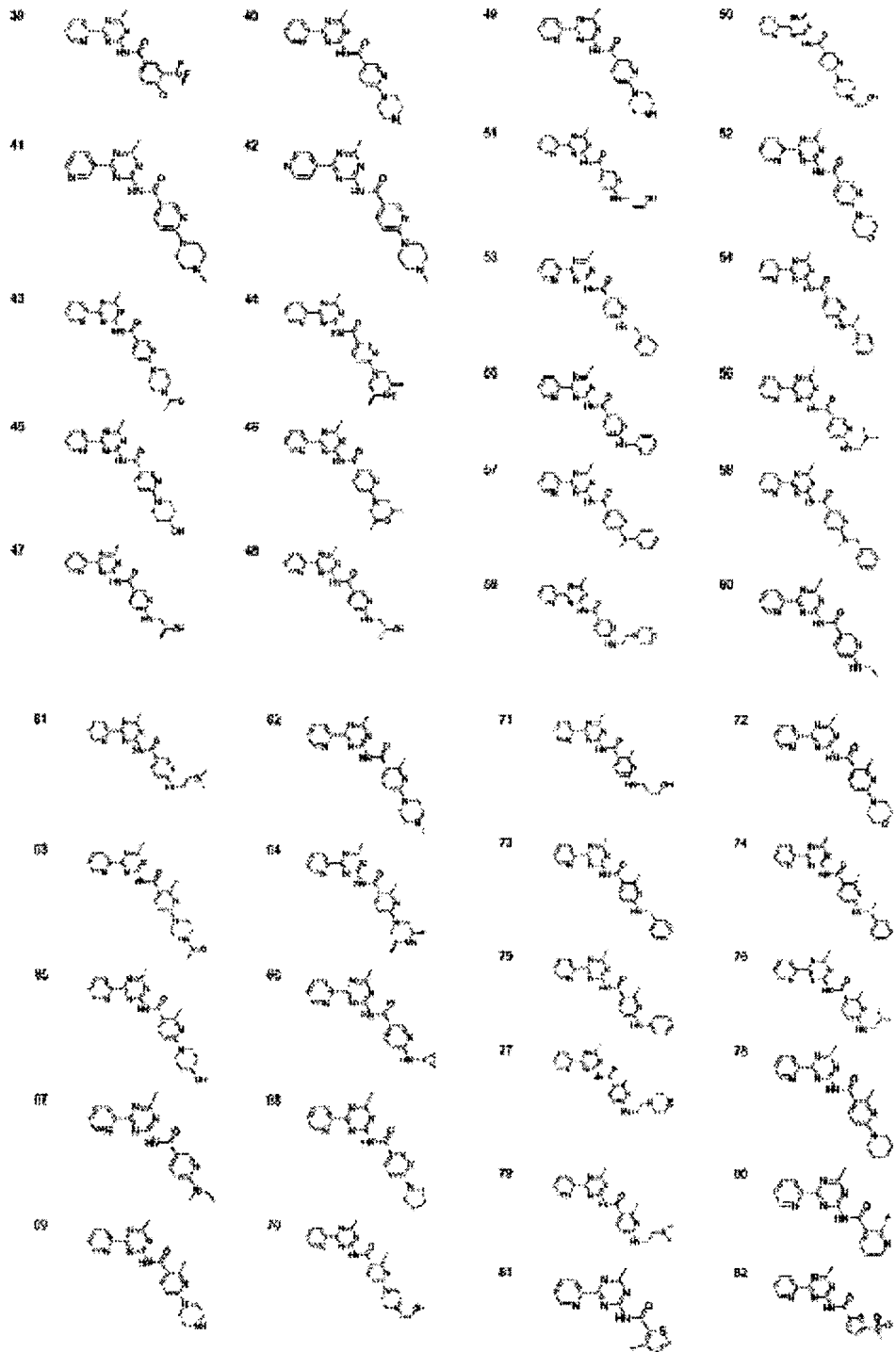
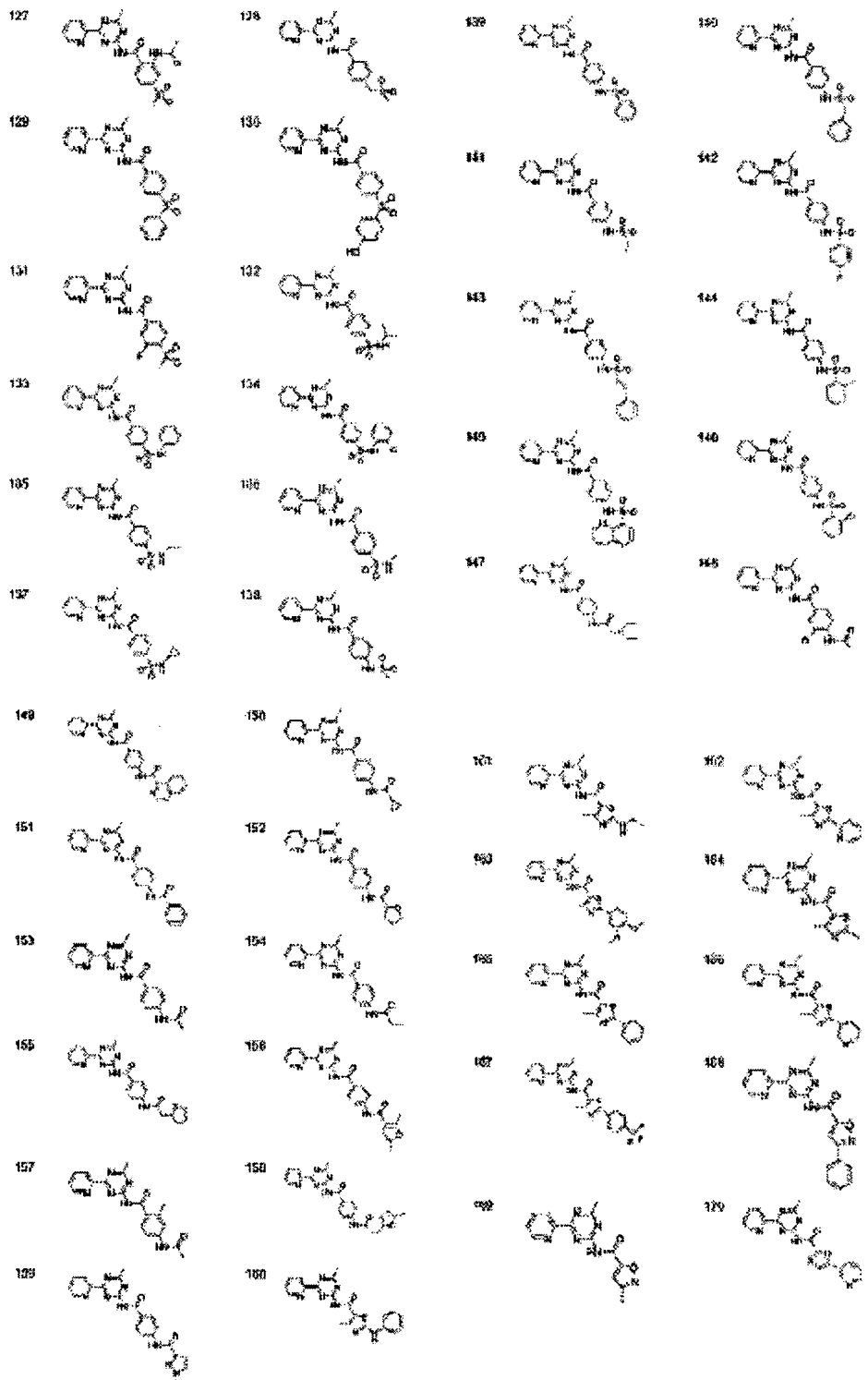


Tabla 5

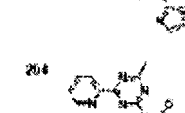
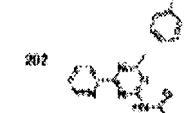
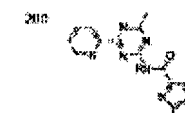
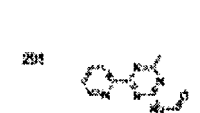
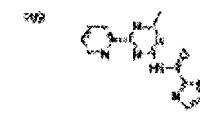
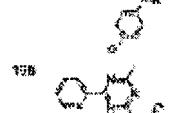
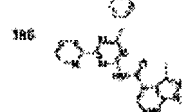
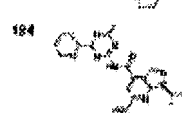
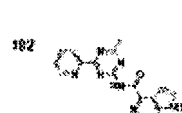
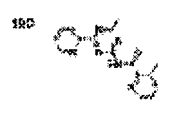
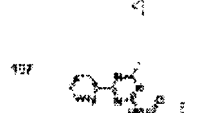
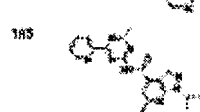
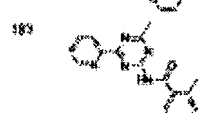
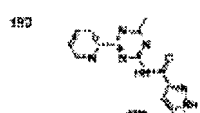
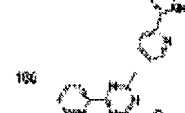
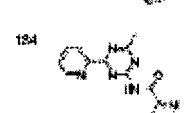
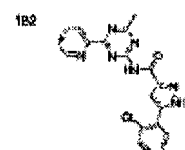
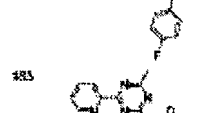
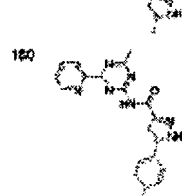
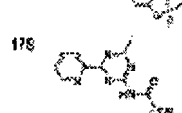
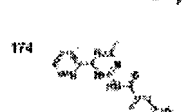
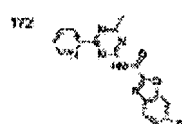
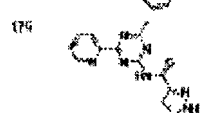
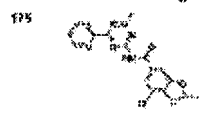
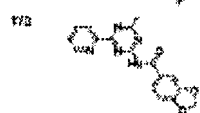
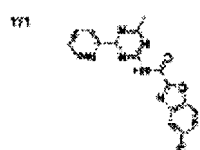


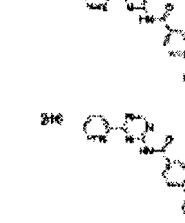
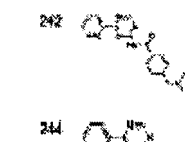
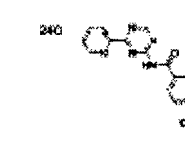
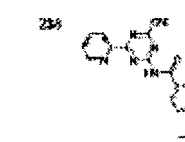
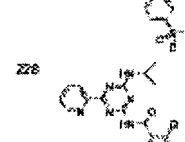
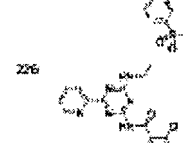
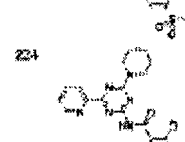
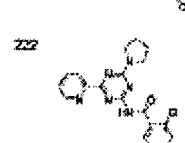
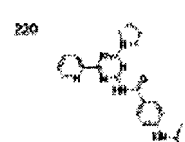
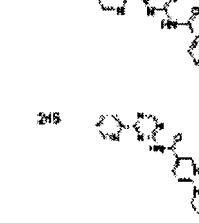
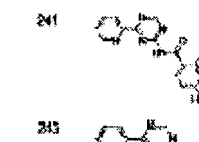
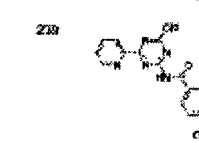
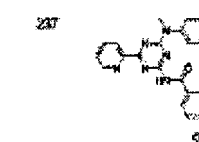
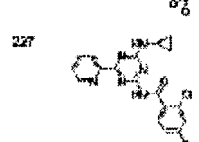
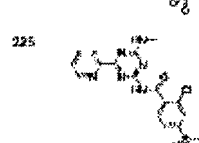
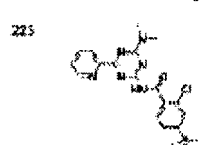
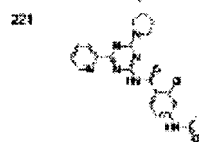
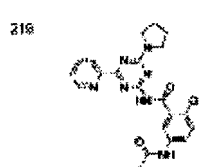
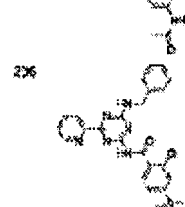
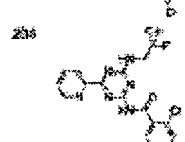
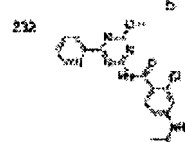
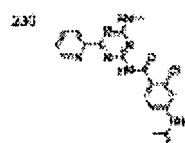
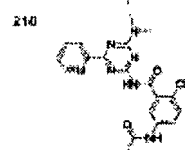
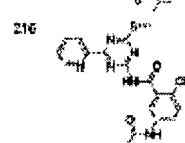
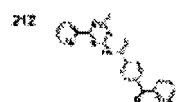
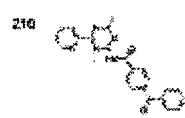
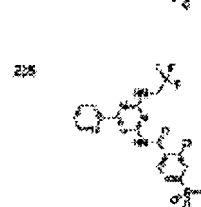
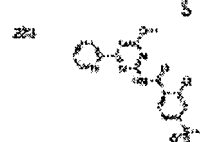
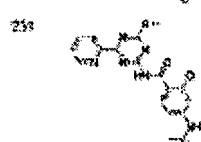
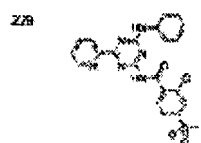
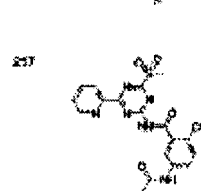
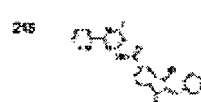
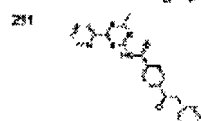
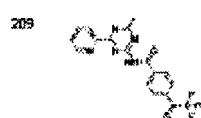


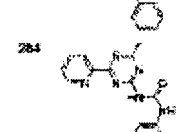
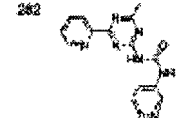
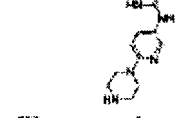
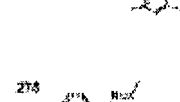
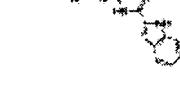
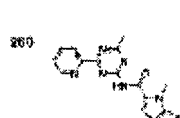
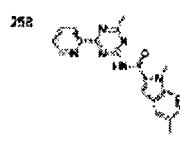
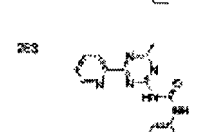
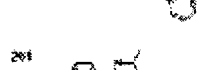
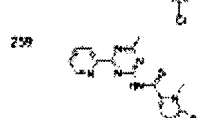
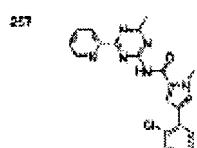
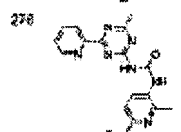
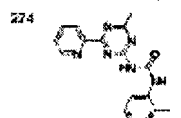
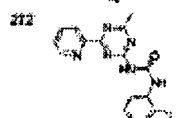
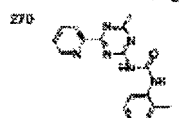
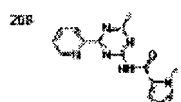
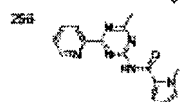
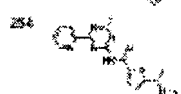
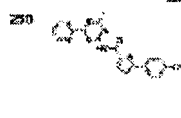
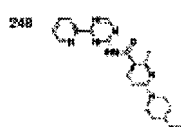
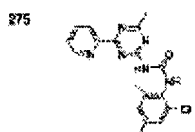
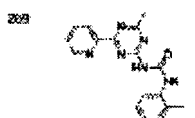
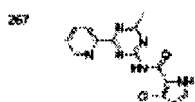
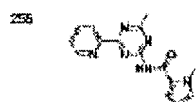
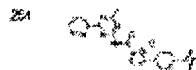
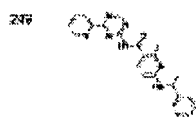
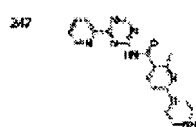


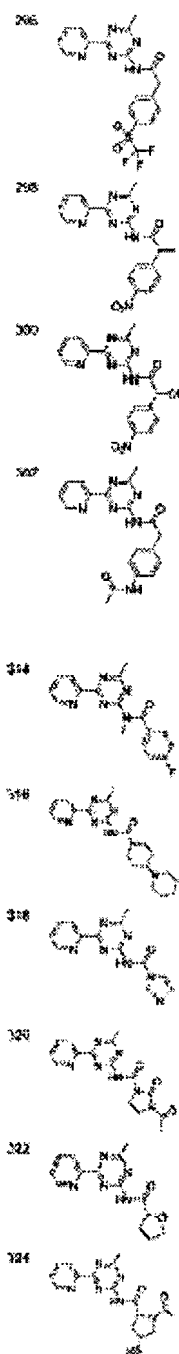
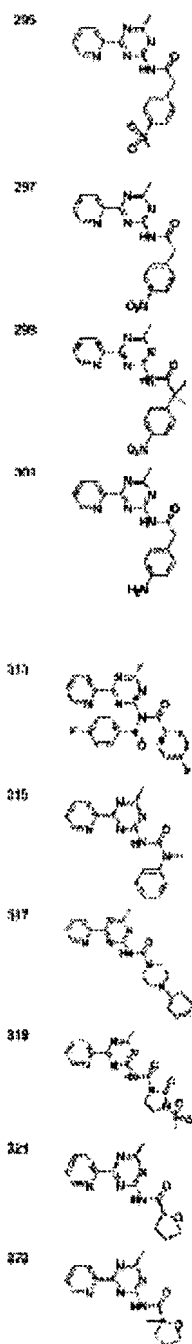
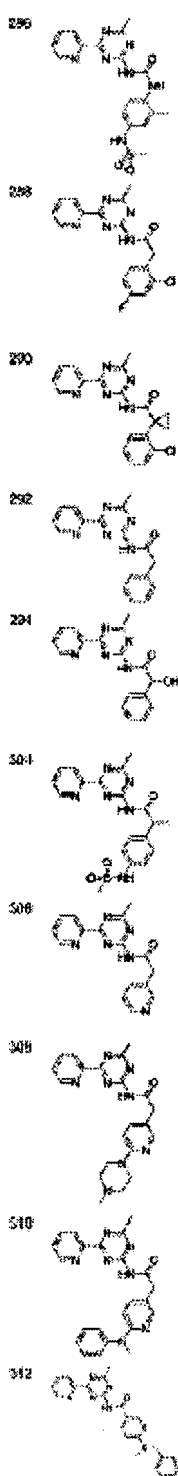
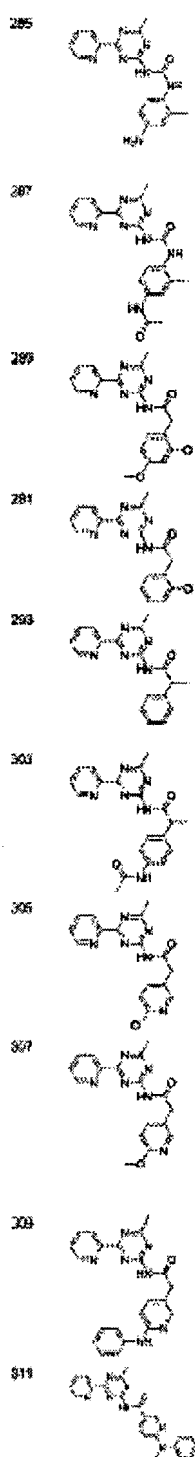


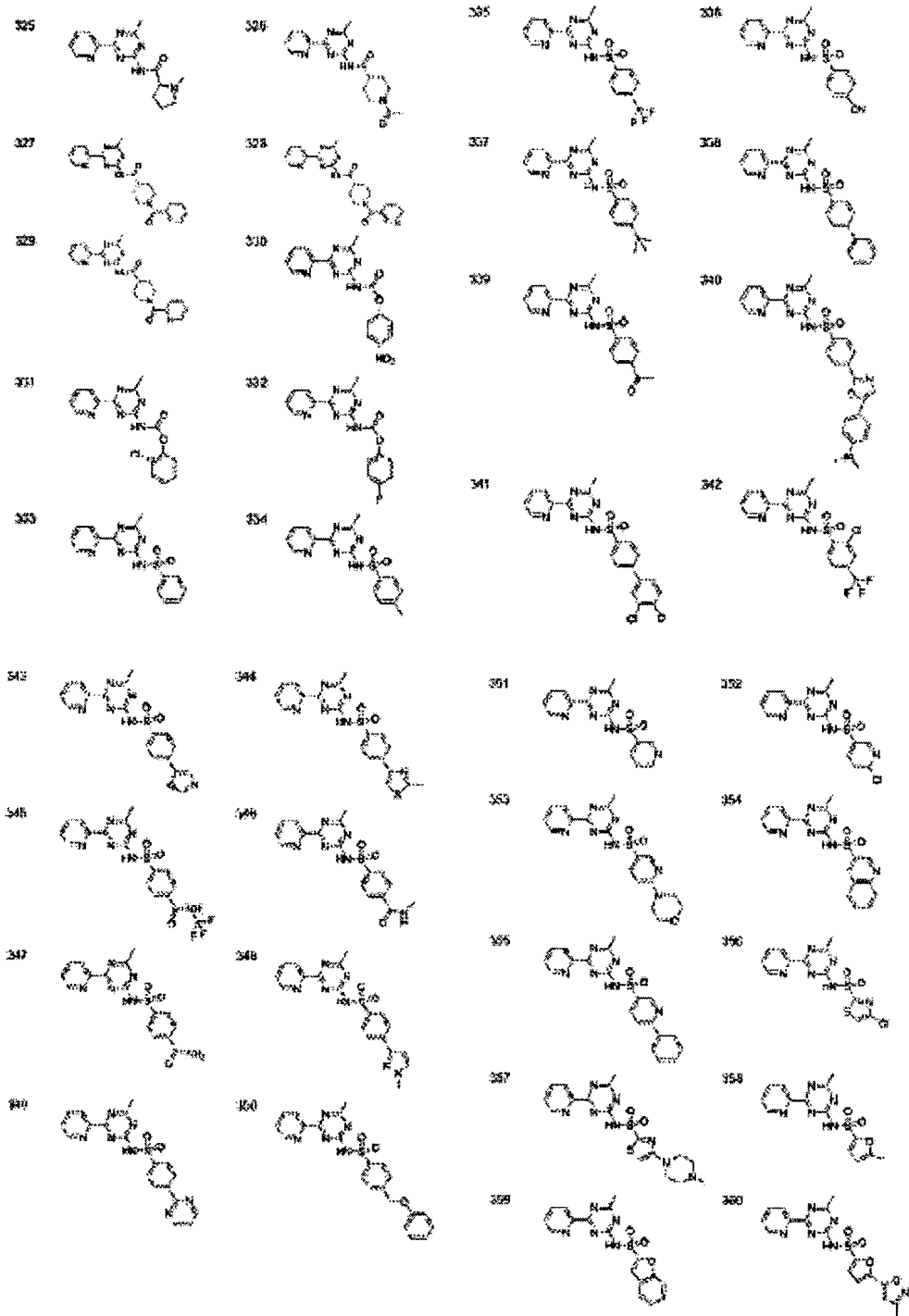
116
117

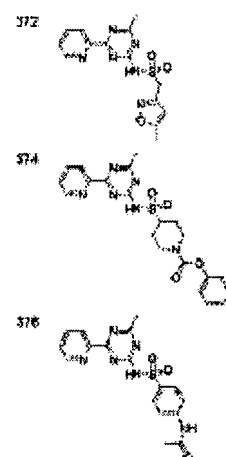
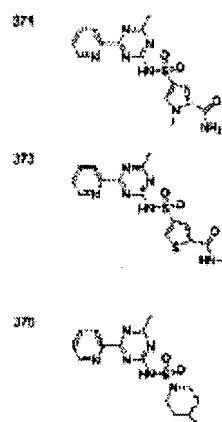
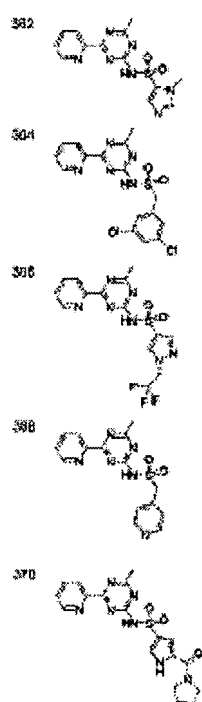
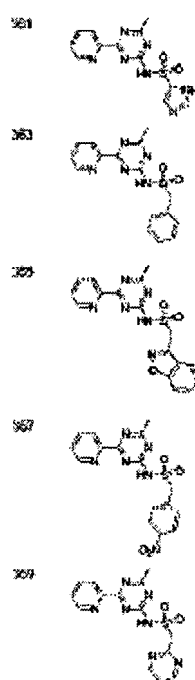












REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar un cáncer en un individuo que comprende administrar al individuo:
 - a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, y
 - b) una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de hedgehog inhibe la actividad de Smoothened.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho inhibidor de hedgehog es una ciclopamina o derivado de la misma.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de hedgehog se selecciona del grupo que consiste de GDC-0449, XL 139, IPI926, IPI609, y LDE225.
5. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente administrar una cantidad efectiva de gemcitabina.
6. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-5, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de célula basal, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda, cáncer pancreático, cáncer de pulmón (carcinoma microcítico de pulmón y carcinoma no microcítico de pulmón), 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.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer pancreático.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es carcinoma de célula basal.

9. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-8, en donde la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y el inhibidor de hedgehog se administran simultáneamente.
10. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-8, en donde la composición que comprende nanopartículas de taxano que comprende albúmina y el inhibidor de hedgehog se administran secuencialmente.
11. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-10, en donde el taxano es paclitaxel.
12. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-10, en donde el taxano es docetaxel.
13. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-12, en donde el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm.
14. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-13, en donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es menor de aproximadamente 1:1 a 9:1.
15. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-14, en donde la composición de nanopartículas es sustancialmente libre de Cremophor.
16. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-15, en donde el individuo es un humano.
17. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-16, en donde el inhibidor de hedgehog se administra oralmente.
18. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-17, en donde el inhibidor de hedgehog se administra antes de administración de la composición de nanopartículas.

19. El método de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1-17, en donde el inhibidor de hedgehog se administra después de administración de la composición de nanopartículas.

**TERAPIA DE COMBINACIÓN CON COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS
DE TAXANO E INHIBIDORES DE HEDGEHOG**

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos de terapia de combinación para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) que comprende administrar a un individuo una cantidad efectiva de un taxano en una composición de nanopartículas, y un inhibidor de hedgehog que inhibe una ruta de señalización de hedgehog.

Figura 1

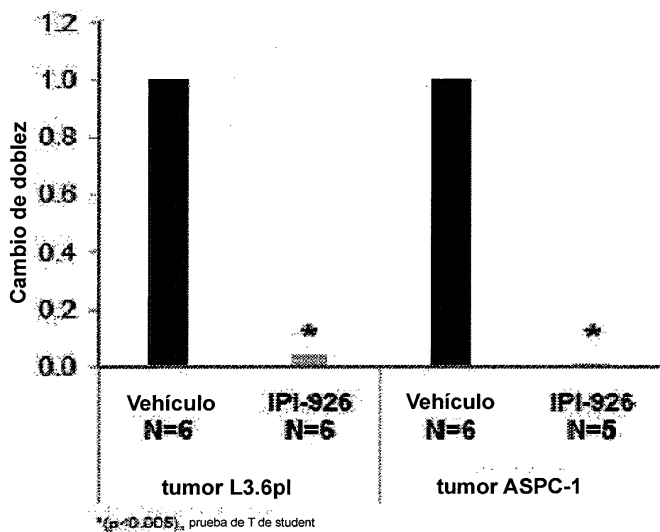


Figura 2A

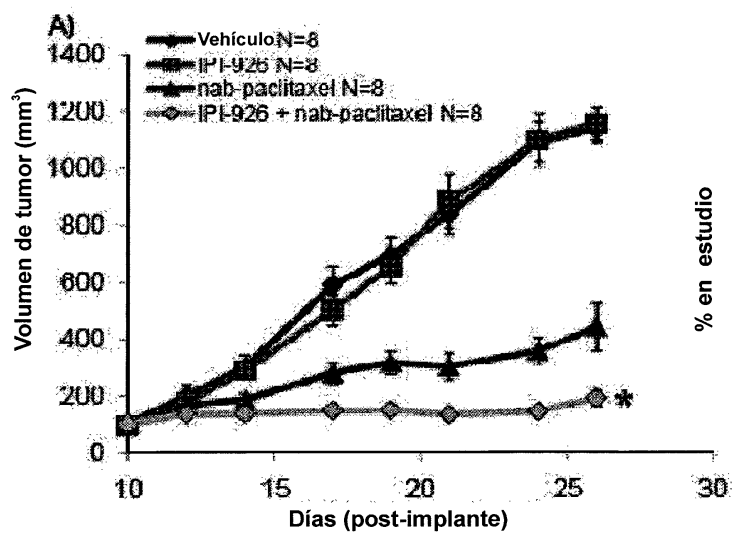


Figura 2B

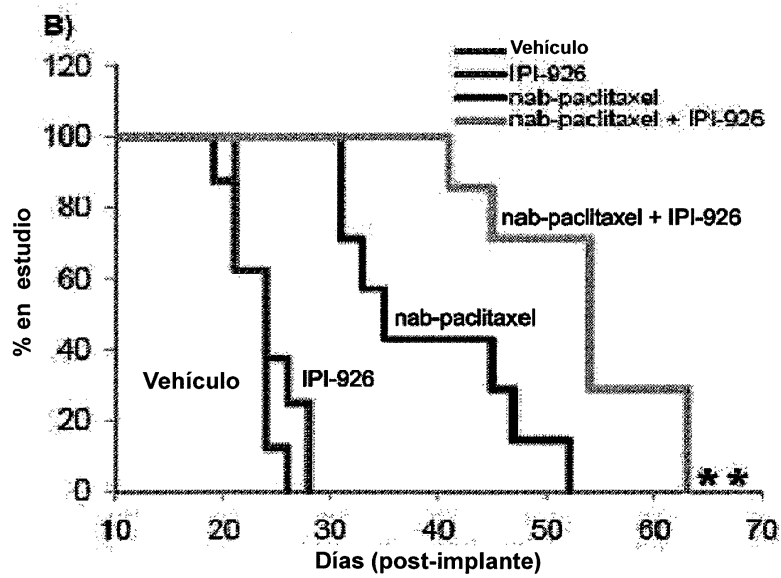


Figura 3

Se detecta mayores niveles de paclitaxel y detención G₂/M final en los tumores tratados con IPI-926 y nab-paclitaxel

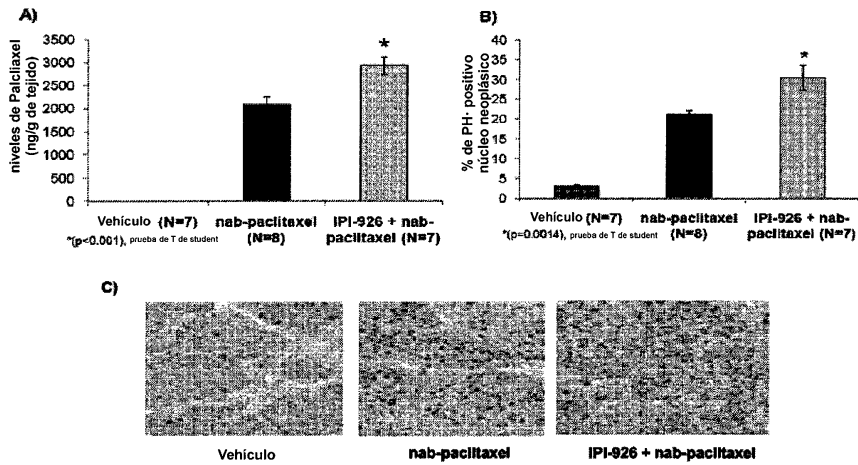


Figura 4

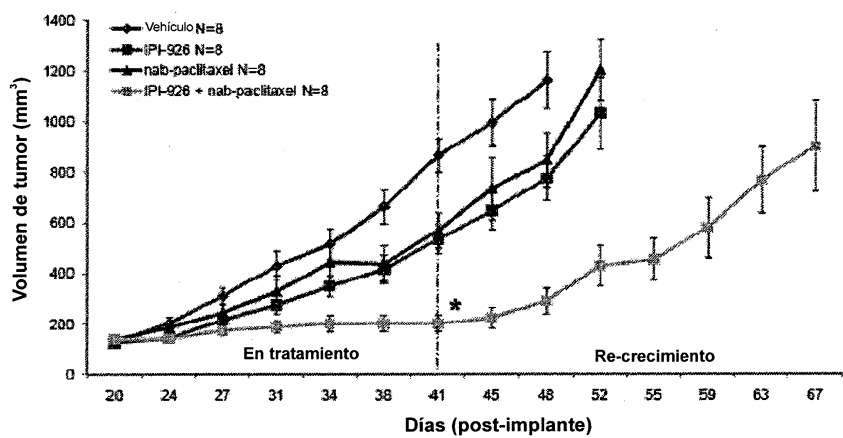


Figura 5

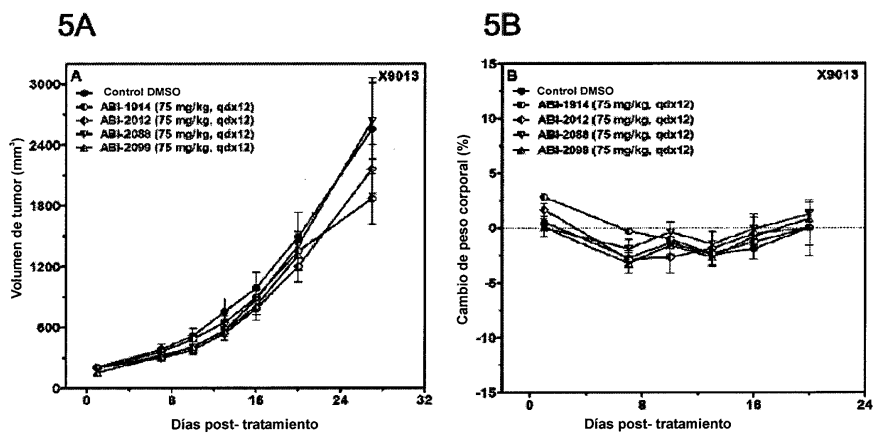


Figura 5

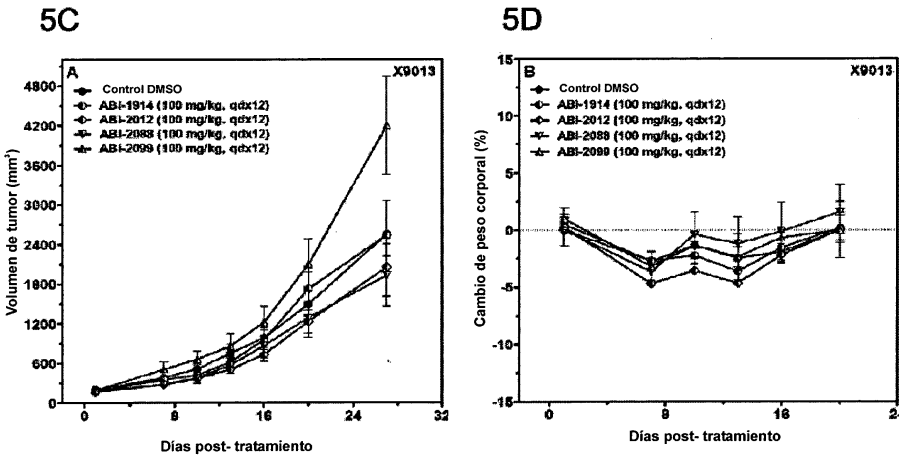
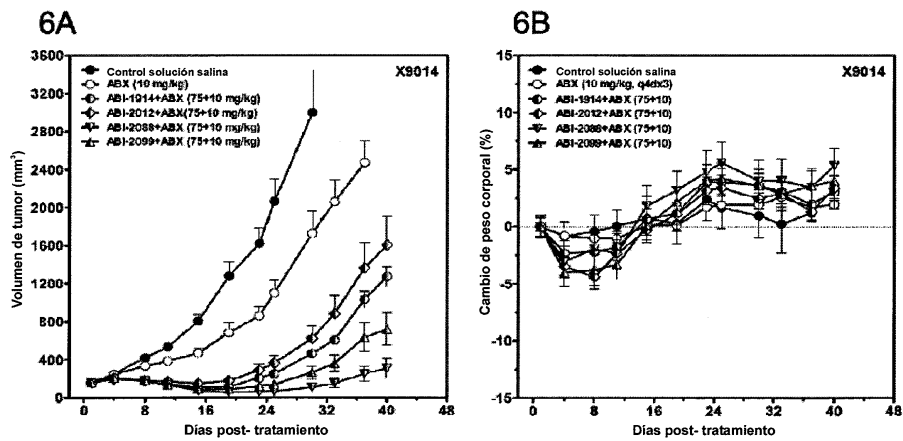


Figura 6



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

O DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

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

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐