

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2010.08.25	(73) Titular(es): ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC 11755 WILSHIRE BOULEVARD, SUITE 2100 LOS ANGELES, CA 90025 US
(30) Prioridade(s): 2009.08.25 US 236813 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.07.04	
(45) Data e BPI da concessão: 2016.04.27 114/2016	(72) Inventor(es): PATRICK SOON-SHIONG US NEIL P. DESAI US CHUNLIN TAO US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

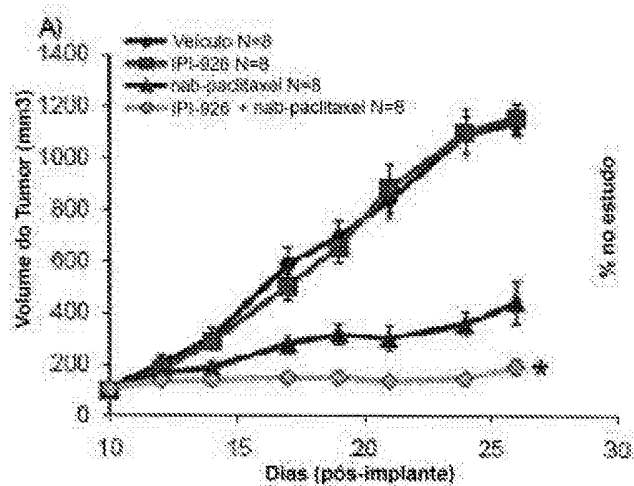
(54) Epígrafe: **TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM COMPOSIÇÕES NANOPARTICULADAS DE TAXANO E INIBIDORES HEDGEHOG**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA MÉTODOS DE TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA PROLIFERATIVA (TAL COMO CANCRO) COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO A UM INDIVÍDUO DUMA QUANTIDADE EFICAZ DE UM TAXANO NUMA COMPOSIÇÃO NANOPARTICULADA, E UM INIBIDOR DE HEDGEHOG QUE INIBE UMA VIA DE SINALIZAÇÃO DE HEDGEHOG.

RESUMO**"TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM COMPOSIÇÕES NANOPARTICULADAS DE TAXANO E INIBIDORES HEDGEHOG"**

Figura 2A



A presente invenção proporciona métodos de terapia de combinação de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) compreendendo a administração a um indivíduo duma quantidade eficaz de um taxano numa composição nanoparticulada, e um inibidor de hedgehog que inibe uma via de sinalização de hedgehog.

DESCRIÇÃO**"TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM COMPOSIÇÕES NANOPARTICULADAS DE TAXANO E INIBIDORES HEDGEHOG"****REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

O pedido de patente reivindica o benefício de prioridade sob 35 U.S.C. § 119 (e) do Pedido Provisório dos E.U.A. N° 61/236 813 apresentado em 25 de agosto de 2009.

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a métodos e composições para o tratamento de doenças proliferativas, compreendendo a administração de um taxano, especificamente uma composição nanoparticulada de taxano, e um outro agente terapêutico para o tratamento de doenças proliferativas.

ANTECEDENTES

Cerca de 1,4 milhões de novos casos de cancro serão diagnosticados nos Estados Unidos em 2005, e mais de 550 000 pessoas morrerão da doença. *American Cancer Society, Inc., Cancer Facts and Figures 2005*, American Cancer Society, Inc., Atlanta, 2005. O cancro é a principal causa de morte em todo o mundo. O cancro é a segunda principal causa de morte neste país. Cerca de 64 por cento de todas as pessoas diagnosticadas com cancro estarão vivas

5 anos após o diagnóstico. Os tipos de cancro mais comuns, conforme definido por uma incidência anual estimada de 40 000 casos ou mais para 2010 conforme relatado por *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010*, American Cancer Society, Atlanta Ga, 2010, são cancro da bexiga, cancro do pulmão, cancro da mama, melanoma, cancro colorrectal, linfoma não Hodgkin, cancro do endométrio, cancro do pâncreas, cancro do rim (células renais), cancro da próstata, leucemia e cancro da tiroide. Apesar dos avanços significativos no campo da quimioterapia, muitas das formas de cancro mais prevalentes ainda resistem a uma intervenção quimioterapêutica.

Entre todos os tipos de cancro, o cancro do pâncreas é o número quatro como causa principal de morte nos Estados Unidos. Estima-se que, só em 2009, cerca de 42 470 pessoas nos Estados Unidos serão diagnosticadas com cancro do pâncreas. Porque geralmente é diagnosticado numa fase avançada, a taxa de sobrevivência é fraca em comparação com a de outros tipos de cancro. Menos de 5 por cento das pessoas diagnosticadas com cancro de pâncreas ainda estão vivas cinco anos depois do diagnóstico. A remissão completa da doença é extremamente rara. Apesar do esforço no desenvolvimento de terapias para o cancro do pâncreas, as taxas globais de incidência e mortalidade do cancro do pâncreas têm mudado muito pouco nas últimas três décadas.

Tem sido mostrado que os taxanos (tais como paclitaxel e docetaxel) têm efeitos antineoplásicos e anti-

cancerígenos significativos numa grande variedade de cânceros. Por exemplo, o paclitaxel atua por interferência com a função normal de desagregação dos microtúbulos. O paclitaxel liga-se à subunidade β da tubulina, os blocos de construção dos microtúbulos, causando hiperestabilização das estruturas dos microtúbulos. A estrutura paclitaxel/microtúbulo resultante é incapaz de se desmontar, impedindo assim a mitose e inibindo a angiogênese. A fraca solubilidade aquosa dos taxanos, no entanto, apresenta desafios significativos para o desenvolvimento de terapias eficazes de cancro à base de taxanos. Além disso, a interação de diferentes formulações de taxano com outros agentes terapêuticos no contexto de terapia de combinação continua a ser estudada.

Têm sido desenvolvidas composições nanoparticuladas à base de albumina como um sistema de entrega de fármaco para a entrega de fármacos substancialmente insolúveis em água tais como taxanos. Ver, por exemplo, Pat. dos E.U.A. N^{os} 5 916 596, 6 506 405, 6 749 868 e 6 537 579 e também nas Pub. das Pat. dos E.U.A. N^{os} 2005/0004002 e 2007/0082838. A tecnologia de nanopartículas à base de albumina utiliza as propriedades naturais da proteína albumina para transportar e entregar fármacos substancialmente insolúveis em água no sítio da doença. Estas nanopartículas são rapidamente incorporadas nos processos de transporte do próprio corpo e são capazes de explorar a atração dos tumores para a albumina, permitindo a entrega de concentrações mais altas do fármaco ativo encapsulado nas nanopartículas

para o local alvo. Além disso, a tecnologia de nanopartículas à base de albumina oferece a possibilidade de melhorar a solubilidade de uma fármaco, evitando a necessidade de produtos químicos tóxicos, tais como solventes, no processo de administração, melhorando assim potencialmente a segurança através da eliminação dos efeitos secundários relacionados com o solvente.

São necessários tratamentos mais eficazes para o cancro, tal como o cancro do pâncreas.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento de doenças proliferativas tais como o cancro. A invenção proporciona métodos de terapia de combinação de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a invenção proporciona um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de um composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog.

Os métodos aqui descritos são particularmente úteis para indivíduos com cancro incluindo, por exemplo, qualquer um dos seguintes cancros: carcinoma basocelular, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiplo, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda, cancro do pâncreas, cancro do pulmão (cancro do pulmão de pequenas células e cancro do pulmão de não pequenas células), cancro do esófago, cancro do estômago, cancro biliar, cancro da próstata, cancro do fígado, cancro hepatocelular, cancro gastrointestinal, cancro gástrico e cancro do ovário e bexiga. Em algumas formas de realização, o cancro é selecionado a partir do grupo constituído por adenocarcinoma ductal do pâncreas, adenocarcinoma do cólon, cistadenocarcinoma do ovário.

Em algumas formas de realização, o cancro é o cancro do pâncreas, incluindo, por exemplo, adenocarcinoma pancreático, carcinoma adenoscamoso pancreático, carcinoma de células escamosas pancreático, carcinoma de células gigantes pancreático. Assim, por exemplo, em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compre-

endendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é o cancro do pâncreas exócrino. Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é cancro do pâncreas endócrino (tal como o carcinoma das células ilhéus). Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é cancro do pâncreas metastático avançado.

Os métodos aqui descritos requerem geralmente a administração de um inibidor da hedgehog. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog tem como alvo diretamente a smoothened. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto isoquinolina ou quinazolina, tal como um composto de acordo com qualquer das fórmulas gerais (I), (Ia), (Ib) ou (Ic). Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado a partir dos compostos proporcionados no Quadro 1. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado a partir dos compostos proporcionados no Quadro 4. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto tetrazina, tal como um composto de acordo com qualquer das fórmulas gerais (II), (IIa), (IIb) ou (IIc). Em algumas formas de realização, o inibidor é selecionado a partir dos compostos proporcionados no Quadro 2. Em algumas formas de realização, o inibidor é selecionado a partir dos compostos proporcionados no Quadro 5. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado a partir dos compostos proporcionados no Quadro 3. Em algumas formas

de realização, o inibidor de hedgehog é Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, Sant-2, tomatidina, zerumbone ou seus derivados. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) ou LDE225. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é uma ciclopamina ou seu derivado. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é fornecido sob a forma de nanopartículas (tais como nanopartículas compreendendo um inibidor de hedgehog e uma proteína transportadora (tal como albumina)).

A composição compreendendo nanopartículas de taxano (também referida como "composição nanoparticulada de taxano") e o inibidor de hedgehog podem ser administrados simultaneamente, quer na mesma composição quer em composições separadas. Alternativamente, a composição nanoparticulada de taxano e o inibidor de hedgehog são administrados sequencialmente, isto é, a composição nanoparticulada de taxano é administrada quer antes quer após a administração do inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é administrada antes da administração do inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é administrada após a administração do inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, a administração da composição nanoparticulada de taxano e a do inibidor de hedgehog são concorrentes, isto é, o período de administração da composição nanoparticulada de taxano e o do inibidor

de hedgehog sobrepõem-se um ao outro. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é administrada durante pelo menos um ciclo (por exemplo, pelo menos qualquer de 2, 3, ou 4 ciclos), antes da administração do inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado durante pelo menos qualquer de uma, duas, três, ou quatro semanas.

Em algumas formas de realização, as administrações da composição nanoparticulada de taxano e o inibidor de hedgehog são não concorrentes. Por exemplo, em algumas formas de realização, a administração da composição nanoparticulada de taxano é terminada antes do inibidor de hedgehog ser administrado. Em algumas formas de realização, a administração do inibidor de hedgehog é terminada antes da composição nanoparticulada de taxano ser administrada.

Em algumas formas de realização, o método compreende ainda a administração de uma quantidade eficaz de um antimetabolito (tal como gencitabina (ou gencitabina)). Assim, por exemplo, em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog; e de c) uma quantidade eficaz de um antimetabolito (tal como gencitabina). Em algumas formas de realização, é proporcionado um

método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog; e de c) uma quantidade eficaz de um antimetabolito (tal como gencitabina). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto de isoquinolina ou quina-

zolina (tal como um composto de qualquer das fórmulas gerais (I), (Ia), (Ib), ou (Ic), ou um composto proporcionado na Tabela 1, ou um composto proporcionado na Tabela 4), e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto de tetrazina (tal como um composto de qualquer das fórmulas gerais (II), (IIa), (IIb) ou (IIc), ou um composto proporcionado na Tabela 2, ou um composto proporcionado na Tabela 5), e c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto proporcionado na Tabela 3, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado de entre Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbone e seus derivados, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de

tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado a partir de GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) e LDE225, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ciclopamina ou seu derivado (tal como IPI926), e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Os métodos aqui descritos compreendem geralmente a administração de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano compreende nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina. Em algumas formas de realização, as nanopartículas na composição aqui descrita têm um diâmetro médio não superior a cerca de 200 nm, incluindo por exemplo não superior a cerca de qualquer um de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 ou 60 nm. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 50% (por exemplo pelo menos cerca de qualquer um de 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99%) de todas as nanopartículas na composição têm um diâmetro não superior a cerca de 200 nm,

incluindo por exemplo, não superior a cerca de qualquer um de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, ou 60 nm. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 50% (por exemplo, pelo menos qualquer de 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99%) de todas as nanopartículas na composição estão dentro do intervalo de cerca de 20 a cerca de 200 nm, incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 30 a cerca de 180 nm, cerca de 40 a cerca de 150, cerca de 50 a cerca de 120, e cerca de 60 a cerca de 100 nm.

Em algumas formas de realização, a proteína transportadora tem grupos sulfidrilo que podem formar ligações dissulfureto. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 5% (incluindo por exemplo pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90%) da proteína transportadora na porção nanoparticulada da composição são reticulados (por exemplo com ligações cruzadas através de uma ou mais ligações dissulfureto).

Em algumas formas de realização, as nanopartículas compreendem o taxano (tal como paclitaxel) revestidas com uma proteína transportadora, tal como albumina (por exemplo, albumina do soro humano). Em algumas formas de realização, a composição compreende taxano em ambas as formas nanoparticulada e não nanoparticulada, em que pelo menos cerca de qualquer de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 99% do taxano na composição está em forma nanoparticulada. Em algumas formas de realização, o taxano nas nanopartícu-

las constitui mais do que cerca de qualquer de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 99% das nanopartículas em massa. Em algumas formas de realização, as nanopartículas têm uma matriz não polimérica. Em algumas formas de realização, as nanopartículas compreendem um núcleo de taxano que é substancialmente livre de materiais poliméricos (tal como matriz polimérica).

Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é substancialmente livre (tal como livre) de tensioativos (tal como Cremophor®, Tween 80 ou outros solventes orgânicos utilizados para a administração de taxanos). Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano contém menos de cerca de qualquer de 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5%, ou 1% de solvente orgânico. Em algumas formas de realização, a razão ponderal de proteína transportadora (tal como albumina) por taxano na composição nanoparticulada de taxano é cerca de 18:1 ou menos, tal como cerca de 15:1 ou menos, por exemplo cerca de 10:1 ou menos. Em algumas formas de realização, a razão ponderal de proteína transportadora (tal como albumina) por taxano na composição cai dentro do intervalo de qualquer um de cerca de 1:1 até cerca de 18:1, cerca de 1:1 até cerca de 9:1, cerca de 2:1 até cerca de 15:1, cerca de 3:1 até cerca de 13:1, cerca de 4:1 até cerca de 12:1, cerca de 5:1 até cerca de 10:1. Em algumas formas de realização, a razão ponderal da proteína transportadora para taxano na porção nanoparticulada da composição é de cerca de qualquer 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, ou menos.

Em algumas formas de realização, a composição particulada compreende uma ou mais das características acima referidas.

Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é Abraxane®. As composições nanoparticuladas de taxano compreendendo outros taxanos (tais como docetaxel e ortataxel) podem também compreender uma ou mais das características acima referidas.

São também fornecidos kits e composições úteis para os métodos aqui descritos.

Estes e outros aspetos e vantagens da presente invenção irão tornar-se evidentes a partir da descrição detalhada subsequente e das reivindicações anexas. É para ser entendido que uma, algumas ou todas as propriedades das várias formas de realização aqui descritas podem ser combinadas para formar outras formas de realização da presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 mostra o efeito do inibidor de hedgehog IPI-926 sobre a expressão de RNAm de Gli1 de murino em modelos de xenoenxerto de cancro de pâncreas de L3.6pl e ASPC-1.

A Figura 2A mostra o volume do tumor (mm^3) com o tratamento com veículo sozinho (N=8), IPI-926 (N=8), Abraxane® (também conhecido como "nab-paclitaxel") (N=8) e Abraxane® + IPI-926 (N=8) no modelo de xenoenxerto de L3.6pl do pâncreas. A Figura 2B mostra a % de ratinhos com xenoenxerto pancreático de L3.6pl restante no estudo com o tratamento com veículo sozinho, IPI-926, Abraxane® e Abraxane® + IPI-926. Os ratinhos foram retirados do estudo quando os tumores atingiram 1000 mm^3 .

A Figura 3 mostra os níveis de paclitaxel mais altos e a restrição G2/M tardia aumentada nos tumores tratados com IPI-926 e nab-paclitaxel. A Figura 3A mostra os níveis de paclitaxel nos tumores L3.6pl tratados com veículo, Abraxane® sozinho e a combinação de IPI-926 e Abraxane®. As Figuras 3B mostram a % de células tumorais positivas a histona H3 fosforilada ("PH3") tratadas com veículo, Abraxane® sozinho, e a combinação de IPI-926 e Abraxane®. A Figura 3C mostra a imunocoloração de PH3 de células tumorais tratadas com veículo, Abraxane® sozinho e a combinação de IPI-926 e Abraxane® (200x).

A Figura 4 mostra o volume do tumor (mm^3) com o tratamento de veículo sozinho (N=8), IPI-926 (N=8), Abraxane® (N=8) e Abraxane® + IPI-926 (N=8) no modelo de tumor pancreático ASPC-1.

As Figuras 5A e 5B mostram o volume do tumor (mm^3) (Fig. 5A) e a % de alteração da massa corporal (Fig.

5B) com o tratamento de DMSO, ABI1914 (75 mg/kg, qdx12), ABI2012 (75 mg/kg, qdx12), ABI2088 (75 mg/kg, qdx12), e ABI2099 (75 mg/kg, qdx12). As Figuras 5C e 5D mostram o volume do tumor (mm³) (Fig. 5C) e a % de alteração da massa corporal (Fig. 5D) com o tratamento de DMSO, ABI1914 (100 mg/kg, qdx12), ABI2012 (100 mg/kg, qdx12), ABI2088 (100 mg/kg, qdx12) e ABI2099 (100 mg/kg, qdx12) no modelo de xenoenxerto HT29.

As Figuras 6A e 6B mostram o volume do tumor (mm³) (Fig. 6A) e a % de alteração da massa corporal (Fig. 6B) com o tratamento de solução 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) e ABI2099 (75 mg/kg, qdx12) + Abraxane® (10 mg/kg, q4dx3) no modelo de xenoenxerto HT29.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona métodos de terapia de combinação compreendendo a administração de nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em conjunto com um inibidor de hedgehog e, opcionalmente, com um antimetabolito (tal como gencitabina). Os métodos aqui descritos são geralmente úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, particularmente cancro.

Entende-se que os aspetos e formas de realização da invenção aqui descritos incluem "consistindo de" e/ou "consistindo essencialmente de" aspetos e formas de realização.

Definições

Conforme aqui usado, "tratamento" é uma abordagem para a obtenção de resultados clínicos benéficos ou desejados. Para os fins desta invenção, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas sem constituir limitação, qualquer um ou mais dos seguintes: alívio de um ou mais sintomas, diminuição da extensão da doença, prevenindo ou retardando a disseminação (por exemplo, metástases, por exemplo, metástases para os pulmões ou para o nódulo linfático) da doença, prevenindo ou retardando a recorrência da doença, retardamento ou abrandamento da progressão da doença, melhoria do estado da doença, e remissão (quer parcial quer total). Também abrangida por "tratamento" está uma redução de consequência patológica de uma doença proliferativa. Os métodos da invenção contemplam qualquer um ou mais destes aspetos do tratamento.

Conforme aqui usado, uma "doença proliferativa" inclui doença de tumor (incluindo benigno ou canceroso) e/ou quaisquer metástases. Uma doença proliferativa pode incluir condições hiperproliferativas tais como hiperplasias, fibroses (especialmente pulmonar, mas também outros tipos de fibrose, tal como fibrose renal), angiogénese,

psoríase, aterosclerose e proliferação do músculo liso nos vasos sanguíneos, tal como estenose ou restenose após angioplastia. Em algumas formas de realização, a doença proliferativa é cancro. Em algumas formas de realização, a doença proliferativa é uma doença não cancerosa. Em algumas formas de realização, a doença proliferativa é um tumor benigno ou maligno.

O termo "quantidade eficaz" aqui utilizado refere-se a uma quantidade de um composto ou composição suficiente para o tratamento de uma desordem especificado, condição ou doença, tal como melhorar, paliar, diminuir e/ou atrasar um ou mais dos seus sintomas. Em referência a cancros ou outra proliferação de células indesejada, uma quantidade eficaz compreende uma quantidade suficiente para fazer com que um tumor para diminuir e/ou para diminuir a taxa de crescimento do tumor (tal como para suprimir crescimento de tumor) ou para evitar ou atrasar outra célula indesejada proliferação. Em algumas formas de realização, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para atrasar o desenvolvimento. Em algumas formas de realização, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para prevenir ou retardar a recorrência. Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações.

O termo "indivíduo" refere-se a um mamífero, incluindo seres humanos. Um indivíduo inclui, mas sem constituir limitação, um humano, bovino, cavalo, felino, canino, roedor ou primata.

"Enquadramento adjuvante" refere-se a um enquadramento clínico no qual um indivíduo tenha tido uma história de uma doença proliferativa, particularmente cancro, e geralmente (mas não necessariamente) tenha sido responsivo à terapia, a qual inclui, mas sem constituir limitação, cirurgia (tal como ressecção cirúrgica), radioterapia e quimioterapia. Contudo, por causa da sua história de doença proliferativa (tal como cancro), estes indivíduos são consideradas em risco de desenvolvimento da doença. O tratamento ou a administração no "enquadramento adjuvante" refere-se a um modo de tratamento subsequente. O grau de risco (isto é, quando um indivíduo no enquadramento adjuvante é considerado como em "alto risco" ou "baixo risco") depende de vários fatores, mais habitualmente a extensão da doença quando tratada em primeiro lugar.

"Enquadramento neoadjuvante" refere-se a um enquadramento clínico no qual um método é realizado antes da terapia primária/definitiva.

"Inibidor de hedgehog" aqui usado refere-se a um agente que inibe uma via de sinalização hedgehog, por exemplo, afetando a atividade de um ou mais componentes da via de sinalização hedgehog, quer diretamente quer indiretamente.

Conforme aqui usado, "hedgehog" refere-se genericamente a qualquer um dos homólogos de mamíferos da proteí-

na hedgehog de *Drosophila*, e inclui pelo menos sonic hedgehog (Shh), desert hedgehog (Dhh) e indian hedgehog (Ihh).

Os termos "via de sinalização hedgehog" conforme aqui usado refere-se à cascata de sinalização mediada por (ou a jusante de) hedgehog e seus recetores, que resulta em alterações da expressão de genes e outras alterações fenotípicas típicos da atividade de hedgehog.

Os termos "componente da via de sinalização hedgehog" ou "componente da sinalização hedgehog", usados intermutavelmente, referem-se a moléculas que participam na via de sinalização hedgehog. Um componente de sinalização hedgehog frequentemente afeta a transmissão do sinal hedgehog em células ou tecidos, afetando assim os níveis de expressão de genes a jusante e/ou outras alterações fenotípicas associadas com a ativação da via hedgehog.

O termo "proteínas" refere-se a polipéptidos ou polímeros de aminoácidos de qualquer comprimento (incluindo o comprimento total ou fragmentos), os quais podem ser lineares ou ramificados, compreendendo aminoácidos modificados, e/ou ser interrompidos por não aminoácidos. O termo abrange também um polímero de aminoácidos que tenha sido modificado naturalmente ou por intervenção; por exemplo, formação da ligação dissulfureto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação ou qualquer outra manipulação ou modificação. Também incluído dentro deste termo estão, por

exemplo, polipéptidos contendo um ou mais análogos de um aminoácido (incluindo, por exemplo, aminoácidos não naturais, etc), bem como outras modificações conhecidas na técnica.

A composição é "substancialmente livre de Cremophor" ou "substancialmente livre de tensioativo", se a quantidade de Cremophor ou tensioativo na composição não é suficiente para causar um ou mais efeito(s) secundários num indivíduo quando a composição nanoparticulada é administrado ao indivíduo.

"Em conjunto com" aqui usado refere-se à administração de uma modalidade de tratamento em adição a uma outra modalidade de tratamento, tal como a administração de uma composição nanoparticulada aqui descrita em adição à administração do outro agente ao mesmo indivíduo. Como tal, "em conjunto com" refere-se à administração de uma modalidade de tratamento antes, durante ou após a entrega da outra modalidade de tratamento ao indivíduo.

A referência a "cerca de" um valor ou parâmetro aqui presente inclui (e descreve) formas de realização que são dirigidas àquele valor ou parâmetro de per si. Por exemplo, a descrição com referência a "cerca de X" inclui a descrição de "X".

Conforme aqui usado e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "ou", "o" e "a" incluem referentes plurais a menos que o contexto dite claramente o

contrário. Entende-se que aspeto e formas de realização da invenção aqui descritos incluem "consistindo" e/ou "consistindo essencialmente de" aspetos e formas de realização.

Métodos da Presente Invenção

A presente invenção proporciona métodos de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina); e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o taxano é paclitaxel (por exemplo, em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada é Abraxane®). Em algumas formas de realização, a doença proliferativa é cancro. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um tumor que está fracamente perfundido e/ou fracamente vascularizado. Em algumas formas de realização, o cancro é cancro do pâncreas.

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento de doenças proliferativas tais como cancro. A invenção proporciona métodos de terapia de combinação de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um

inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a invenção proporciona um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano revestido com uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a invenção proporciona um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel revestido com uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, as nanopartículas têm um diâmetro médio não superior a cerca de 200 nm. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 50% (por exemplo pelo menos cerca de qualquer um de 60%, 70%, 80%, 90%, ou mais) de todas as nanopartículas na composição têm um diâmetro não superior a cerca de 200 nm.

Os métodos aqui descritos são particularmente úteis para indivíduos com cancro incluindo, por exemplo, qualquer um dos seguintes cancros: cancro do pâncreas, cancro do cólon, carcinoma basocelular, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiplo, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda, cancro do pulmão (cancro de pulmão de pequenas células e cancro do pulmão de não pequenas células), cancro do esófago, cancro do estômago, cancro biliar, cancro da próstata, cancro do fígado, cancro hepatocelular, cancro gastrointestinal, cancro gástrico e cancro do ovário e bexiga. Em algumas formas de realização, o cancro é selecionado a partir do grupo constituído por adenocarcinoma ductal do pâncreas, adenocarcinoma do cólon e cistadenocarcinoma do ovário. Em algumas formas de realização, o cancro é selecionado a partir do grupo constituído por meduloblastoma, rabdomiossarcoma, melanoma, carcinoma basocelular, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro do fígado, cancro do estômago, cancro da próstata, cancro do cólon e cancro do pâncreas. Em algumas formas de realização, o cancro é o cancro do pâncreas. Em algumas formas de realização, o cancro é cancro do cólon. Em algumas formas de realização, o cancro é um tumor que está fracamente perfundido e/ou fracamente vascularizado.

Em algumas formas de realização, o cancro é cancro do pâncreas incluindo, por exemplo, adenocarcinoma pancreático, carcinoma adenoscamoso pancreático, carcinoma de células escamosas do pâncreas ou carcinoma de células gigantes do pâncreas. Assim, por exemplo, em algumas formas

de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é o cancro do pâncreas exócrino. Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é cancro do pâncreas endócrino (tal como o carcinoma das células ilhéus). Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é cancro do pâncreas metastático avançado.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano revestido com uma proteína transportadora (tal como albumina) e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, que compreende a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel revestido com uma

albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, as nanopartículas têm um diâmetro médio não superior a cerca de 200 nm. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 50% (por exemplo pelo menos cerca de qualquer um de 60%, 70%, 80%, 90% ou mais) de todas as nanopartículas na composição têm um diâmetro não superior a cerca de 200 nm.

Em algumas formas de realização, o cancro é cancro do cólon incluindo, por exemplo, adenocarcinoma do cólon, melanoma do cólon, linfoma do cólon ou carcinoide do cólon. Em algumas formas de realização, o cancro do cólon é da fase I, fase II, fase III ou fase IV. Em algumas formas de realização, o cancro do cólon está localmente avançado ou metastático. Assim, por exemplo, em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do cólon compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do cólon compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o cancro do cólon é o adenocarcinoma do cólon. Em algumas

formas de realização, o cancro do cólon é cancro do cólon metastático avançado.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do cólon, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano revestido com uma proteína transportadora (tal como albumina) e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do cólon, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel revestido com uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, as nanopartículas têm um diâmetro médio não superior a cerca de 200 nm. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 50% (por exemplo pelo menos cerca de qualquer um de 60%, 70%, 80%, 90% ou mais) de todas as nanopartículas na composição têm um diâmetro não superior a cerca de 200 nm.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma

proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um composto de isoquinolina ou quina-zolina, tais como um composto de acordo com qualquer das fórmulas gerais (I), (Ia) (Ib), ou (Ic). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é um composto de tetrazina, tal como um composto de acordo com qualquer das fórmulas gerais (II), (IIa), (IIb) ou (IIc). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog selecionado a partir dos compostos indicados na Tabela e/ou na Tabela 4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog selecionado a partir dos compostos apresentados na Tabela 2 e/ou na Tabela 5. Em

algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog selecionada a partir dos compostos indicados na Tabela 3.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é uma ciclopamina ou seu derivado (tal como IPI926). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é uma piridina ou um seu derivado (tal como GDC-0449 ou NVP-LDE225). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a

administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, Sant-2, tomatidina, zerumbone ou um seu derivado. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) ou LDE225. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225, ou BMS-833923/XL139. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína

transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de IPI926.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C5. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C6. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C7. Em algumas formas de realiza-

ção, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C5. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C6. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C7. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nano-

partículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2012. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1914. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2088. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2099. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é proporcionado sob a forma de nanopartículas (tais como nanopartículas compreendendo um inibidor de hedgehog e uma proteína transportadora (tal como albumina)).

Em algumas formas de realização, a invenção proporciona um método de tratamento de uma doença proliferati-

va (tal como cancro) num indivíduo compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um composto de isoquinolina ou quinazolina, tais como um composto de acordo com qualquer das fórmulas gerais (I), (Ia), (Ib) ou (Ic). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é um composto tetrazina, tal como um composto de acordo com qualquer das fórmulas gerais (II), (IIa), (IIb) ou (IIc). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um

inibidor de hedgehog selecionada a partir dos compostos proporcionados na Tabela 1 e/ou na Tabela 4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog selecionada a partir dos compostos apresentados na Tabela 2 e/ou na Tabela 5. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog selecionada a partir dos compostos proporcionados no Quadro 3.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é um ciclopamina ou seu derivado (tal como IPI926). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal

como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é uma piridina ou um seu derivado (tal como GDC-0449 ou NVP-LDE225). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, Sant-2, tomatidina, zerumbone ou um seu derivado. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) ou LDE225. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal

como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225 ou BMS-833923/XL139. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de IPI926.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C5. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C6. Em algumas formas de rea-

lização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C7. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C5. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C6. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal

como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C7. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2012. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1914. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2088. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2099. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é proporcionado sob a forma de nanopartículas (tais como nanopartículas compreendendo um inibidor de hedgehog e uma proteína transportadora (tal como albumina)).

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um composto de isoquinolina ou quina-zolina (tal como um composto de qualquer das fórmulas gerais (I), (Ia), (Ib) ou (Ic), ou um composto proporcionado na Tabela 1, ou um composto proporcionado na Tabela 4). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um composto de tetrazina (tal como um composto de qualquer das fórmulas gerais (II), (IIa), (IIb) ou (IIc), ou um composto fornecida na Tabela 2, ou um composto proporcionado na Tabela 5). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um composto proporcionado na Tabela 3. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abra-

xane®), e de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado de entre Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbone e seus derivados. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado de GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) e LDE225. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado de GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225 e BMS-833923/-XL139. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de uma ciclopamina ou seu derivado (tal como IPI926). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de IPI926.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C5. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C6. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1C7. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C4. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas,

compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C5. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C6. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2C7. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2012. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI1914. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nano-

partículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2088. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de ABI2099. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é proporcionado sob a forma de nanopartículas (tais como nanopartículas compreendendo um inibidor de hedgehog e uma proteína transportadora (tal como albumina)).

A composição compreendendo nanopartículas de taxano (também referida como "a composição nanoparticulada de taxano") e o inibidor de hedgehog podem ser administrados simultaneamente, quer na mesma composição quer em composições separadas. Alternativamente, a composição nanoparticulada de taxano e o inibidor de hedgehog são administrados sequencialmente, isto é, a composição nanoparticulada de taxano é administrada ou antes ou após a administração do inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é administrada antes da administração do inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é administrada após a administração do inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, a administração da composição nanoparticulada de taxano e o inibidor de hedgehog são concorrentes, isto é, o período de administração da composição nanoparticulada de taxano e a do inibidor de hedgehog sobrepõem-se um ao outro. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é administrada durante pelo menos um ciclo (por exemplo, pelo menos qualquer de 2, 3, ou 4 ciclos), antes da administração do inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado durante pelo menos qualquer de uma, duas, três ou quatro semanas.

Em algumas formas de realização, as administrações da composição nanoparticulada de taxano e do inibidor de hedgehog são não concorrentes. Por exemplo, em algumas formas de realização, a administração da composição nanoparticulada de taxano é terminada antes do inibidor de hedgehog ser administrado. Em algumas formas de realização, a administração do inibidor de hedgehog é terminada antes da composição nanoparticulada de taxano ser administrada.

Em algumas formas de realização, o método compreende ainda a administração de uma quantidade eficaz de um antimetabolito (tal como gencitabina). Assim, por exemplo, em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma

quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz de um antimetabolito (tal como, gencitabina). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz de um antimetabolito (tal como, gencitabina). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto de isoquinolina ou quinazolina (tal como um composto de qualquer das fórmulas gerais (I), (Ia), (Ib) ou (Ic), ou um composto proporcionado na Tabela 1, ou um composto proporcionado na Tabela 4), e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto de tetrazina (tal como um composto de qualquer das fórmulas gerais (II), (IIa), (IIb) ou (IIc), ou um composto proporcionado na Tabela 2, ou um composto proporcionado na Tabela 5), e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto proporcionado na Tabela 3, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado a partir de Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, Sant-2, tomatidina, zerumbone e seus derivados, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado a partir de GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) e LDE225, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composto selecionado a partir de GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225 e BMS-833923/XL139, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma

composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de uma ciclopamina ou derivado da mesma (tal como IPI926), e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de IPI926, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI1C4, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI1C5, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantida-

de eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI1C6, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI1C7, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI2C4, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI2C5, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como

Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI2C6, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI2C7, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI2012, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI1914, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI2088, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro (tal como cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de ABI2099, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um cancro, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de GDC-0449, em que o cancro é um tumor sólido localmente avançado ou tumor sólido metastático. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um cancro, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de GDC-0449, em que o cancro é o carcinoma basocelular avançado, cancro colorretal metastático ou cancro do ovário avançado. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um tumor sólido avançado e/ou metastático, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) um quantidade eficaz de IPI926.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um localmente avançado ou um tumor sólido metastático, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) um quantidade eficaz de NVP-LDE225. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um tumor sólido localmente avançado ou metastático, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de BMS-833923/XL139.

São também aqui proporcionados métodos para reforçar a entrega de um taxano a um tumor, compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog e vice-versa. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método para reforçar a entrega de um taxano a um tumor por administração ao indivíduo de a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo o taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e b) um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método para reforçar a entrega de paclitaxel a um tumor por administração ao indivíduo de a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e b) um inibidor de

hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método para reforçar a entrega de um inibidor de hedgehog a um tumor por administração ao indivíduo de a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) e b) um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método para reforçar a entrega de um inibidor de hedgehog a um tumor por administração ao indivíduo de a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e b) um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método para reforçar a entrega de um composto a um tumor por administração ao indivíduo de a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz do composto. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método para reforçar a entrega de um composto a um tumor por administração ao indivíduo de a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) o composto.

Em algumas formas de realização, o tumor tem um extenso estroma. Em algumas formas de realização, o tumor é do pâncreas, do pulmão, do cólon ou melanoma. Em algumas formas de realização, o tumor está fracamente perfundido e/ou fracamente vascularizado.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de inibição de metástase de tumor num indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, as quantidades eficazes da composição nanoparticulada de taxano e do inibidor de hedgehog inibem sinergicamente a metástase tumoral. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 10% (incluindo, por exemplo, pelo menos cerca de qualquer de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100%) da metástase é inibida. Em algumas formas de realização, é proporcionado método de inibição de metástases para o nódulo linfático. Em algumas formas de realização, é proporcionado o método de inibição de metástases no pulmão. Em algumas formas de realização, o taxano é paclitaxel.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de prolongamento da sobrevivência (tal como sobrevivência livre de doença) num indivíduo tendo cancro, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método para prolongamento da sobrevivência

(tal como sobrevivência livre de doença) num indivíduo tendo cancro, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas modalidades, a sobrevivência é prolongada por pelo menos cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 12, ou 24 meses.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método causador da remissão da doença (parcial ou completa) num indivíduo tendo cancro, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método causador da remissão da doença (parcial ou completa) num indivíduo tendo cancro, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®) e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de melhoramento da qualidade de vida de um indivíduo que tem uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quan-

tidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de melhoramento da qualidade de vida de um indivíduo que tem uma doença proliferativa (tal como cancro), compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a sobrevivência é prolongada por pelo menos cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 12, ou 24 meses.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de inibição da desmoplasia do estroma num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de inibição do crescimento de células estaminais de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que a expressão de Gli (tal como Gli-1) é diminuída (por exemplo, de pelo menos cerca de qualquer de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) em comparação com um indivíduo de controlo não tratado.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem uma densidade da vasculatura do tumor aumentada como um resultado do tratamento. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem uma densidade da vasculatura do tumor diminuída como um resultado do tratamento.

Em algumas formas de realização, é proporcionado

um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem angiogénese aumentada como um resultado do tratamento. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem angiogénese diminuída como um resultado do tratamento.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem o estroma colapsado como resultado do tratamento. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem a densidade de microvasos aumentada (por exemplo, pelo

menos cerca de qualquer de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) num tumor como um resultado do tratamento.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora, de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem concentração aumentada do taxano no sítio do tumor em comparação com um indivíduo a quem não foi administrada uma quantidade eficaz do inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora, de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, em que o indivíduo tem uma concentração aumentada do inibidor de hedgehog no sítio do tumor em comparação com um indivíduo a quem não foi administrada uma quantidade eficaz do taxano.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora, de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma

quantidade eficaz de um terceiro composto anticancro (tal como gencitabina), em que o indivíduo tem concentração aumentada do composto anticancro no sítio do tumor em comparação com um indivíduo a quem não foi administrada uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e uma proteína transportadora e uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, a quantidade de fármaco (tal como o inibidor de hedgehog ou a composição nanoparticulada de taxano) pode, em algumas formas de realização, ser suficiente para: (i) reduzir o número de células de cancro; (ii) reduzir o tamanho do tumor; (iii) inibir, retardar, reduzir até certo ponto e preferivelmente parar a infiltração de células de cancro em órgãos periféricos; (iv) inibir (isto é, atrasar até certo ponto e preferivelmente parar) a metástase do tumor; (v) inibir o crescimento do tumor; (vi) prevenir ou retardar a ocorrência e/ou a recorrência do tumor; (vii) aliviar em certa medida um ou mais dos sintomas associados com o cancro; (viii) prolongar a sobrevivência global; (ix) prolongar a sobrevivência livre de doença; (x) causar a remissão parcial da doença; e/ou (xi) causar a remissão completa da doença. Em algumas formas de realização, a quantidade do inibidor de hedgehog é suficiente para: (i) inibir a desmoplasia do estroma; (ii) inibir o crescimento de células-tronco do cancro; (iii) inibir a sinalização hedgehog autócrina; (iv) inibir a sinalização hedgehog Parácrina; e/ou (v) diminuir o nível de expressão de Gli

(tal como Gli-1) (por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) em comparação com um indivíduo de controlo não tratado.

Em algumas formas de realização, a quantidade do inibidor de hedgehog ou da composição nanoparticulada de taxano é eficaz para: (i) causar o colapso do estroma, (ii) aumentar a concentração de gencitabina ou outro composto anticancro (por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) no tumor, quando se administra em combinação com gencitabina ou o outro composto anticancro, e/ou (iii) aumentar a densidade de microvasos (por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) no tumor. Em algumas formas de realização, as quantidades do inibidor de hedgehog e da composição nanoparticulada de taxano são sinergicamente eficazes para: (i) causar o colapso do estroma, (ii) aumentar a concentração de gencitabina ou outro composto anticancro (por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) no tumor, quando se administra em combinação com gencitabina ou o outro composto anticancro, e/ou (iii) aumentar a densidade de microvasos (por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) no tumor. Em algumas formas de realização, as quantidades do inibidor de hedgehog e da composição nanoparticulada de taxano são sinergicamente

eficazes para: (i) causar o colapso do estroma, (ii) aumentar a concentração de gencitabina ou outro composto anticâncer (por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) no tumor, quando administradas em combinação com gencitabina ou o outro composto anticâncer, e/ou (iii) aumentar a densidade de microvasos (por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou 100%) no tumor.

Em algumas formas de realização, as quantidades eficazes da composição nanoparticulada de taxano e o inibidor de hedgehog inibem sinergicamente o crescimento do tumor. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 10% (incluindo, por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100%) do crescimento do tumor é inibido. Em algumas formas de realização, o taxano é paclitaxel. Em algumas formas de realização, o taxano nas nanopartículas na composição é administrado por administração intravenosa. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado por administração via intraperitoneal. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado por administração oral. Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada de taxano é administrada por administração intravenosa e o inibidor de hedgehog é administrado por administração oral.

Em algumas formas de realização, a quantidade

eficaz de taxano na composição nanoparticulada de taxano está entre cerca de 45 mg/m² até cerca de 350 mg/m² e a quantidade eficaz do inibidor de hedgehog é de cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg (incluindo por exemplo cerca de 1 mg/kg até cerca de 20 mg/kg, cerca de 20 mg/kg até cerca de 40 mg/kg, cerca de 40 mg/kg até cerca de 60 mg/kg, cerca de 60 mg/kg até cerca de 80 mg/kg, cerca de 80 mg/kg até cerca de 100 mg/kg, cerca de 100 mg/kg até cerca de 120 mg/kg, cerca de 120 mg/kg até cerca de 140 mg/kg, cerca de 140 mg/kg até cerca de 200 mg/kg). Em algumas formas de realização, a quantidade eficaz de taxano na composição nanoparticulada de taxano está entre cerca de 80 mg/m² até cerca de 150 mg/m² e a quantidade eficaz do inibidor de hedgehog é cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg (incluindo, por exemplo, cerca de 1 mg/kg até cerca de 20 mg/kg, cerca de 20 mg/kg até cerca de 40 mg/kg, cerca de 40 mg/kg até cerca de 60 mg/kg, cerca de 60 mg/kg até cerca de 80 mg/kg, cerca de 80 mg/kg até cerca de 100 mg/kg, cerca de 100 mg/kg até cerca de 120 mg/kg, cerca de 120 mg/kg até cerca de 140 mg/kg, cerca de 140 mg/kg até cerca de 200 mg/kg). Em algumas formas de realização, a quantidade eficaz de taxano (por exemplo paclitaxel) na composição nanoparticulada de taxano é de cerca de 100 mg/m². Em algumas formas de realização, a quantidade eficaz de taxano na composição nanoparticulada de taxano está entre cerca de 170 mg/m² até cerca de 200 mg/m² e a quantidade eficaz do inibidor de hedgehog é cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg (incluindo por exemplo cerca de 1 mg/kg até cerca de 20 mg/kg, cerca de 20 mg/kg até

cerca de 40 mg/kg, cerca de 40 mg/kg até cerca de 60 mg/kg, cerca de 60 mg/kg até cerca de 80 mg/kg, cerca de 80 mg/kg até cerca de 100 mg/kg, cerca de 100 mg/kg até cerca de 120 mg/kg, cerca de 120 mg/kg até cerca de 140 mg/kg, cerca de 140 mg/kg até cerca de 200 mg/kg). Em algumas formas de realização, a quantidade eficaz de taxano na composição nanoparticulada de taxano está entre cerca de 200 mg/m² até cerca de 350 mg/m² e a quantidade eficaz do inibidor de hedgehog é cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg (incluindo por exemplo cerca de 1 mg/kg até cerca de 20 mg/kg, cerca de 20 mg/kg até cerca de 40 mg/kg, cerca de 40 mg/kg até cerca de 60 mg/kg, cerca de 60 mg/kg até cerca de 80 mg/kg, cerca de 80 mg/kg até cerca de 100 mg/kg, cerca de 100 mg/kg até cerca de 120 mg/kg, cerca de 120 mg/kg até cerca de 140 mg/kg, cerca de 140 mg/kg até cerca de 200 mg/kg). Em algumas formas de realização, a quantidade eficaz de taxano (por exemplo paclitaxel) na composição nanoparticulada de taxano é de cerca de 260 mg/m². Em algumas formas de realização de qualquer um dos métodos acima, a quantidade eficaz do inibidor de hedgehog é cerca de 1-5 mg/kg, 5-10 mg/kg, 10-15 mg/kg, 15-20 mg/kg, 20-30 mg/kg, cerca de 30-40 mg/kg, cerca de 40-50 mg/kg, cerca de 50-60 mg/kg, cerca de 60-70 mg/kg, cerca de 70-80 mg/kg, cerca de 80-100 mg/kg ou cerca de 100-120 mg/kg. Em algumas formas de realização, o taxano na composição nanoparticulada de taxano é administrado semanalmente. Em algumas formas de realização, o taxano numa composição nanoparticulada de taxano é administrada a cada duas semanas. Em algumas formas de realização, o

taxano na composição nanoparticulada de taxano é administrado de três em três semanas. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x ou 7 vezes por semana. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrada diariamente. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado 2, 3, 4, 5, 6 vezes por semana. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado cada duas semanas ou duas de três semanas.

Em algumas formas de realização, os métodos compreendem ainda a administração de um ou mais agentes adicionais. O agente adicional pode ser um outro agente que inibe uma via de sinalização hedgehog, tal como os agentes aqui descritos. Alternativamente, o agente adicional é um agente quimioterapêutico, tais como os agentes quimioterapêuticos descritos no Pedido de Patente dos E.U.A. N° 2006/0263434, aqui incorporada na sua totalidade. Em algumas formas de realização, o agente adicional é qualquer um de dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gencitabina, lenalidomida, sunitinib, erlotinib, paclitaxel e docetaxel.

Por exemplo, em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa, compreendendo: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um

inibidor de hedgehog, e c) uma quantidade eficaz de um agente adicional selecionado a partir do grupo constituído por dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gencitabina, lenalidomida, sunitinib, paclitaxel e docetaxel.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa, compreendendo: a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e c) uma quantidade eficaz de um antimetabolito. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa, compreendendo a administração de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano (tal como paclitaxel) e uma proteína transportadora (tal como albumina), de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog, e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, a gencitabina é administrada numa dose de cerca de 500-5000 mg/m², incluindo por exemplo qualquer de cerca de 1000-2000 mg/m² (incluindo, por exemplo, cerca de qualquer uma de 1000-1200 mg/m², 1200-1400 mg/m², 1400-1600 mg/m², 1600-1800 mg/m² e 1800-2000 mg/m²). Em algumas formas de realização, a gencitabina é administrada a uma dose de cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg (incluindo, por exemplo,

cerca de 1 mg/kg até cerca de 20 mg/kg, cerca de 20 mg/kg até cerca de 40 mg/kg, cerca de 40 mg/kg até cerca de 60 mg/kg, cerca de 60 mg/kg até cerca de 80 mg/kg, cerca de 80 mg/kg até cerca de 100 mg/kg, cerca de 100 mg/kg até cerca de 120 mg/kg, cerca de 120 mg/kg até cerca de 140 mg/kg, cerca de 140 mg/kg até cerca de 200 mg/kg). Em algumas formas de realização, a gencitabina é administrada semanalmente, quinzenalmente, de três em três semanas, de quatro em quatro semanas, duas em cada três semanas, e três em cada quatro semanas.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um paciente que tem uma doença proliferativa, compreendendo a administração de a) cerca de 100 até cerca de 150 mg/m² de Abraxane® semanalmente, de b) cerca de 1000 até cerca de 2000 mg/m² de gencitabina uma vez em cada quatro semanas, e de c) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado por via oral, por exemplo numa dose diária de cerca de 4-120 mg/kg (por exemplo, 4-40 mg/kg, 40-75 mg/kg ou 75-100 mg/kg). A administração de gencitabina pode ser simultânea com a da composição nanoparticulada de taxano, ou sequencial com a da composição nanoparticulada de taxano. Por exemplo, a administração da gencitabina pode ser imediatamente antes ou após a administração da composição nanoparticulada de taxano.

Em algumas formas de realização, é proporcionado

um método de tratamento de um paciente que tem uma doença proliferativa, compreendendo a administração: de a) cerca de 10 até cerca de 200 mg/kg de Abraxane® semanalmente (ou cerca de 10 até cerca de 180 mg/kg uma vez em cada quatro dias, cerca de 10 até cerca de 30 mg/kg por dia, ou cerca de 30 mg/kg uma vez cada três semanas), e de b) cerca de 30-100 mg/kg (tal como cerca de 30 até cerca de 50 mg/kg ou cerca de 75-100 mg/kg) de um inibidor de hedgehog diariamente. Em algumas formas de realização, o Abraxane® é administrado por injeção intravenosa. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado por via oral. Em algumas formas de realização, o método compreende ainda a administração de cerca de 80 até cerca de 120 mg/kg de gencitabina duas vezes por semana por injeção intraperitoneal. A administração de gencitabina pode ser simultânea com a da composição nanoparticulada de taxano, ou sequencial com a da composição nanoparticulada de taxano. Por exemplo, a administração da gencitabina pode ser imediatamente antes ou após a administração da composição nanoparticulada de taxano.

A administração de gencitabina pode ser simultânea com a do inibidor de hedgehog, ou sequencial com a do inibidor de hedgehog. Por exemplo, a administração da gencitabina pode ser imediatamente antes ou após a administração do inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, o método (com ou sem gencitabina) compreende ainda a administração de erlo-

tinib. Erlotinib é administrado (por exemplo por administração intraperitoneal) a cerca de 20-200 mg/kg/dia (incluindo, por exemplo, cerca de qualquer um de 50 mg/kg/dia, 80 mg/kg/dia, 100 mg/kg/dia, 120 mg/kg/dia, 140 mg/kg/dia, 180 mg/kg/dia).

Em algumas formas de realização, a invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) para uso no tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), em que a referida utilização compreende a administração simultânea e/ou sequencial de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de hedgehog para utilização no tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro), em que a referida utilização compreende a administração simultânea e/ou sequencial de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina). Em algumas formas de realização, a invenção proporciona composições nanoparticuladas de taxano contendo taxano e composições compreendendo um inibidor de hedgehog para utilização simultânea e/ou sequencial para tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro).

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz

de uma composição compreendendo nanopartículas contendo paclitaxel compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), e de b) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um inibidor de hedgehog (tal como IPI926). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro do pâncreas, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas contendo paclitaxel compreendendo paclitaxel e albumina (tal como Abraxane®), de b) uma quantidade eficaz de um composição compreendendo nanopartículas compreendendo um inibidor de hedgehog (tais como IPI926), e de c) uma quantidade eficaz de gencitabina.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um cancro num indivíduo compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma albumina e de b) uma quantidade eficaz de um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe a atividade de smoothed. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é uma ciclopamina ou seu derivado. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado de entre o grupo constituído por GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 e LDE225. Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, o método compreende ainda a administração de uma quantidade eficaz de gencitabina. Em algumas formas de realização de acordo

com qualquer dos métodos acima descritos, o cancro a ser tratado é selecionado de entre o grupo constituído por carcinoma basocelular, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiplo, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda, cancro do pâncreas, cancro do pulmão (cancro de pulmão de pequenas células e cancro do pulmão de não pequenas células), cancro do esófago, cancro do estômago, cancro biliar, cancro da próstata, cancro do fígado, cancro hepatocelular, cancro gastrointestinal, cancro gástrico e cancro do ovário e da bexiga. Em algumas formas de realização, o cancro é cancro do pâncreas. Em algumas formas de realização, o cancro é carcinoma basocelular.

Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, a composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano e albumina e o inibidor de hedgehog são administrados simultaneamente. Em algumas formas de realização, a composição compreendendo nanopartículas de taxano compreendendo albumina e o inibidor de hedgehog são administrados sequencialmente.

Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, o taxano é paclitaxel. Em algumas formas de realização, o taxano é docetaxel.

Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, o diâmetro médio das nanopartículas na composição não é maior do que cerca de

200 nm. Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, a razão ponderal da albumina e do taxano na composição nanoparticulada é inferior até cerca de 1:1 a 9:1. Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, a composição nanoparticulada é substancialmente livre de Cremophor. Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, o indivíduo é um ser humano. Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, o inibidor de hedgehog é administrado por via oral. Em algumas formas de realização de acordo com qualquer dos métodos acima descritos, o inibidor de hedgehog é administrado antes da administração da composição nanoparticulada. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é administrado após a administração da composição nanoparticulada.

Doenças proliferativas num indivíduo a ser tratado

Os métodos aqui descritos são úteis para o tratamento de doenças proliferativas, os quais compreendem geralmente a administração da combinação da composição nanoparticulada de taxano e o inibidor de hedgehog a um indivíduo.

Em algumas formas de realização, o indivíduo é um ser humano. Em algumas formas de realização, o indivíduo é um homem. Em algumas formas de realização, o indivíduo é uma mulher. Em algumas formas de realização, o indivíduo

tem mais do que cerca de 50 anos de idade, tal como mais do que cerca de qualquer de 55, 60, 65, 70 anos de idade. Em algumas formas de realização, o indivíduo foi previamente diagnosticado com diabetes.

O indivíduo (tal como um ser humano) pode ter doença avançada ou menor extensão da doença, tal como baixa carga tumoral. Em algumas formas de realização, o indivíduo está numa fase precoce duma doença proliferativa (tal como cancro). Em algumas formas de realização, o indivíduo está numa fase avançada duma doença proliferativa (tal como um cancro avançado). Em algumas formas de realização, o indivíduo é HER2-positivo. Em algumas formas de realização, o indivíduo é HER2-negativo. Em algumas formas de realização, o indivíduo é SPARC-positivo. Em algumas formas de realização, o indivíduo é SPARC-negativo. Em algumas formas de realização, o indivíduo tem uma mutação (por exemplo, em patched ou smoothed) que conduz à ativação constitutiva de uma via de sinalização Hedgehog. Em algumas formas de realização, o indivíduo tem expressão aumentada duma proteína Gli (tal como Gli-1).

Em algumas formas de realização, o indivíduo tem uma doença refratária ao tratamento de uma composição nanoparticulada de taxano sozinha e/ou de uma combinação de uma composição nanoparticulada de taxano com um agente que não seja um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o indivíduo tem uma doença refratária ao tratamento de um inibidor de hedgehog sozinha e/ou de uma

combinação de um inibidor de hedgehog com um agente que não seja uma composição nanoparticulada de um taxano (tal como uma composição de taxano não nanoparticulada, por exemplo Taxol®). Em algumas formas de realização, o indivíduo tem uma doença que é refratária ao tratamento de gencitabina sozinha e/ou duma combinação de gencitabina e de um agente que não seja um inibidor de hedgehog ou uma composição nanoparticulada de taxano.

Em algumas formas de realização, o indivíduo não responde (ou responde parcialmente) ao tratamento de uma composição nanoparticulada de taxano sozinha e/ou duma combinação de uma composição nanoparticulada de taxano com um agente que não seja um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, o indivíduo não responde (ou responde parcialmente) ao tratamento de um inibidor de hedgehog sozinho e/ou duma combinação de um inibidor de hedgehog com um agente que não seja uma composição nanoparticulada de um taxano. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um indivíduo que tem uma doença que não é responsiva ao tratamento de gencitabina e/ou duma combinação de gencitabina e um agente que não seja um inibidor de hedgehog ou uma composição nanoparticulada de um taxano (tal como uma composição não nanoparticulada de taxano, por exemplo, Taxol®).

Os métodos podem ser praticados num enquadramento adjuvante. Os métodos aqui proporcionados podem também ser praticada num enquadramento neoadjuvante. Em algumas formas

de realização, o indivíduo foi previamente tratado. Em algumas formas de realização, o indivíduo não foi previamente tratada. Em algumas formas de realização, o tratamento é um tratamento de primeira linha.

Os métodos aqui descritos são úteis para o tratamento de doenças proliferativas. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de redução da proliferação celular e/ou migração celular. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de qualquer uma das seguintes doenças: restenose, estenose, fibrose, angiogénese, psoríase, aterosclerose e proliferação de células do músculo liso. A presente invenção também proporciona métodos de retardamento do desenvolvimento de qualquer das doenças proliferativas aqui descritas.

Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de um tumor primário. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de cancro metastático (ou seja, cancro que metastizou a partir do tumor primário). Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) (e no aspeto mais amplo método de tratamento de uma doença proliferativa) em fase(s) avançada(s).

Em algumas formas de realização, a doença é um cancro de qualquer um dos seguintes: carcinoma basocelular, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiplo, leucemia

mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda, cancro do pâncreas, o cancro do pulmão (cancro de pulmão de pequenas células basais e cancro do pulmão de não pequenas células), cancro de esófago, cancro de estômago, cancro biliar, cancro de próstata, cancro de fígado, cancro hepatocelular, cancro gastrointestinal, cancro gástrico e cancro do ovário e da bexiga. Em algumas formas de realização, o cancro é selecionado a partir do grupo constituído por adenocarcinoma ductal do pâncreas, adenocarcinoma do cólon e cistadenocarcinoma do ovário. Em algumas formas de realização, o cancro é adenocarcinoma ductal do pâncreas. Em algumas formas de realização, o cancro é um tumor que está fracamente perfundido e/ou fracamente vascularizado.

Em algumas formas de realização, o cancro é o cancro do pâncreas, incluindo, por exemplo, adenocarcinoma pancreático, carcinoma adenoscamoso do pâncreas, carcinoma de células escamosas do pâncreas e carcinoma de células gigantes do pâncreas. Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é o cancro do pâncreas exócrino. Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é cancro do pâncreas endócrino (tal como o carcinoma das células ilhéus). Em algumas formas de realização, o cancro do pâncreas é cancro do pâncreas metastático avançado.

Em algumas formas de realização, o cancro é cancro da mama (o qual pode ser HER2-positivo ou HER2-negativo) incluindo, por exemplo, cancro da mama avançado, cancro

da mama da fase IV, cancro de mama localmente avançado e cancro da mama metastático.

Em algumas formas de realização, o cancro é o cancro do pulmão incluindo, por exemplo, cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC, tal como CPNPC avançado), cancro do pulmão de pequenas células (CPPC, tal como CPPC avançada) e tumor maligno sólido avançado no pulmão.

Em algumas formas de realização, o cancro é meduloblastoma, rabdomiossarcoma, melanoma, carcinoma basocelular, cancro do cólon, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro do fígado, cancro do estômago, cancro da próstata ou cancro do pâncreas.

Outros exemplos de cancros que podem ser tratados pelos métodos da invenção incluem, mas sem constituir limitação, carcinoma adrenocortical, metaplasia mieloide angiogénica, cancros relacionados com SIDA (por exemplo, linfoma relacionado com a SIDA), cancro anal, cancro do apêndice, astrocitoma (por exemplo, cerebelar e cerebral), carcinoma basocelular, cancro do ducto biliar (por exemplo, extra-hepático), cancro da bexiga, cancro ósseo, (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor cerebral (por exemplo, glioma, glioma do tronco cerebral, cerebelar ou astrocitoma cerebral (por exemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico (maligno)), glioma maligno, ependimoma, oligodendroglioma, meningioma, craniofaringioma, hemangioblastomas, meduloblastoma, tumor

neuroectodérmico primitivo supratentorial, caminho visual e glioma hipotalâmico e glioblastoma), cancro da mama, adenomas/carcinoides brônquicos, tumor carcinoide (por exemplo, tumor carcinoide gastrointestinal), carcinoma de origem desconhecida, linfoma do sistema nervoso central, cancro do colo do útero, cancro do cólon, cancro colorretal, desordens mieloproliferativas crônicas, cancro do endométrio (por exemplo, cancro do útero), ependimoma, cancro de esófago, família de tumores de Ewing, cancro do olho (por exemplo, melanoma intraocular e retinoblastoma), cancro da vesícula biliar, cancro gástrico (estômago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor do estroma gastrointestinal (GIST), tumor da célula germinativa, (por exemplo, extracraniano, extragonádica, do ovário), tumor trofoblástico gestacional, cancro de cabeça e pescoço, cancro hepatocelular (fígado) (por exemplo, carcinoma hepático e hepatoma), cancro da hipofaringe, carcinoma de células ilhéus (endócrino do pâncreas), cancro de laringe, cancro da laringe, leucemia, cancro do lábio e da cavidade oral, cancro oral, cancro do fígado, cancro do pulmão (por exemplo, cancro do pulmão de pequenas células, cancro do pulmão de não pequenas células, adenocarcinoma do pulmão, e carcinoma escamoso do pulmão), neoplasma linfoide (por exemplo, linfoma), meduloblastoma, melanoma, mesotelioma, cancro escamoso do pescoço metastático, cancro da boca, síndrome da neoplasia endócrina múltipla, síndromes mielodisplásicas, doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas, cancro da cavidade nasal e do seio paranasal, cancro nasofaríngeo, neuroblastoma, cancro neuroendócrino, cancro orofaríngeo, cancro do

ovário (por exemplo, cancro epitelial do ovário, tumor da célula germinativa do ovário, tumor de baixo potencial maligno do ovário), cancro do pâncreas, cancro da paratiroide, cancro do pênis, cancro do peritoneu, cancro da faringe, feocromocitoma, pineoblastoma e tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, tumor da hipófise, blastoma pleuropulmonar, linfoma, linfoma do sistema nervoso central primário (microglioma), linfangiomatose pulmonar, cancro retal, cancro renal, cancro da pelve renal e ureter (carcinoma de células de transição), rabdomyossarcoma, cancro da glândula salivar, cancro da pele (por exemplo, não melanoma (por exemplo, carcinoma de células escamosas), melanoma e carcinoma de células de Merkel), cancro do intestino delgado, cancro de células escamosas, cancro testicular, cancro da garganta, timoma e carcinoma do timo, cancro da tiroide, esclerose tuberosa, cancro da uretra, cancro vaginal, cancro vulvar, tumor de Wilms, e desordem linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), proliferação vascular anormal associada com facomatoses, edema (tal como o associado com tumores cerebrais) e síndrome de Meigs.

Em algumas formas de realização, o cancro é um tumor sólido (tal como tumor sólido avançado). Tumores sólidos incluem, mas sem constituir limitação, sarcomas e carcinomas tais como fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma dos tecidos moles, sarcoma sinovial uterino, mesotelioma, tumor de

Ewing, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma do cólon, cancro do pâncreas, cancro da mama, cancro do ovário, cancro da próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma da glândula sudorípara, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renais (incluindo, por exemplo, adenocarcinoma, carcinoma das células renais claras, carcinoma de célula renal papilar, carcinoma de células renais cromóforo, carcinoma de células renais do ducto de recolha, carcinoma de células renais granular, carcinoma de células renais granular misto, angiomiolipomas renais, ou carcinoma de células renais em fusão), hepatoma, carcinoma do ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, cancro cervical, tumor testicular, carcinoma do pulmão, carcinoma do pulmão de pequenas células, carcinoma da bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, medulloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, heman-gioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, e retinoblastoma.

Em algumas formas de realização o neoplasma linfoide (por exemplo, linfoma) é um neoplasma de células B. Exemplos de neoplasmas de células B incluem, mas sem constituir limitação, neoplasmas de células B precursoras (por exemplo, leucemia/linfoma linfoblástica de células B precursoras) e neoplasmas de células B periférico (por exemplo, leucemia linfocítica crónica/leucemia prolinfocí-

tica/linfoma linfocítico pequeno (LNH linfocítico pequeno (LP)) de células B), linfoma/imunocitoma linfoplasmacitoides, linfoma de células do manto, linfoma centrofolicular, linfoma folicular (por exemplo, graus citológicos: I (pequenas células), II (misto de pequenas e grandes células), III (grandes células) e/ou subtipo: tipo difuso e predominantemente de pequenas células), linfoma não Hodgkin (LNH) de baixo grau/folicular, LNH de grau intermédio/folicular, linfoma de células B da zona marginal (por exemplo, extranodal (por exemplo, tipo MALT +/- células B monocitoides)) e/ou Nodal (por exemplo, +/- células B monocitoides)), linfoma esplênico de zona marginal (por exemplo, +/- linfócitos vilosos), leucemia de células cabeludas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas (por exemplo, mieloma e mieloma múltiplo), linfoma de grandes células B difuso (por exemplo, linfoma de células B mediastinal primário (tímico)), LNH difuso de grau intermédio, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de alto grau, LNH imunoblástico de alto grau do tipo Burkitt, LNH linfoblástico de alto grau, LNH de pequenas células não clivadas de alto grau, LNH de doença volumosa, linfoma relacionado com SIDA, e macroglobulinemia de Waldenstrom).

Em algumas formas de realização o neoplasma linfoide (por exemplo, linfoma) é um neoplasma de células T e/ou de células NK putativo. Exemplos de neoplasmas de células T e/ou células NK putativos incluem, mas sem constituir limitação, neoplasma de células T precursoras (leucemia/linfoma de células T precursoras) e neoplasmas de

células T e células NK periféricos (por exemplo, leucemia linfocítica/leucemia prolinfocítica de células T crónica e leucemia linfocitária granular grande (LGG) (por exemplo, do tipo de células T e/ou do tipo células NK), linfoma cutâneo de células T (por exemplo, micoses fungoides/síndrome de Sézary), linfomas primários de células T não especificadas (por exemplo, categorias citológicas (por exemplo, células de tamanho médio, células grandes e médias misturadas), células grandes, células linfoepiteloide, linfoma hepatosplénico de células T do subtipo $\gamma\delta$, e linfoma paniculítico subcutâneo de células T), linfoma angioimunoblástico de células T (AILD), linfoma angiocêntrico, linfoma intestinal de células T (por exemplo, +/- enteropatia associada), linfoma/leucemia de células T do adulto (LTA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG) (por exemplo, células dos tipos CD30+, T- e exterminadoras), linfoma anaplásico de células grandes, e do tipo Hodgkin).

Em algumas formas de realização, o neoplasma linfoide (por exemplo, linfoma) é a doença de Hodgkin. Por exemplo, a doença de Hodgkin pode ser de predominância de linfócitos, esclerose nodular, celularidade mista, depleção de linfócitos, e/ou rica em linfócitos.

Em algumas formas de realização, o cancro é leucemia. Em algumas formas de realização, a leucemia é leucemia crónica. Exemplos de leucemia crónica incluem, mas sem constituir limitação, leucemia mielocítica crónica I (granulocítica), mielogénica crónica e leucemia linfocítica

crónica (LLC). Em algumas formas de realização, a leucemia é leucemia aguda. Exemplos de leucemia aguda incluem, mas sem constituir limitação, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda e leucemia mielocítica aguda (por exemplo, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica e eritroleucemia).

Em algumas formas de realização, o cancro é um tumor líquido ou plasmocitoma. Plasmocitoma inclui, mas sem constituir limitação, mieloma. Mieloma inclui, mas sem constituir limitação, um plasmocitoma extramedular, um mieloma solitário e mieloma múltiplo. Em algumas formas de realização, o plasmocitoma é mieloma múltiplo.

Em algumas formas de realização, o cancro é mieloma múltiplo. Exemplos de mieloma múltiplo incluem, mas sem constituir limitação, mieloma múltiplo IgG, mieloma múltiplo IgA, mieloma múltiplo IgD, mieloma múltiplo IgE e mieloma múltiplo não secretor. Em algumas formas de realização, o mieloma múltiplo é mieloma múltiplo IgG. Em algumas formas de realização, o mieloma múltiplo é mieloma múltiplo IgA. Em algumas formas de realização, o mieloma múltiplo é um mieloma múltiplo latente ou indolente. Em algumas formas de realização, o mieloma múltiplo é mieloma múltiplo progressivo. Em algumas formas de realização, o mieloma múltiplo pode ser resistente a um fármaco, tal como, mas sem constituir limitação, bortezomib, dexametasona (Dex-), doxorubicina (Dox-) e melfalano (LR).

Inibidores hedgehog

Os métodos aqui descritos compreendem a administração de um inibidor de hedgehog, nomeadamente um agente que inibe uma via de sinalização hedgehog, por exemplo afetando a atividade de um ou mais componentes da via de sinalização hedgehog, quer diretamente quer indiretamente. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog está presente numa composição nanoparticulada, tais como as composições nanoparticuladas aqui descritas.

Em geral, a sinalização hedgehog ocorre através da interação da proteína hedgehog com o recetor hedgehog, patched e o correceptor smoothened. Há pelo menos dois homólogos de mamífero de patched, Ptch-1 e Ptch-2, sendo ambas proteínas transmembranares 12 contendo um domínio de deteção de esterol. A ligação de hedgehog e patched ativa smoothened, acoplado à proteína G sete-transmembrana, que por sua vez desencadeia uma cascata de sinalização que resulta na regulação da transcrição por fatores de transcrição dedos de zinco da família Gli (Gli-1, Gli-2 e Gli-3).

No contexto do cancro, a via de sinalização hedgehog pode ser ativada na ausência de hedgehog através da ativação de um componente a jusante, por exemplo pela sobre-expressão/ativação de smoothened e/ou mutações de perda de função em patched, que resultam na ativação constitutiva da sinalização hedgehog na ausência de hedgehog.

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe a via de sinalização hedgehog sonic. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe a via de sinalização hedgehog indian. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe a via de sinalização hedgehog desert. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe duas ou mais das vias de sinalização hedgehog sonic, a via de sinalização hedgehog indian, e a via de sinalização hedgehog desert.

Cada componente de sinalização hedgehog, dependendo da sua função biológica e efeitos sobre o resultado final da ativação ou expressão do gene a jusante, pode ser classificada como reguladores quer positivos quer negativos. Um regulador positivo é um componente de sinalização hedgehog que afeta positivamente a transmissão do sinal de hedgehog, ou seja, estimula eventos biológicos a jusante quando hedgehog está presente. Um regulador negativo é um componente de sinalização hedgehog que afeta negativamente a transmissão do sinal hedgehog, isto é, inibe eventos biológicos a jusante quando hedgehog está presente. Os inibidores hedgehog aqui descritos podem ou agir pela supressão de um regulador positivo da via de sinalização hedgehog ou pela ativação ou intensificação de um regulador negativo da via de sinalização hedgehog.

Assim, por exemplo, o inibidor de hedgehog pode inibir a via de sinalização Hedgehog por qualquer um ou

mais do que segue: 1) bloqueio da capacidade de hedgehog transduzir um sinal, tal como por bloqueio de um ligando hedgehog nativo (por exemplo, Shh, Dhh, Ihh) se ligar a um recetor; 2) bloqueio de um recetor hedgehog (por exemplo, Ptc-1, PTC-2, Smo, etc.) de transmissão de sinais a um componente a jusante na via de sinalização hedgehog, 3) bloqueio da potenciação ou estimulação da atividade de um componente de sinalização hedgehog de regulação positiva, ou 4) ativação ou aumento da atividade de repressão de um componente de sinalização hedgehog de regulação negativa.

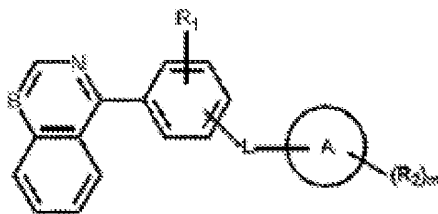
Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog bloqueia a interação entre hedgehog e seu recetor (tal como Ptc-1 ou Ptc-2). Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe a atividade de smoothened. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog afeta a atividade de um componente da via de sinalização hedgehog, incluindo por exemplo patched (tal como Ptc-1 ou Ptc-2), smoothened, Gli (incluindo Gli-I, Gli-2 e Gli-3), Bmi-1, Fused, supressor de Fused, Costal2 (Cos2), HIP1 (proteína interatuante hedgehog) e Rab23.

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe o evento de sinalização induzida pela ativação de smoothened. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog alveja diretamente a smoothened. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog inibe uma ou mais componentes de sinalização a jusante da smoothened. Por exemplo, em algumas formas de realização, é

proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um agente que inibe a atividade de smoothened. Em algumas formas de realização, é proporcionado um método de tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro) num indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de a) uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e de b) uma quantidade eficaz de um agente que visa diretamente a smoothened.

Os inibidores hedgehog foram divulgados nos Pedidos de Patente PCT N^{os} PCT/US2010/037986 e PCT/US2010/037717, sendo o conteúdo de cada uma das quais aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Os inibidores hedgehog da presente invenção incluem compostos de isoquinolina e quinazolina de Fórmula (I):



ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que:

B é N ou CH;

R₁ representa hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, alcenilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoílo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, cicloalquilo ou um heterociclo;

L é oxigénio, NR₃, NR₃CO, NR₃SO, NR₃SO₂, SO₂NR₃; NR₃CONH, NR₃CSNH, CONR₃, CSNR₃, NR₃CHR₄, NR₃PO ou NR₃PO(OH);

o anel A é arilo, heterociclo, heteroarilo;

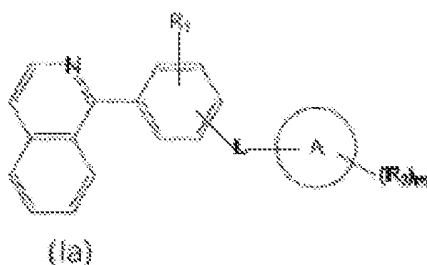
R₂ representa hidrogénio, hidroxilo, halogénio, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoílo, acilamino, sulfamoílo ou sulfonamida;

ou R₂ é um arilo, heterociclo ou heteroarilo que é opcionalmente substituído com hidroxilo, halogénio, amino, nitro, ciano, acilo, alquilo, alcanóilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, carbamoílo, acilamina, sulfamoílo e sulfonamida;

R₃ e R₄ são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄, opcionalmente substituído; e

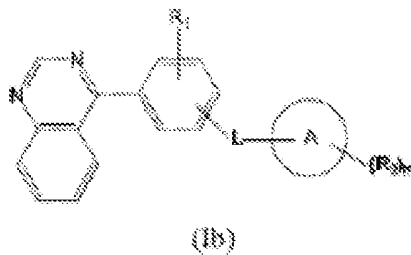
m é 0-4.

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto de isoquinolina de Fórmula (Ia):



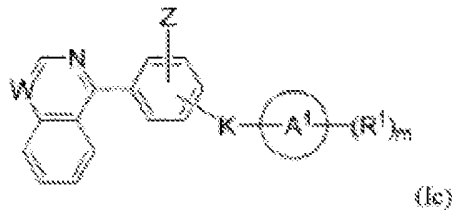
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que L, R₁, R₂, R₃, R₄ e m são conforme definidos para a Fórmula (I).

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto de quinazolina de fórmula (Ib):



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que L, R₁, R₂, R₃, R₄ e m são conforme definidos para a Fórmula (I).

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto de isoquinolina ou quinazolina de fórmula (Ic):



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

K é selecionado a partir de NR³C(O), C(O)NR³, NR³S(O₂), S(O₂)NR³ e NR⁴C(O)NR⁵;

A¹ é selecionado de entre arilo, heterociclilo e heteroarilo;

R^1 é selecionado de entre H, halo, nitro, $-OR^4$, alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)sulfonilo e haloalquilo C_1-C_6 ;

$m = 0-4$;

R^3 , R^4 e R^5 são cada um independentemente selecionados de entre H e alquilo C_1-C_6 ;

W é selecionado a partir de CH e N;

Z é selecionado a partir de H, halo, alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)tio, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ e ciano.

Em algumas formas de realização de fórmula (IIc),

K é selecionado a partir de $NR^3C(O)$, $C(O)NR^3$, $NR^3S(O_2)$, $S(O_2)NR^3$ e $NR^4C(O)NR^5$;

A^1 é selecionado de entre fenilo e piridilo;

R^1 seja selecionado de entre H, halo, nitro, (alquil C_1-C_6)sulfonilo e alquilo C_1-C_6 ;

$m = 0-4$;

R^3 , R^4 e R^5 são cada um independentemente selecionados de entre H e alquilo C_1-C_6 ;

W é selecionado a partir de CH e N; e

Z é selecionado a partir de H, halo e alquilo C_1-C_6 .

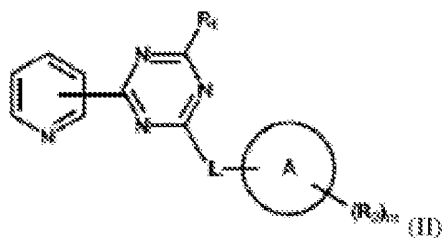
Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado a partir dos compostos de isoquinolina e quinazolina proporcionados na Tabela 1. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionada a partir dos compostos de isoquinolina e quinazolina indicados no Tabela 4. A Tabela 4 proporciona exemplos de compostos de isoquinolina e quinazolina de inibidores hedgehog.

Tabela 1

Composto	Estrutura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Composto	Estrutura
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

Os inibidores hedgehog da presente invenção incluem compostos de triazina de fórmula (II):



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

L é NR_3CO , NR_3SO_2 , NR_3CONH , NR_3CSNH ou NR_3CHR_4

R_1 é selecionado de entre:

- (I) amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino;
- (II) alquiltio, sulfinilo, sulfonilo, sulfamoílo;
- (III) alquiloxi, alcanoílo, alcoxicarbonilo;
- (iv) hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$;
- (V) arilo, heterociclilo, heteroarilo;
- (vi) trifluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano e
- (vii) grupos da fórmula (a):



em que:

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

Z é CH, quando R_6 é hidrogénio; ou Z- R_6 é O; ou Z é N, R_6 representa grupos de hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, arilo ou heteroarilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)tio, alcanoílo $\text{C}_2\text{-C}_6$, (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo, (alcanoil $\text{C}_2\text{-C}_6$)oxi, (mono- e di-cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_8$)aminoalquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, (heterociclilo de 4 a 7 membros)alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilo, mono- e di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonamido, e mono- e di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo), cada um dos quais é substituído com de 0 a 4 substituintes independentemente selecionados de entre halogéneo, hidroxí, ciano, amino, -COOH e oxo;

o anel A é arilo, heterociclilo, heteroarilo;

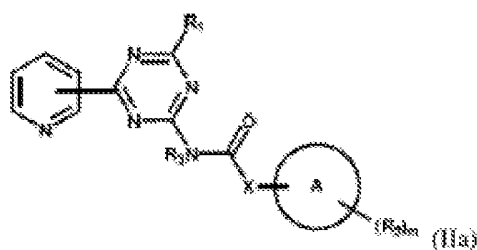
R₂ representa hidroxilo, halogénio, amino, nitro, ciano, alquilo, alcenilo, alquinilo, alcanóilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoílo, acilamina, sulfamoílo ou sulfonamida;

ou R₂ é um arilo, heterociclilo ou heteroarilo que é opcionalmente substituído com hidroxilo, halogénio, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi-lo, carbamoílo, acilamina, sulfamoílo e sulfonamida;

R₃ e R₄ são independentemente selecionados de entre hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituído; e

m é 0-4.

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto de triazina de fórmula geral (IIa):

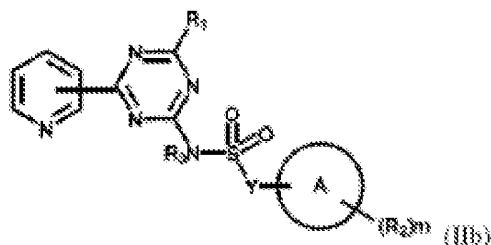


em que A, R₁, R₂, R₃, R₄, e m são conforme definidos para a Fórmula (II), e

X está ausente, O, CR₄R₇ ou NR₃; e

R₇ é hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituído.

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto de triazina de Fórmula (IIb):

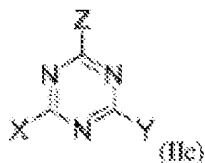


em que A, R₁, R₂, R₃ e m são conforme definidos para a Fórmula (II), e

Y está ausente ou é CR₄R₇; e

R₄ e R₇ são conforme definidos para as fórmulas (II) e (IIa).

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto de triazina de fórmula (IIc):



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

Y é selecionado a partir de -K-A¹-R¹;

K é selecionado a partir de NR³C(O) e NR⁴C(O)NR⁵;

A¹ é selecionado a partir de arilo, heteroarilo e heterociclilo;

R¹ representa um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de H, halo, nitro, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, -OR⁴, alquilo C₁-C₆ e haloalquilo C₁-C₆;

R^3 é selecionado de entre H, alquilo C_1-C_6 e $-C(O)-A^1-R^1$;

R^4 e R^5 são cada um independentemente selecionados a partir de H e alquilo C_1-C_6 ;

X é piridinilo;

Z é selecionado a partir de H, alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)tio, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-NR^4R^5$, e ciano.

Em algumas formas de realização de fórmula (IIc),

Y é $-K-A^1-R^1$;

K é selecionado a partir de $NR^3C(O)$ e $NR^4C(O)NR^5$;

A^1 é selecionado a partir de fenilo e furanilo;

R^1 representa um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de H, halo, nitro, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, $-OR^4$, alquilo C_1-C_6 e haloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 é selecionado de H, alquilo C_1-C_6 e $-C(O)-A^1-R^1$;

R^4 e R^5 são cada um independentemente selecionados de entre H e alquilo C_1-C_6 ;

X é piridinilo;

Z é selecionado a partir de alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)tio e $-NR^4R^5$.

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado a partir de compostos de triazina proporcionados na Tabela 2. Nalgumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado de entre os compostos de triazina proporcionados na Tabela 5. A Tabela 5 proporciona exemplos de compostos de tetrazina de inibidores hedgehog.

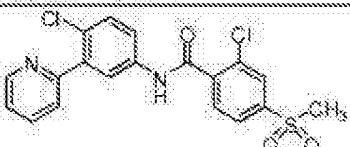
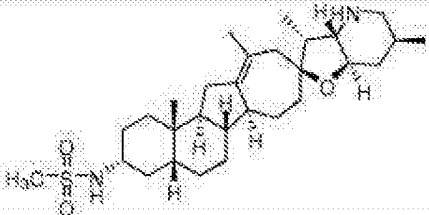
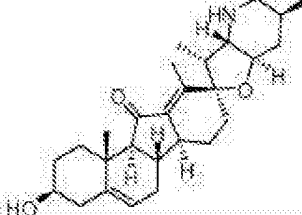
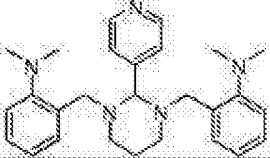
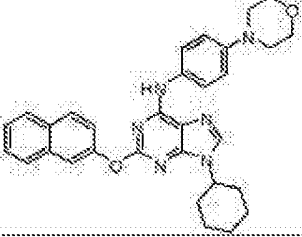
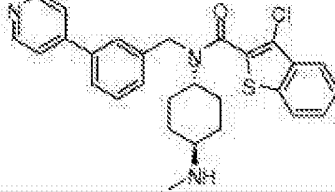
Tabela 2

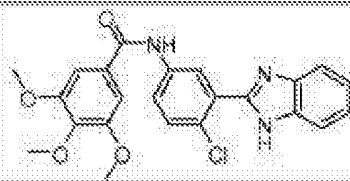
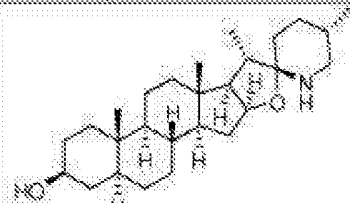
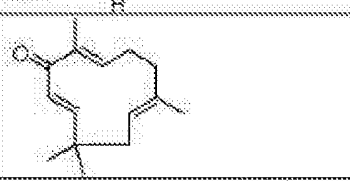
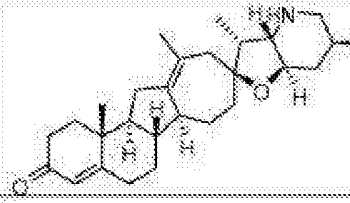
Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5			

Outros inibidores hedgehog são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, compostos de molécula pequena, péptidos pequenos, anticorpos, oligonucleótidos antisentido, siRNAs e semelhantes. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é um composto de molécula pequena. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é uma ciclopamina ou seu derivado. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é Jervine, GANT61, purmorfamina, SAG, SANT-2, tomatidina, zerumbone, ou os seus derivados. Em algumas formas de realização, o

inibidor de hedgehog é qualquer um dos seguintes compostos: GDC-0449 (disponível em Genentech e/ou Curis), XL139, IPI926 (disponível em Infinity Pharmaceuticals), IPI609 (IPI269609) ou LDE225. Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é selecionado a partir dos compostos proporcionados na Tabela 3.

Tabela 3

Composto	Nome	Estrutura Química
1	GDC-0449	
2	IPI926	
3	Jervine	
4	GANT61	
5	Purmorphamina	
6	SAG	

7	SANT-2	
8	Tomatidina	
9	Zenarbone	
10	IP1609 (IP1269609)	
11	XL139	
12	LDE225	

Em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é NVP-LDE225 (disponíveis em Novartis) ou BMS-833923/XL139 (disponível em Bristol-Myers Squibb e/ou Exelixis).

Os inibidores hedgehog adicionais são fornecidos em Rubin *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, **5** (2006) 1026-1033; Brunton *et al.*, *J. Medicinal Chemistry*, **51(5)** (2008) 1108-1110; Romer *et al.*, *Cancer Research*, **65** (2005) 4975-4978; Chen *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **99(22)** (2002) 14071-14076; Taipale *et al.*, *Nature*, **418** (2002) 892-897; Taipale *et al.*, *Nature*, **406** (2000) 1005-1009; WO2009/086416, U.S. Pat. Pub. Nos US20080019961, US20050112125, US20050222087, US20050085519, US20040038876, US20040127474,

US20040110663 e US20030166543, todas as quais são aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

Os inibidores hedgehog aqui descritos podem ser eles próprios agentes, seus sais farmacologicamente aceitáveis, seus ésteres farmacologicamente aceitáveis, bem como estereoisômeros, enantiômeros, misturas racêmicas e semelhantes. Conforme discutido acima, em algumas formas de realização, o inibidor de hedgehog é fornecido sob a forma de uma nanopartícula, compreendendo um inibidor de hedgehog e uma proteína transportadora (tal como albumina), tal como a composição nanoparticulada aqui descrita.

A referência a um agente da invenção também se aplica ao agente ou seus derivados e de acordo com isso a invenção contempla e inclui qualquer uma destas formas de realização (agente; agente ou derivado(s)). "Derivados" ou "análogos" de um agente ou outra porção química incluem, mas sem constituir limitação, compostos que são estruturalmente semelhantes ao inibidor de hedgehog ou porção ou estão na mesma classe química geral que o inibidor de hedgehog ou porção. Em algumas formas de realização, o derivado ou análogo do inibidor de hedgehog ou porção retém propriedades químicas e/ou físicas semelhantes (incluindo, por exemplo, funcionalidade) do inibidor de hedgehog ou porção.

Composições nanoparticuladas

Os métodos aqui descritos compreendem a administração de uma composição de taxano nanoparticulada e em

algumas formas de realização de uma composição nanoparticulada de um inibidor de hedgehog. As nanopartículas de fármacos fracamente solúveis em água (tal como taxano) foram reveladas em, por exemplo, U.S. Pat. N^{os} 5 916 596, 6 506 405, 6 749 868 e 6 537 579 e também em U.S. Pat. Pub. N^{os} 2005/0004002 e 2007/0082838. Embora a descrição fornecida abaixo seja específica para taxanos, entende-se que o mesmo se aplica para os inibidores hedgehog aqui descritos. Para exemplos, são proporcionadas em algumas formas de realização composições compreendendo nanopartículas compreendendo (em várias formas de realização, consistindo essencialmente de) um inibidor de hedgehog (tais como qualquer um dos inibidores hedgehog aqui descritos) e uma proteína transportadora (tal como albumina). Conforme discutido acima, as composições nanoparticuladas do inibidor de hedgehog podem ser utilizadas em combinação com uma composição do taxano nanoparticulada.

Em algumas formas de realização, a composição compreende nanopartículas com um diâmetro médio não maior do que cerca de 1000 nanômetros (nm), tal como não maior do que cerca de qualquer de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 e 100 nm. Em algumas formas de realização, os diâmetros médios das nanopartículas não são maiores do que cerca de 200 nm. Em algumas formas de realização, os diâmetros médios das nanopartículas não é maior do que cerca de 150 nm. Em algumas formas de realização, os diâmetros médios das nanopartículas não é maior do que cerca de 100 nm. Em

algumas formas de realização, os diâmetros médios das nanopartículas não são maiores do que cerca de 20 até cerca de 400 nm. Em algumas formas de realização, os diâmetros médios das nanopartículas não são maiores do que cerca de 40 até cerca de 200 nm. Em algumas formas de realização, as nanopartículas são esterilizáveis por filtração.

Em algumas formas de realização, as nanopartículas da composição aqui descrita tem um diâmetro médio não superior a cerca de 200 nm, incluindo por exemplo não superior a cerca de qualquer um de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 ou 60 nm. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 50% (por exemplo pelo menos cerca de qualquer um de 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99%) de todas as nanopartículas na composição têm um diâmetro não superior a cerca de 200 nm, incluindo por exemplo não superior a cerca de qualquer um de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 ou 60 nm. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 50% (por exemplo pelo menos qualquer um dos 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99%) de todas as nanopartículas na composição estão dentro do intervalo de cerca de 20 até cerca de 200 nm, incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 30 até cerca de 180 nm, e qualquer um de cerca de 40 até cerca de 150, cerca de 50 até cerca de 120, e cerca de 60 até cerca de 100 nm.

O tamanho de partícula pode ser determinado por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o tamanho das

partículas pode ser determinado utilizando espectroscopia de correlação de fótons ou dispersão dinâmica da luz. Os instrumentos utilizados para medir o tamanho de partículas submicrónicas são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, classificadores/selecionadores de tamanhos Malvern zetasizers, Malvern autosizers, Coutler N4 e Amtec. Em algumas formas de realização, o tamanho médio de partícula aqui utilizado refere-se a Z-média (por exemplo, uma Z-média harmónica).

Em algumas formas de realização, a proteína transportadora tem grupos sulfidrilo que podem formar ligações dissulfureto. Em algumas formas de realização, pelo menos cerca de 5% (incluindo, por exemplo, pelo menos cerca de qualquer um de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90%) da proteína transportadora na porção nanoparticulada da composição são reticulados (por exemplo, reticuladas através de uma ou mais ligações dissulfureto).

Em algumas formas de realização, as nanopartículas compreendem o taxano (tal como paclitaxel) revestido com uma proteína transportadora, tal como albumina (por exemplo, albumina do soro humano). Em algumas formas de realização, a composição compreende taxano na forma não nanopartículas, em que pelo menos cerca de qualquer um de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99% do taxano na composição estão em forma de nanopartículas. Em algumas formas de realização, o taxano nas nanopartículas constitui mais do que cerca de qualquer um de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou

99% das nanopartículas em massa. Em algumas formas de realização, as nanopartículas têm uma matriz não polimérica. Em algumas formas de realização, as nanopartículas compreendem um núcleo de taxano que está substancialmente livre de materiais poliméricos (tais como matriz polimérica).

Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada é substancialmente livre (tal como livre) de tensioativos (tais como Cremophor®, Tween 80, ou outros solventes orgânicos utilizados para a administração de taxanos). Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada contém menos de cerca de qualquer um de 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5% ou 1% de solvente orgânico. Em algumas formas de realização, a proporção ponderal da proteína transportadora (tal como albumina) para taxano na composição nanoparticulada é de cerca de 18:1 ou menos, tal como cerca de 15:1 ou menos, por exemplo cerca de 10:1 ou menos. Em algumas formas de realização, a razão ponderal de proteína transportadora (tal como albumina) e taxano na composição cai dentro do intervalo de qualquer uma desde cerca de 1:1 até cerca de 18:1, cerca de 2:1 até cerca de 15:1, cerca de 3:1 até cerca de 13:1, cerca de 4:1 até cerca de 12:1, cerca de 5:1 até cerca de 10:1. Em algumas formas de realização, a razão ponderal da proteína transportadora para taxano na porção nanoparticulada da composição é de cerca de qualquer um de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, ou menos.

Em algumas formas de realização, a composição

nanoparticulada compreende uma ou mais das características acima referidas.

As nanopartículas aqui descritos podem estar presentes numa formulação seca (tal como composição liofilizada) ou suspensas num meio biocompatível. Os meios biocompatíveis adequados incluem, mas sem constituir limitação, água, meios aquosos tamponados, soro fisiológico, soro fisiológico tamponado, opcionalmente soluções tamponadas de aminoácidos, opcionalmente soluções tamponadas de proteínas, opcionalmente soluções tamponadas de açúcares, opcionalmente soluções tamponadas de vitaminas, opcionalmente soluções tamponadas de polímeros sintéticos, emulsões contendo lípidos, e semelhantes.

As proteínas aqui descritas podem ser de ocorrência natural, isto é, obtidas ou derivadas de uma fonte natural (tal como sangue), ou sintetizadas (tal como sintetizadas quimicamente ou sintetizadas por técnicas de DNA recombinante).

Exemplos de proteínas transportadoras adequadas incluem proteínas normalmente encontradas no sangue ou plasma que incluem, mas sem constituir limitação, albumina, imunoglobulina incluindo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, glicoproteína de alfa-ácido, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, fator VII, fator VIII, fator IX, fator X e semelhantes. Em algumas formas de realização, a proteína transportadora é uma proteína não do

sangue, tal como caseína, α -lactalbumina e β -lactoglobulina. As proteínas transportadoras podem ser ou de origem natural ou preparadas sinteticamente. Em algumas formas de realização, o veículo farmacologicamente aceitável compreende albumina, tal como albumina de soro humano. A albumina de soro humano (ASH) é uma proteína globular altamente solúvel de M_r 65 K e é constituída por 585 aminoácidos. A ASH é a proteína mais abundante no plasma e representa 70-80% da pressão osmótica coloidal do plasma humano. A sequência de aminoácidos de ASH contém um total de 17 pontes dissulfureto, um tiol livre (Cys 34) e um único triptofano (Trp 214). A utilização endovenosa de solução de ASH tem sido indicada para a prevenção e tratamento do choque hipovolémico (ver, por exemplo, Tullis, *JAMA*, **237** (1977) 355-360, 460-463; e Houser *et al.*, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, **150** (1980) 811-816) e em conjunto com a transfusão de troca no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal (ver por exemplo Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **6** (1980) 85-120). Outras albuminas estão contempladas, tais como albumina de soro bovino. O uso de tais albuminas não humanas poderia ser apropriada, por exemplo, no contexto do uso destas composições em mamíferos não humanos, tais como em veterinária (incluindo animais domésticos e em contexto agrícola).

A albumina de soro humano (ASH) tem múltiplos locais de ligação hidrofóbicos (um total de oito vezes para os ácidos gordos, um ligando endógeno de ASH) e liga um conjunto diversificado de taxanos, compostos hidrofóbicos

especialmente neutros e carregados negativamente (Goodman *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9^a ed., McGraw-Hill, Nova Iorque (1996)). Dois locais de ligação de alta afinidade têm sido propostos nos subdomínios IIA e IIIA da ASH, os quais são bolsas hidrofóbicas altamente alongadas com resíduos de lisina e arginina carregados perto da superfície que funcionam como pontos de fixação para as características de ligando polar (ver, por exemplo, Fehske *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, **30** (198a) 687-92, Vorum, *Dan. Med. Bull.*, **46** (1999) 379-99, Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, **1441** (1990) 131-40, Curry *et al.*, *Nat. Struct. Biol.*, **5** (1998) 827-35, Sugio *et al.*, *Protein. Eng.*, **12** (1999) 439-46, He *et al.*, *Nature*, **358** (199b), 209-15, e Carter *et al.*, *Adv. Protein. Chem.*, **45** (1994) 153-203). O paclitaxel e propofol têm-se mostrado a ligar ASH (ver, por exemplo, Paal *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, **268** (7) (200a) 2187-91, Purcell *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1478** (a) (2000) 61-8, Altmayer *et al.*, *Arzneimittelforschung*, **45** (1995) 1053-6, e Garrido *et al.*, *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, **41** (1994) 308-12). Além disso, o docetaxel tem-se revelado a ligar-se a proteínas plasmáticas humanas (ver, por exemplo, Urien *et al.*, *Invest. New Drugs*, **14** (b) (1996) 147-51).

A proteína transportadora (tal como albumina) na composição serve geralmente como um veículo para o taxano, ou seja, a proteína transportadora na composição torna o taxano mais prontamente suspensível num meio aquoso ou ajuda a manter a suspensão em comparação com composições que não incluem uma proteína transportadora. Isto pode evi-

tar a utilização de solventes tóxicos (ou tensioativos) para a solubilização do taxano e assim pode reduzir um ou mais efeitos secundários da administração do taxano a um indivíduo (tal como um humano). Por conseguinte, em algumas formas de realização, a composição aqui descrita é substancialmente livre (tal como livre) de tensioativos, tais como Cremophor (incluindo Cremophor EL® (BASF)). Em algumas formas de realização, a composição nanoparticulada é substancialmente livre (tal como livre) de tensioativos.

A quantidade de proteína transportadora na composição aqui descrita vai variar dependendo de outros componentes na composição. Em algumas formas de realização, a composição compreende uma proteína transportadora numa quantidade que é suficiente para estabilizar o taxano numa suspensão aquosa, por exemplo, sob a forma de uma suspensão coloidal estável (como uma suspensão estável de nanopartículas). Em algumas formas de realização, a proteína transportadora está presente numa quantidade que reduz a velocidade de sedimentação do taxano num meio aquoso. Para composições contendo partículas, a quantidade da proteína transportadora também depende do tamanho e densidade das nanopartículas do taxano.

Um taxano está "estabilizado" numa suspensão aquosa se permanecer suspenso num meio aquoso (tal como sem precipitação ou sedimentação visível) durante um longo período de tempo, tal como durante pelo menos cerca de qualquer de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 ou 72 horas. A suspensão é geralmente, mas não necessariamente, adequada para administração a um indivíduo (tal como um ser humano). A estabilidade da suspensão é geralmente (mas não necessariamente) avaliada a uma temperatura de armazenamento (tal como a temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) ou condições refrigeradas (tal como 4 °C)). Por exemplo, uma suspensão é estável a uma temperatura de armazenamento, se não revelar nenhuma floculação ou aglomeração de partículas visível a olho nu ou quando vista sob o microscópio ótico a 1000 vezes, em cerca de 15 minutos após a preparação da suspensão. A estabilidade também pode ser avaliada sob condições de ensaio aceleradas, tais como a uma temperatura que é mais alta do que cerca de 40 °C.

Em algumas formas de realização, a proteína transportadora está presente numa quantidade que é suficiente para estabilizar o taxano numa suspensão aquosa a uma determinada concentração. Por exemplo, a concentração do taxano na composição é de cerca de 0,1 até cerca de 100 mg/mL, incluindo por exemplo qualquer uma de cerca de 0,1 até cerca de 50 mg/mL, cerca de 0,1 até cerca de 20 mg/mL, cerca de 1 até cerca de 10 mg/mL, cerca de 2 mg/mL até cerca de 8 mg/mL, cerca de 4 até cerca de 6 mg/mL, cerca de 5 mg/mL. Em algumas formas de realização, a concentração do taxano é de pelo menos cerca de qualquer de 1,3 mg/mL, 1,5 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL e

50 mg/mL. Em algumas formas de realização, a proteína transportadora está presente numa quantidade que evita o uso de tensioativos (tais como Cremophor), de modo que a composição está livre ou substancialmente livre de tensioativo (tal como Cremophor).

Em algumas formas de realização, a composição, na forma líquida, compreende desde cerca de 0,1% até cerca de 50% (m/v) (por exemplo, cerca de 0,5% (m/v), cerca de 5% (m/v), cerca de 10 % (m/v), cerca de 15% (m/v), cerca de 20% (m/v), cerca de 30% (m/v), cerca de 40% (m/v), ou cerca de 50% (m/v)) de proteína transportadora. Em algumas formas de realização, a composição, em forma líquida, compreende cerca de 0,5% até cerca de 5% (m/v) de proteína transportadora.

Em algumas formas de realização, a razão ponderal de proteína transportadora, por exemplo albumina, para o taxano na composição de taxano nanoparticulada é de tal modo que uma quantidade suficiente de taxano se liga ou é transportada pela célula. Ainda que a razão ponderal de proteína transportadora para taxano tenha de ser otimizada para diferentes combinações de proteína transportadora e taxano, geralmente a razão ponderal da proteína transportadora, por exemplo a albumina, para taxano (m/m) é de cerca de 0,01:1 até cerca de 100:1, cerca de 0,02:1 até cerca de 50:1, cerca de 0,05:1 até cerca de 20:1, cerca de 0,1:1 até cerca de 20:1, cerca de 1:1 até cerca de 18:1, cerca de 2:1 até cerca de 15:1, cerca de 3:1 até cerca de 12:1, cerca de

4:1 até cerca de 10:1, cerca de 5:1 até cerca de 9:1, cerca de 1:1 até cerca de 9:1, ou cerca de 9:1. Em algumas formas de realização, a razão ponderal de proteína transportadora para taxano é de cerca de qualquer de 18:1 ou menor, 15:1 ou menor, 14:1 ou menor, 13:1 ou menor, 12:1 ou menor, 11:1 ou menos, 10:1 ou menor, 9:1 ou menor, 8:1 ou menor, 7:1 ou menor, 6:1 ou menor, 5:1 ou menor, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menor.

Em algumas formas de realização, a proteína transportadora permite que a composição seja administrada a um indivíduo (tal como um ser humano) sem efeitos secundários significativos. Em algumas formas de realização, a proteína transportadora (tal como albumina) está presente numa quantidade que é eficaz para reduzir um ou mais efeitos secundários da administração do taxano a um ser humano. O termo "reduzir um ou mais efeitos secundários da administração do taxano" refere-se à redução, alívio, eliminação ou evitação de um ou mais efeitos indesejáveis causados pelo taxano, bem como efeitos secundários causados por veículos de entrega (tal como solventes que tornam os taxanos adequados para injeção) utilizados para entregar o taxano. Tais efeitos secundários incluem por exemplo mielossupressão, neurotoxicidade, hipersensibilidade, inflamação, irritação venosa, flebite, dor, irritação da pele, neuropatia periférica, neutropenia febril, reações anafiláticas, trombose venosa, extravasamento e suas combinações. Estes efeitos secundários, contudo, são meramente exemplificativos e outros efeitos secundários, ou combinação de efeitos secundários, associados com taxanos podem ser reduzidos.

Em algumas formas de realização, a composição compreende Abraxane®. Abraxane® é uma formulação de paclitaxel estabilizado por albumina humana USP, que pode ser dispersa em solução fisiológica diretamente injetável. Quando dispersa num meio aquoso adequado, tal como injeção de cloreto de sódio a 0,9% ou injeção de dextrose a 5%, Abraxane® forma uma suspensão coloidal estável do paclitaxel. O tamanho médio de partícula das nanopartículas na suspensão coloidal é cerca de 130 nanómetros. Uma vez que ASH é livremente solúvel em água, Abraxane® pode ser reconstituído numa larga gama de concentrações variando desde diluído (0,1 mg/mL de paclitaxel) a concentrado (20 mg/mL de paclitaxel), incluindo por exemplo cerca de 2 mg/mL até cerca de 8 mg/mL, cerca de 5 mg/mL.

Os métodos para a preparação de composições nanoparticuladas são conhecidos na técnica. Por exemplo, as nanopartículas contendo taxanos (tal como paclitaxel) e proteína transportadora (tal como albumina) podem ser preparadas sob condições de forças de alto corte (por exemplo, ultrassons, homogeneização a alta pressão, ou semelhante). Estes métodos estão descritos em, por exemplo, Pat. dos E.U.A. N^{os} 5 916 596, 6 506 405, 6 749 868 e 6 537 579, e também em Pub. Pat. E.U.A. N^o 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 e Pedido PCT W008/137148.

Resumidamente, o taxano (tal como paclitaxel) é dissolvido num solvente orgânico, e a solução pode ser adi-

cionada a uma solução de albumina de soro humano. A mistura é submetida a homogeneização a alta pressão. O solvente orgânico pode em seguida ser removido por evaporação. A dispersão obtida pode ser ainda liofilizada. Os solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, cetonas, ésteres, éteres, solventes clorados e outros solventes conhecidos na técnica. Por exemplo, o solvente orgânico pode ser o cloreto de metileno ou clorofórmio/álcool (tal como etanol), por exemplo com uma proporção de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 ou 9:1.

Modos de Administração

Conforme discutido acima, a composição compreendendo nanopartículas compreendendo taxano (também referida como "composição de taxano nanoparticulada") e o inibidor de hedgehog podem ser administrados simultaneamente (ou seja, administração simultânea) e/ou sequencialmente (ou seja, administração sequencial). O modo de administração para os vários componentes é adicionalmente discutido abaixo em mais detalhe. O modo de administração aqui discutido pode por conseguinte ser aplicável a todos os métodos aqui descritos.

Em algumas formas de realização, a composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog (incluindo os agentes específicos aqui descritos) são administrados simultaneamente. O termo "administração simultânea", conforme aqui utilizado, significa que a composição de

taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog são administrados com um tempo de separação de não mais do que cerca de 15 minutos, tal como não mais do que cerca de qualquer de 10, 5, ou 1 minuto. Quando as fármacos são administrados em simultâneo, o taxano nas nanopartículas e o inibidor de hedgehog podem estar contidos na mesma composição (por exemplo, uma composição compreendendo ambas as nanopartículas e o inibidor de hedgehog) ou em composições separadas (por exemplo, as nanopartículas estão contidos numa composição e o inibidor de hedgehog está contido numa outra composição).

Em algumas formas de realização, a composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog são administrados sequencialmente. O termo "administração sequencial" conforme aqui usado, significa que o taxano na composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog são administrados com um tempo de separação de mais do que cerca de 15 minutos, tal como mais do que cerca de 20, 30, 40, 50, 60 ou mais minutos. Quer a composição de taxano nanoparticulada quer o inibidor de hedgehog podem ser administrados em primeiro lugar. A composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog estão contidos em composições separadas, as quais podem estar contidas na mesma ou em diferentes embalagens.

Em algumas formas de realização, a administração da composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog são concorrentes, isto é, o período de administração da composição de taxano nanoparticulada e a

do inibidor de hedgehog sobrepõem-se um com o outro. Em algumas formas de realização, a administração da composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog são não concorrentes. Por exemplo, em algumas formas de realização, a administração da composição de taxano nanoparticulada é terminada antes do inibidor de hedgehog ser administrado. Em algumas formas de realização, a administração do inibidor de hedgehog é terminada antes da composição de taxano nanoparticulada ser administrada. O período de tempo entre estas duas administrações não concorrentes pode variar desde cerca de duas a oito semanas, tal como cerca de quatro semanas.

A frequência da dosagem da composição de taxano nanoparticulada que contém o fármaco e o inibidor de hedgehog podem ser ajustadas ao longo do curso do tratamento, com base no julgamento do médico assistente. Quando administrados separadamente, a composição de taxano nanoparticulada que contém o fármaco e o inibidor de hedgehog podem ser administrados com frequências ou intervalos de dosagem diferentes. Por exemplo, a composição de taxano nanoparticulada contendo fármaco pode ser administrada semanalmente, enquanto um inibidor de hedgehog pode ser administrado mais ou menos frequentemente. Em algumas formas de realização, a formulação de libertação contínua sustentada das nanopartículas contendo o taxano e/ou o inibidor de hedgehog pode ser usada. Várias formulações e dispositivos para a realização da libertação sustentada são conhecidas na técnica.

A composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog podem ser administrados usando a mesma via de administração ou diferentes vias de administração. Em algumas formas de realização (para ambas as administrações simultânea e sequencial), o taxano na composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog são administrados numa proporção predeterminada. Por exemplo, em algumas formas de realização, a razão ponderal do taxano na composição de taxano nanoparticulada pelo inibidor de hedgehog é de cerca de 1 para 1. Em algumas formas de realização, a razão ponderal pode estar entre cerca de 0,001 e cerca de 1 e entre cerca de 1000 e cerca de 1, ou entre cerca de 0,01 e cerca de 1 e entre 100 e cerca de 1. Em algumas formas de realização, a razão ponderal do taxano na composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog é inferior a cerca de qualquer 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 e 1:1. Em algumas formas de realização, a razão ponderal do taxano na composição de taxano nanoparticulada e o inibidor de hedgehog é superior a cerca de qualquer de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Outras razões são contempladas.

As doses necessárias para o taxano e/ou o inibidor de hedgehog podem (mas não necessariamente) ser menores das que são normalmente necessárias quando cada agente é administrado sozinho. Por conseguinte, em algumas formas de realização, são administradas uma quantidade

subterapêutica do taxano na composição de taxano nanoparticulada e/ou do inibidor de hedgehog. "Quantidade subterapêutica" ou "nível subterapêutico" referem-se a uma quantidade que é inferior à quantidade terapêutica, isto é, menos do que a quantidade normalmente utilizada quando o taxano na composição de taxano nanoparticulada e/ou o inibidor de hedgehog são administrados isoladamente. A redução pode ser refletida em termos da quantidade administrada numa determinada administração e/ou da quantidade administrada ao longo de um dado período de tempo (frequência reduzida).

Em algumas formas de realização, é administrado inibidor de hedgehog suficiente de maneira a permitir a redução da dose normal do taxano na composição de taxano nanoparticulada necessária para efetuar o mesmo grau de tratamento em pelo menos cerca de qualquer de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais. Em algumas formas de realização, é administrado taxano suficiente na composição de taxano nanoparticulada de maneira a permitir a redução da dose normal do inibidor de hedgehog necessária para efetuar o mesmo grau de tratamento em pelo menos cerca de qualquer de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais.

Em algumas formas de realização, a dose não só do taxano na composição de taxano nanoparticulada mas também do inibidor de hedgehog são reduzidas em comparação com a dose normal correspondente de cada um quando administrados

sozinhos. Em algumas formas de realização, tanto o taxano na composição de taxano nanoparticulada como o inibidor de hedgehog são administrados numa subterapêutica, isto é, nível reduzido. Em algumas formas de realização, a dose da composição de taxano nanoparticulada e/ou do inibidor de hedgehog é substancialmente inferior à dose tóxica máxima (DTM) estabelecida do agente correspondente quando administrado sozinho. Por exemplo, a dose da composição de taxano nanoparticulada e/ou o inibidor de hedgehog é inferior em cerca de 50%, 40%, 30%, 20% ou 10% da DTM do agente correspondente quando administrado sozinho.

Em algumas formas de realização, a dose de taxano e/ou a dose do inibidor de hedgehog é mais alta do que a que é normalmente necessária quando cada agente é administrado sozinho. Por exemplo, em algumas formas de realização, a dose da composição de taxano nanoparticulada e/ou o inibidor de hedgehog é substancialmente mais alta do que a dose tóxica máxima estabelecida (DTM) do agente correspondente quando administrado sozinho. Por exemplo, a dose da composição de taxano nanoparticulada e/ou do inibidor de hedgehog é mais do que cerca de 50%, 40%, 30%, 20% ou 10% da DTM do agente correspondente quando administrado sozinho.

Em algumas formas de realização, a quantidade de um taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição está incluída em qualquer um dos seguintes intervalos: cerca de 0,5 até cerca de 5 mg, cerca de 5 até cerca de 10 mg, cerca

de 10 até cerca de 15 mg, cerca de 15 até cerca de 20 mg, cerca de 20 até cerca de 25 mg, cerca de 20 até cerca de 50 mg, cerca de 25 até cerca de 50 mg, cerca de 50 até cerca de 75 mg, cerca de 50 até cerca de 100 mg, cerca de 75 até cerca de 100 mg, cerca de 100 até cerca de 125 mg, cerca de 125 até cerca de 150 mg, cerca de 150 a cerca 175 mg, cerca de 175 até cerca de 200 mg, cerca de 200 até cerca de 225 mg, cerca de 225 até cerca de 250 mg, cerca de 250 até cerca de 300 mg, cerca de 300 até cerca de 350 mg, cerca de 350 até cerca de 400 mg, cerca de 400 até cerca de 450 mg, ou cerca de 450 até cerca de 500 mg. Em algumas formas de realização, a quantidade de um taxano (por exemplo, paclitaxel) ou seu derivado na quantidade eficaz da composição (por exemplo, uma forma de dosagem unitária) está no intervalo de cerca de 5 mg até cerca de 500 mg, tal como cerca de 30 mg até cerca de 300 mg ou cerca de 50 mg até cerca de 200 mg. Em algumas formas de realização, a concentração do taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição é diluída (cerca de 0,1 mg/mL) ou concentrada (cerca de 100 mg/mL), incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,1 até cerca de 50 mg/mL, cerca de 0,1 até cerca de 20 mg/mL, cerca de 1 até cerca de 10 mg/mL, cerca de 2 mg/mL até cerca de 8 mg/mL, cerca de 4 até cerca de 6 mg/mL, cerca de 5 mg/mL. Em algumas formas de realização, a concentração do taxano (por exemplo, paclitaxel) é pelo menos cerca de qualquer 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 ou 50 mg/mL.

Exemplos de quantidades eficazes de um taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição de taxano nanoparticulada incluem, mas sem constituir limitação, cerca de qualquer 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 ou 1080 mg/m² de um taxano (por exemplo, paclitaxel). Em várias formas de realização, a composição inclui menos de cerca de qualquer 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 ou 30 mg/m² de um taxano (por exemplo, paclitaxel). Em algumas formas de realização, a quantidade do taxano (por exemplo, paclitaxel) por administração é inferior a cerca de qualquer 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 ou 1 mg/m². Em algumas formas de realização, a quantidade eficaz de um taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição está incluída em qualquer um dos seguintes intervalos: cerca de 1 até cerca de 5 mg/m², cerca de 5 até cerca de 10 mg/m², cerca de 10 até cerca de 25 mg/m², cerca de 25 até cerca de 50 mg/m², cerca de 50 até cerca de 75 mg/m², cerca de 75 até cerca de 100 mg/m², cerca de 100 até cerca de 125 mg/m², cerca de 125 até cerca de 150 mg/m, cerca de 150 até cerca de 175 mg/m, cerca de 175 até cerca de 200 mg/m²,

cerca de 200 até cerca de 225 mg/m², cerca de 225 até cerca de 250 mg/m², cerca de 250 até cerca de 300 mg/m², cerca de 300 até cerca de 350 mg/m² ou cerca de 350 até cerca de 400 mg/m². Preferivelmente, a quantidade eficaz de um taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição é cerca de 5 até cerca de 300 mg/m², tal como cerca de 100 até cerca de 150 mg/m², cerca de 120 mg/m², cerca de 130 mg/m² ou cerca de 140 mg/m².

Em algumas formas de realização de qualquer um dos aspetos acima, a quantidade eficaz de um taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição inclui pelo menos cerca de qualquer 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 ou 20 mg/kg. Em várias formas de realização, a quantidade eficaz de um taxano (por exemplo, paclitaxel) na composição inclui menos de cerca de qualquer 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 ou 1 mg/kg de um taxano (por exemplo, paclitaxel).

Exemplos de frequências de dosagem para a composição de taxano nanoparticulada (tal como indicado a seguir para o inibidor de hedgehog) incluem, mas sem constituir limitação, semanalmente sem interrupção; semanalmente três em cada quatro semanas; uma vez a cada três semanas; uma vez a cada duas semanas; semanalmente duas em cada três semanas. Em algumas formas de realização, a composição é

administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas, uma vez a cada 3 semanas, uma vez a cada 4 semanas, uma vez a cada 6 semanas, ou uma vez a cada 8 semanas. Em algumas formas de realização, a composição é administrada pelo menos cerca de qualquer de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x ou 7x (isto é, diariamente) uma semana. Em algumas formas de realização, os intervalos entre cada administração são menores do que cerca de qualquer de 6 meses, 3 meses, 1 mês, 20 dias, 15 dias, 12 dias, 10 dias, 9 dias, 8 dias, 7 dias, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia. Em algumas formas de realização, os intervalos entre cada administração são mais do que cerca de qualquer de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses ou 12 meses. Em algumas formas de realização, não há nenhuma interrupção no calendário de dosagem. Em algumas formas de realização, o intervalo entre cada administração é não mais do que cerca de uma semana.

A administração da composição de taxano nanoparticulada (e para o inibidor de hedgehog) pode ser estendida ao longo dum extenso período de tempo, tal como desde cerca de um mês até cerca de sete anos. Em algumas formas de realização, a composição é administrada ao longo de um período de pelo menos cerca de qualquer de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 ou 84 meses. Em algumas formas de realização, o taxano (por exemplo, paclitaxel) é administrado ao longo de um período de pelo menos um mês, em que o intervalo entre cada administração é não mais do que cerca de uma semana, e em

que a dose do taxano (por exemplo, paclitaxel) em cada administração é cerca de 0,25 mg/m² até cerca de 75 mg/m², tal como cerca de 0,25 mg/m² até cerca de 25 mg/m² ou cerca de 25 mg/m² até cerca de 50 mg/m².

Em algumas formas de realização, a dosagem de um taxano (por exemplo, paclitaxel) numa composição de taxano nanoparticulada pode estar no intervalo de 5-400 mg/m² quando dada num calendário de três semanas, ou 5-250 mg/m² quando dada num calendário semanal. Por exemplo, a quantidade de um taxano (por exemplo, paclitaxel) é cerca de 60 até cerca de 300 mg/m² (por exemplo, cerca de 260 mg/m²).

Outros calendários de dosagem exemplar para a administração da composição de taxano nanoparticulada (por exemplo, composição de taxano nanoparticulada de paclitaxel/albumina) incluem, mas sem constituir limitação, 100 mg/m², semanalmente, sem interrupção; 75 mg/m² semanalmente, 3 em cada quatro semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 em cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 em cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 2 em cada 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sem interrupção; 175 mg/m², uma vez em cada 2 semanas; 260 mg/m², uma vez em cada 2 semanas; 260 mg/m², uma vez em cada 3 semanas; 180-300 mg/m², de três em três semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sem interrupção; 20-150 mg/m² duas vezes por semana; e 150-250 mg/m² duas vezes por semana. A frequência de dosagem da composição pode ser ajustada ao longo do curso do tratamento com base no julgamento do médico assistente.

Em algumas formas de realização, o indivíduo é tratado por pelo menos cerca de qualquer de um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez ciclos de tratamento. As composições aqui descritas permitem a perfusão da composição num indivíduo ao longo de um tempo de perfusão que é mais curto do que cerca de 24 horas. Por exemplo, em algumas formas de realização, a composição é administrada ao longo de um período de perfusão de menos do que cerca de qualquer de 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos ou 10 minutos. Em algumas formas de realização, a composição é administrada ao longo de um período de perfusão de cerca de 30 minutos.

Outra dosagem exemplar do taxano (em algumas formas de realização paclitaxel) na composição de taxano nanoparticulada incluem, mas sem constituir limitação, cerca de qualquer de 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m² e 300 mg/m². Por exemplo, a dosagem de paclitaxel numa composição de taxano nanoparticulada pode estar no intervalo de 100-400 mg/m² quando administrada num calendário de três semanas, ou de 50-250 mg/m² quando administrada num calendário semanal.

Outros exemplos de calendários de dosagem para a administração da composição de taxano nanoparticulada (tal como a composição de taxano nanoparticulada de paclitaxel/-albumina, por exemplo Abraxane®) incluem, mas sem consti-

tuir limitação, 100 mg/m² semanalmente sem interrupção; 75 mg/m², semanalmente, 3 em cada quatro semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 em cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 em cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 2 em cada 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sem interrupção; 175 mg/m², uma vez em cada 2 semanas; 260 mg/m², uma vez em cada 2 semanas; 260 mg/m², uma vez em cada 3 semanas; 180-300 mg/m², de três em três semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sem interrupção. Além disso, o taxano (sozinho ou em terapia de combinação) pode ser administrado seguindo um regime de dosagem metronômico aqui descrito. Em algumas formas de realização, a composição de taxano nanoparticulada (por exemplo Abraxane®) é administrada semanalmente numa dose de cerca de 10-200 mg/kg (incluindo, por exemplo, qualquer de cerca de 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 e 180-200 mg/kg) por administração. Em algumas formas de realização, a composição de taxano nanoparticulada (por exemplo Abraxane®) é administrado uma vez em cada quatro dias com uma dose de cerca de 10-200 mg/kg (incluindo, por exemplo, qualquer de cerca de 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 e 180-200 mg/kg) por administração. Em algumas formas de realização, a composição de taxano nanoparticulada (por exemplo Abraxane®) é administrada diariamente (por exemplo, para qualquer um dos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 dias) com uma dose de cerca de 10-30 mg/kg por administração. Em algumas formas de realização, a composição de taxano nano-

particulada (por exemplo Abraxane®) é administrada semanalmente numa dose de cerca de 50-150 mg/m² (incluindo, por exemplo, qualquer de cerca de 50-100 mg/m² e 100-150 mg/m²) por administração. Em algumas formas de realização, a composição de taxano nanoparticulada (por exemplo Abraxane®) é administrada uma vez em cada três semanas numa dose de cerca de 50-300 mg/m² (incluindo, por exemplo, qualquer de cerca de 50-100 mg/m², 100-150 mg/m², 150-200 mg/m², 200-250 mg/m² e 250-300 mg/m²) por administração.

A frequência de dosagem do inibidor de hedgehog pode ser a mesma ou diferente da da composição de taxano nanoparticulada. Por exemplo, o inibidor de hedgehog pode ser administrado diariamente, 6 vezes por semana, 5 vezes por semana, 4 vezes por semana, 3 vezes por semana, duas vezes por semana, ou semanalmente. Quantidades exemplificativas do inibidor de hedgehog incluem, mas sem constituir limitação, qualquer um dos seguintes intervalos: de cerca de 0,5 até cerca de 5 mg, cerca de 5 até cerca de 10 mg, cerca de 10 até cerca de 15 mg, cerca de 15 até cerca de 20 mg, cerca de 20 até cerca de 25 mg, cerca de 20 até cerca de 50 mg, cerca de 25 até cerca de 50 mg, cerca de 50 até cerca de 75 mg, cerca de 50 até cerca de 100 mg, cerca de 75 até cerca de 100 mg, cerca de 100 até cerca de 125 mg, cerca de 125 até cerca de 150 mg, cerca de 150 até cerca de 175 mg, cerca de 175 até cerca de 200 mg, cerca de 200 até cerca de 225 mg, cerca de 225 até cerca de 250 mg, cerca de 250 até cerca de 300 mg, cerca de 300 até cerca de 350 mg, cerca de 350 até cerca de 400 mg, cerca de 400 até cerca de 450 mg, ou cerca de 450 até cerca de 500 mg. Por

exemplo, o inibidor de hedgehog pode ser administrado a uma dose de cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg (incluindo, por exemplo cerca de 1 mg/kg até cerca de 20 mg/kg, cerca de 20 mg/kg até cerca de 40 mg/kg, cerca de 40 mg/kg até cerca de 60 mg/kg, cerca de 60 mg/kg até cerca de 80 mg/kg, cerca de 80 mg/kg até cerca de 100 mg/kg, cerca de 100 mg/kg até cerca de 120 mg/kg, cerca de 120 mg/kg até cerca de 140 mg/kg, cerca de 140 mg/kg até cerca de 200 mg/kg). Por exemplo, em algumas formas de realização, um ciclopamina é administrada (por exemplo, por administração oral) até cerca de qualquer 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.

A composição de taxano nanoparticulada (e o inibidor de hedgehog) aqui descrita pode ser administrada a um indivíduo (tal como um ser humano) através de várias vias, incluindo por exemplo intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inalação, intra-vesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutânea, intra-ocular, intratecal, transmucosa e transdérmica. Em algumas formas de realização, pode ser usada a formulação de libertação contínua sustentada da composição. Numa variante da invenção, as nanopartículas (tais como as nanopartículas de albumina) dos compostos da invenção podem ser administradas por qualquer via aceitável incluindo, mas sem constituir limitação, oralmente, intramuscularmente, transdermicamente, intravenosamente, através de um inalador ou outros sistemas de entrega de ar impelido e semelhantes.

Uma combinação das configurações de administração aqui descritas pode ser usada. Os métodos de terapia de combinação aqui descritos podem ser realizados sozinhos ou em conjunto com uma outra terapia, tal como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia, terapia de genes e semelhantes. Além disso, uma pessoa com um maior risco de desenvolvimento da doença proliferativa pode receber tratamentos para inibir e/ou retardar o desenvolvimento da doença.

Como será compreendido pelo perito na técnica, as doses apropriadas de inibidores hedgehog serão aproximadamente aquelas já empregues em terapias clínicas em que o inibidor de hedgehog é administrado isoladamente ou em combinação com inibidores hedgehog. Ocorrerá provavelmente variação na dosagem dependendo da condição a ser tratada. Conforme descrito acima, em algumas formas de realização, os inibidores hedgehog podem ser administrados a um nível reduzido.

Outros componentes nas composições nanoparticuladas

As nanopartículas aqui descritas podem estar presentes numa composição que inclui outros agentes, excipientes ou estabilizantes. Por exemplo, para aumentar a estabilidade por aumento do potencial zeta negativo das nanopartículas, podem ser adicionados determinados componentes carregados negativamente. Tais componentes carregados negativamente incluem, mas sem constituir limitação, sais bi-

liares de ácidos biliares consistindo em ácido glicólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desidrocólico e outros; fosfolípidos incluindo fosfolípidos à base de lecitina (gema de ovo) que incluem as seguintes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoilfosfatidilcolina e dipalmitoilfosfatidilcolina. Outros fosfolípidos incluindo L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) e outros compostos relacionados. Tensioativos ou emulsionantes carregados negativamente também são adequados como aditivos, por exemplo, sulfato de colesterilo e sódio e semelhantes.

Em algumas formas de realização, a composição é adequada para administração a um ser humano. Em algumas formas de realização, a composição é adequada para administração a um mamífero, tal como, no contexto veterinário, animais domésticos e animais de exploração agrícola. Há uma grande variedade de formulações adequadas da composição nanoparticulada (ver, por exemplo, Pat. dos E.U.A. Nºs 5 916 596 e 6 096 331). As seguintes formulações e métodos são meramente exemplificativos e não são de modo algum limitativos. As formulações adequadas para administração oral podem consistir de (a) soluções líquidas, tais como uma

quantidade eficaz do composto dissolvido em diluentes, tais como água, solução salina ou sumo de laranja, (b) cápsulas, carteiras ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, na forma de sólidos ou grânulos, (c) suspensões num líquido apropriado, e (d) emulsões adequadas. As formas em comprimido podem incluir um ou mais de lactose, manitol, amido de milho, amido de batata, celulose microcristalina, acácia, gelatina, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico, e outros excipientes, corantes, diluentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes e excipientes farmacologicamente compatíveis. As formas em pastilha podem compreender o ingrediente ativo num aroma, usualmente sacarose e acácia ou tragacanta, bem como pastilhas compreendendo o ingrediente ativo numa base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia, emulsões, géis e semelhantes contendo, para além do ingrediente ativo, excipientes tais como são conhecidos na técnica.

Os exemplos de veículos, excipientes e diluentes adequados incluem, mas sem constituir limitação, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, solução salina, xarope, metilcelulose, hidroxibenzoatos de metilo e propilo, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes molhan-

tes, agentes emulsionantes e de suspensão, agentes conservantes, agentes edulcorantes ou agentes aromatizantes.

As formulações adequadas para administração parentérica incluem soluções para injeção estéreis, isotônicas, aquosas e não aquosas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação compatível com o sangue do recetor pretendido, e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes e conservantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes selados de dose unitária ou multidose, tais como ampolas e frascos, e podem ser armazenadas numa condição seca por congelação (liofilizada) requerendo apenas a adição do excipiente líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes da utilização. As soluções e suspensões injetáveis extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito. As formulações injetáveis são preferidas.

Em algumas formas de realização, a composição é formulada para ter um intervalo de pH de cerca de 4,5 até cerca de 9,0, incluindo por exemplo intervalos de pH de qualquer de cerca de 5,0 até cerca de 8,0, cerca de 6,5 até cerca de 7,5, e cerca de 6,5 até cerca de 7,0. Em algumas formas de realização, o pH da composição é formulado para não menos do que cerca de 6, incluindo por exemplo não menos do que cerca de qualquer de 6,5, 7 ou 8 (tal como

cerca de 8). A composição também pode ser feita para ser isotónica com o sangue através da adição de um modificador de tonicidade adequado, tal como o glicerol.

Composições e Kits

São aqui proporcionadas composições para utilização no tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro do cólon) compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), em que a composição é utilizada em conjunto com um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionada uma composição para utilização no tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro do cólon) compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), em que a composição é utilizada em conjunto com um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionada uma composição para utilização no tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro do cólon) compreendendo um inibidor de hedgehog, em que o inibidor de hedgehog é utilizado em conjunto com uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), por exemplo uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®). São também aqui proporcionadas composições para utilização no

tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro do cólon) compreendendo (a) nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), e (b) um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionada uma composição para utilização no tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro do cólon), compreendendo (a) nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), e (b) um inibidor de hedgehog.

Em algumas formas de realização, é proporcionada a utilização de uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro do cólon), em que a nanopartícula é usada em conjunto com um inibidor de hedgehog. Em algumas formas de realização, é proporcionada a utilização de um inibidor de hedgehog para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro do cólon), em que o inibidor de hedgehog é utilizado em combinação com uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), por exemplo uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®). São também aqui proporcionadas as utilizações de uma composição

compreendendo 1) nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina) e 2) um inibidor de hedgehog para o fabrico de medicamentos para o tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo cancro do pâncreas ou cancro de cólon).

A invenção também proporciona kits para utilização nos métodos presentes e/ou kits compreendendo uma composição aqui descrita. Os kits da invenção incluem um ou mais recipientes compreendendo composições nanoparticuladas contendo taxano (ou formas de dosagem unitárias e/ou artigos de fabrico) e/ou um agente que inibe a via de sinalização hedgehog e, em algumas formas de realização, compreendendo ainda instruções para utilização de acordo com qualquer dos métodos aqui descritos. O kit pode ainda compreender uma descrição da seleção de um indivíduo adequado ou tratamento. As instruções fornecidas nos kits da invenção são instruções tipicamente escritas num rótulo ou folheto informativo (por exemplo, uma folha de papel incluída no kit), mas instruções legíveis por máquina (por exemplo, instruções carregadas num disco de armazenamento magnético ou ótico) são igualmente aceitáveis.

Em algumas formas de realização, o kit compreende a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um agente que inibe a via de sinalização hedgehog e c) instruções para a administração das nanopartículas e dos inibidores hedgehog simul-

taneamente e/ou sequencialmente, para tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro). Em algumas formas de realização, o taxano é qualquer um de paclitaxel, docetaxel e ortataxel. Em algumas formas de realização, o kit compreende nanopartículas compreendendo a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), b) uma quantidade eficaz de um agente que inibe a via de sinalização hedgehog, e c) instruções para a administração das nanopartículas e dos inibidores hedgehog simultaneamente e/ou sequencialmente, para o tratamento eficaz de uma doença proliferativa (tal como cancro).

Em algumas formas de realização, o kit compreende ainda uma quantidade eficaz de um agente terapêutico adicional, tal como gencitabina. Por exemplo, em algumas formas de realização, o kit compreende a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma proteína transportadora (tal como albumina), b) uma quantidade eficaz de um agente que inibe a via de sinalização hedgehog, c) uma quantidade eficaz de gencitabina, e d) instruções para a administração das nanopartículas, dos inibidores hedgehog e da gencitabina para tratamento de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo, cancro do pâncreas). Em algumas formas de realização, o taxano é qualquer de paclitaxel, docetaxel e ortataxel. Em algumas formas de realização, o kit compreende nanopartículas compreendendo a) uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo paclitaxel e uma albumina (tal como Abraxane®), b) uma quantidade eficaz de um agente que inibe a via de

sinalização hedgehog, c) uma quantidade eficaz de gencitabina, e d) instruções para a administração das nanopartículas, dos inibidores hedgehog e da gencitabina para o tratamento eficaz de uma doença proliferativa (tal como cancro, por exemplo, cancro do pâncreas).

As nanopartículas e os inibidores hedgehog podem estar presentes em recipientes separados ou num único recipiente. Entende-se que o kit pode compreender uma composição distinta ou duas ou mais composições em que uma composição compreende nanopartículas e uma composição compreende um inibidor de hedgehog.

Os kits da invenção estão numa embalagem adequada. As embalagens adequadas incluem, mas sem constituir limitação, frascos, garrafas, jarros, embalagens flexíveis (por exemplo, Mylar selado ou sacos de plástico), e semelhantes. Os kits podem opcionalmente proporcionar componentes adicionais tais como tampões e informação interpretativa.

As instruções relativas à utilização das composições de taxano nanoparticuladas incluem geralmente informação quanto à dosagem, calendário de dosagem e via de administração para o tratamento pretendido. Os recipientes podem ser de doses unitárias, embalagens a granel (por exemplo, embalagens multidoses) ou doses subunitárias. Por exemplo, os kits podem ser, desde que contenham dosagens suficientes do taxano (tal como taxano) conforme aqui reveladas para proporcionar um tratamento eficaz de um indivíduo durante um período prolongado, tal como qualquer de uma

semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses ou mais. Os kits também podem incluir múltiplas doses unitárias do taxano e composições farmacêuticas e instruções para utilização e embaladas em quantidades suficientes para armazenamento e utilização em farmácias, por exemplo, farmácias hospitalares e farmácias de manipulação.

Os especialistas na técnica irão reconhecer que várias formas de realização são possíveis dentro do âmbito, alcance e espírito da presente invenção. A invenção irá agora ser descrita com maior detalhe por referência aos seguintes exemplos não limitantes. Os exemplos seguintes ilustram ainda mais a invenção mas, é claro, não devem ser interpretados de modo algum como limitantes do seu âmbito e alcance.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Tratamento de cancro do pâncreas com Abraxane® e um inibidor da via hedgehog

Este exemplo descreve o tratamento de cancro do pâncreas utilizando Abraxane em combinação com um inibidor da via de hedgehog (composto X) e opcionalmente com gencitabina, é testado em ratinhos KPC (para ratinhos KPC, ver S. R. Hingorani *et al.*, *Cancer Cell*, **7** (2005) 469). Ratinhos KPC expressam condicionalmente Kras mutante endógeno e alelos da p53 em células pancreáticas e desenvolvem tumores pancreáticos cujas características fisiopatológicas e mole-

culares se assemelham às do adenocarcinoma ductal pancreático humano (PDA).

O inibidor da via hedgehog (composto X) é dissolvido numa solução aquosa a 5% de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD) até uma concentração de 5 mg/mL, com ultrassons e agitação em vórtex e, em seguida esterilização por filtração. A solução é guardada a 4 °C durante até uma semana. O composto X é administrado diariamente por sondagem oral na dose indicada. Gencitabina em pó é ressuspensa em solução salina normal estéril a 5 mg/mL. A gencitabina é administrada por injeção intraperitoneal duas vezes por semana na dose indicada. Abraxane® é preparado na forma duma suspensão a 5 mg/mL e administrado por via intravenosa na dose indicada.

Os ratinhos são divididos em cinco grupos de tratamento, como se segue: 1) Veículo; 2) Abr-Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg uma vez em cada quatro dias, 10-30 mg/kg por dia, ou 30 mg/kg uma vez cada três semanas); 3) X/gem - 40 mg/kg de composto X + 100 mg/kg de gencitabina; 4) X/Abr - 40 mg/kg de composto X + Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg uma vez em cada quatro dias, 10-30 mg/kg por dia, ou 30 mg/kg uma vez em cada três semanas); 5) X/Abr/gem - 40 mg/kg de composto X + 100 mg/kg de gencitabina + Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg uma vez em cada quatro dias, 10-30 mg/kg por dia, ou 30 mg/kg uma vez em cada três semanas).

Os efeitos sobre a histopatologia tumoral e a perfusão é investigada após 8 a 12 dias de tratamento por ultrassons de alta resolução, de ultrassons de contraste, IRM e ressonância magnética nuclear de ¹⁹flúor. Além disso, as amostras de tecidos são colhidas em vários instantes, fragmentadas por congelação em azoto líquido, e armazenadas a -80 °C. As amostras de tecido são analisadas por LC/MS, imunofluorescência, análise de proliferação de fosfo-histona H3 (PH3), e análise de apoptose de caspase 3 (CC3). A densidade vascular média e a distância vascular-tumor de amostras de tecidos são medidas. Um estudo de sobrevivência também é realizado, ao longo do qual o crescimento do tumor e o volume do tumor são medidos por ultrassons duas vezes por semana até que os critérios do objetivo final/finalização sejam satisfeitos. Os critérios do objetivo final incluem o desenvolvimento de ascite abdominal, caquexia grave, perda de peso significativa excedendo em 20% o peso inicial, ou fraqueza extrema ou inatividade.

EXEMPLO 2

Tratamento do cancro do pâncreas com Abraxane® e gencitabina

Tumores pancreáticos humanos resistentes a gencitabina cirurgicamente ressecados são xenoenxertados em ratinhos nus, gerando assim uma plataforma *in vivo* para avaliar a histologia e os níveis de fármacos que se assemelham estreitamente à biologia do cancro do pâncreas humano.

A gencitabina em pó é ressuspensa em solução

salina normal estéril a 5 mg/mL. A gencitabina é administrada por injeção intraperitoneal duas vezes por semana na dose indicada. O Abraxane® é preparado na forma de uma suspensão a 5 mg/mL e administrado na dose indicada.

Os ratinhos são divididos em quatro grupos de tratamento, como se segue: 1) Veículo - NaCl 20 µL/g 0,85% + 8 µL/g de HPBCD 5%; 2) gem - 100 mg/kg de gencitabina + 8 µL/g de HPBCD 5%; 3) Abr - Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg uma vez em cada quatro dias, 10-30 mg/kg por dia, ou 30 mg/kg uma vez cada três semanas) + NaCl 20 µL/g 0,85%; 4) Abr/gem - 100 mg/kg de gencitabina + Abraxane (10-200 mg/kg semanalmente, 10-180 mg/kg uma vez em cada quatro dias, 10-30 mg/kg por dia, ou 30 mg/kg uma vez de três em três semanas).

Os efeitos sobre a histopatologia tumoral e a perfusão são investigados após 8 a 12 dias de tratamento por ultrassons de alta resolução, ultrassons de contraste, IRM, e ressonância magnética nuclear de ¹⁹flúor. Além disso, as amostras de tecidos são recolhidas e analisadas por LC/MS para determinar os níveis de Abraxane® e/ou gencitabina nos tumores.

O Abraxane® penetra no tumor, causando o colapso do estroma e um aumento de CD31 + vasculatura, aumentando assim a densidade de microvasos no tumor. Além disso, o Abraxane® e a gencitabina exibem sinergia, em que o tratamento de Abraxane® aumenta a concentração de gencitabina no

tumor, permitindo assim um tratamento mais eficaz por gencitabina em tumores de outro modo resistentes a gencitabina.

EXEMPLO 3

Tratamento de modelos de xenoinxerto pancreático com a combinação de IPI-926 e Abraxane®

IPI-926 é um inibidor potente e seletivo da smoothed ("Smo"). Os efeitos da combinação de IPI-926 com Abraxane® (também aqui descrito como "nab-paclitaxel") foram estudados em modelos de xenoinxerto de cancro do pâncreas.

As capacidades de IPI-926 para regular expressões de Gli1 foram examinadas em modelos de xenoinxerto de cancro do pâncreas de L3.6pl e ASPC-1. Linhas de células do pâncreas humano L3.6pl e ASPC-1 foram implantadas subcutaneamente em ratinhos. IPI-926 foi administrado oralmente a 40 mg/kg e os tumores foram recolhidos 24 horas mais tarde. A análise Q-RT-PCR mostrou a inibição da expressão de Gli1 mRNA de murino com o tratamento de IPI-926 ($p < 0,005$, teste t de Student). Ver Figura 1. A expressão do ligando Hh humano foi detetada e os níveis de Gli1 mRNA humano não foram modulados com o tratamento (dados não mostrados). Os dados mostram que a sinalização hedgehog (Hh) pode ocorrer de um modo parácrino em modelos de xenoinxerto do pâncreas, onde as células tumorais humanas fornecem ligando hedgehog e ativam Gli1 murino nas células estromáticas. O tratamento com IPI-926 inibiu a expressão de Gli1 de murino nas células do estroma.

Os efeitos de IPI-926 na perfusão do tumor foram examinados no modelo de xenoenxerto de cancro do pâncreas L3.6pl. A linha celular de tumor L3.6pl foi injetada por via subcutânea e o tratamento com IPI-926 foi iniciado. IPI-926 ou veículo foi administrado oralmente a 40 mg/kg durante sete dias consecutivos. Os ratinhos foram submetidos a análise de imagem de ultrassons usando realce de contraste de perfusão (microbolhas) durante o procedimento de imagiologia. Os animais tratados com IPI-926 com imagens via ultrassons mostraram mais agente de contraste nos tumores do que os animais tratados com veículo. O tempo para atingir o pico de contraste foi medida e houve uma diminuição nos animais tratados com IPI-926 em comparação com os animais tratados com veículo. A tabela abaixo mostra o tempo até aos resultados de pico com o tratamento de veículo ou IPI-926.

Ratinho nº	Tratamento	*Tempo até Pico(s)
C1M1	Controlo	16
C1M2	Controlo	13
C1M3	Controlo	8
C1M4	Controlo	7
C2M1	IPI-926	3
C2M2	IPI-926	4
C2M3	IPI-926	6
C2M4	IPI-926	6

Em média, o tempo de pico para os níveis de agente de contraste diminuiu desde 11,0 segundos até 4,75 segundos no veículo contra animais tratados com IPI-926, respectivamente, ($p=0,0321$). Os dados mostram por conseguinte que a inibição da via hedgehog no estroma do tumor com IPI-926 resultou em aumento da perfusão do tumor no modelo de xenoenxerto de cancro do pâncreas L3.6pl subcutâneo.

Foram examinados os efeitos de IPI-926 em combinação com Abraxane® no crescimento tumoral no modelo de xenoenxerto pancreático L3.6pl. A linha de células de pâncreas humano L3.6pl foi implantada subcutaneamente em ratinhos e o tratamento foi iniciado no Dia 10 após o implante. IPI-926 foi administrado oralmente na dose de 40 mg/kg dia sim dia não ("QOD") e Abraxane® foi administrado i.v. a 20 mg/kg uma vez por semana (QW1). No dia 26, em comparação com o controlo de veículo, o grupo de Abraxane® sozinho mostrou inibição do crescimento do tumor de 61%, enquanto a combinação de IPI-926 e Abraxane® resultou numa inibição do crescimento do tumor de 83% ($p=0,0048$). Ver Figura 2A. Os ratinhos permaneceram em tratamento e tempo até se alcançarem registos de 1000 mm³. Logo que os tumores atingiram 1000 mm³, os ratinhos foram retirados do estudo. A Figura 2B mostra a percentagem de ratinhos restantes no estudo como uma função dos dias após o implante. Conforme mostrado na Figura 2B, o grupo de tratamento de combinação mostrou um aumento na % média de ratinhos no estudo (dia

54), *versus* Abraxane® sozinho (dia 35) ($p < 0,001$), enquanto IPI-926 não teve qualquer efeito como agente único. Os dados demonstram assim que o tratamento com IPI-926 em combinação com Abraxane® resultou no aumento da inibição do crescimento do tumor, e os efeitos dos dois fármacos são sinérgicos.

Os efeitos de IPI-926 sobre o nível de paclitaxel nos tumores L3.6pl e os efeitos sobre o ciclo celular foram também estudados. No dia 27, 24 horas após a última dose de IPI-926 e Abraxane®, os tumores foram recolhidos para análise farmacocinética e imunocoloração de histona H3 fosforilada ("PH3"). Conforme mostrado na Figura 3A, o tratamento de combinação de IPI-926 e Abraxane® resultou em níveis de paclitaxel 28% mais elevados em tumores em comparação com os tumores tratados com Abraxane® sozinho ($p < 0,001$). A análise da secção inteira quantitativa de PH3 revelou um aumento de 33% de células tumorais acumulando-se na fase G₂/M no grupo de tratamento da combinação *versus* grupo de Abraxane® sozinho ($p = 0,0014$). Ver as Figuras 3B e 3C. Portanto, a combinação de IPI-926 e Abraxane® aumentou os níveis de paclitaxel tumoral e aumentou a acumulação da célula tumoral G₂/M tardia. Estes dados, juntamente com os dados sobre o aumento da perfusão do tumor por IPI-926 mostram que o IPI-926 melhorou a entrega de fármaco ao tumor num modelo de tumor pancreático subcutâneo.

Os efeitos da combinação de IPI-926 e Abraxane®

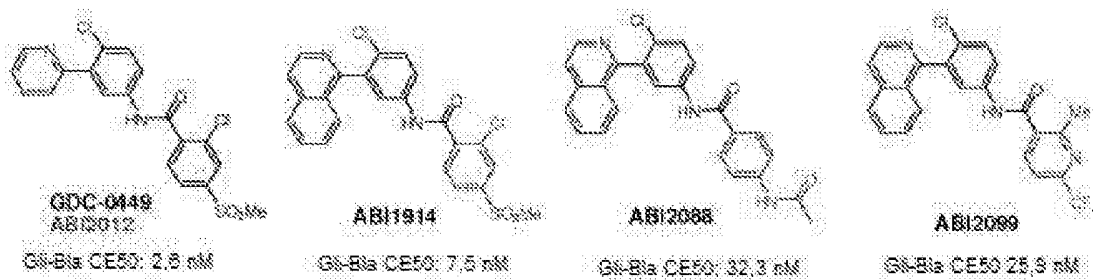
também foram estudados no modelo de tumor pancreático humano ASPC-1. A linha de células de pâncreas humano ASPC-1 foi implantada subcutaneamente e o tratamento foi iniciado no dia 20 após o implante. O IPI-926 foi administrado oralmente a 40 mg/kg QOD e o Abraxane® foi doseado i.v. a 20 mg/kg QW1. A dose i.v. final de Abraxane® foi administrada no dia 34 e a dose final de IPI-926 foi administrada no dia 41. O recrescimento foi monitorizado após o tratamento ter siso parado. A Figura 4 mostra que a combinação de IPI-926 e Abraxane® resultou no aumento da inibição do crescimento do tumor e retardou o recrescimento do tumor em ratinhos portadores de tumor ASPC-1. No dia 41, em comparação com o controlo do veículo, não só o IPI-926 mas também o Abraxane® mostraram atividade de agente único resultando em 38% e 34% de inibição do crescimento de tumor, respetivamente. A combinação de IPI-926 e Abraxane® resultou numa inibição do crescimento tumoral de 77% ($p=0,0048$). Ver a Figura 4.

EXEMPLO 4

Tratamento do cancro do cólon com a combinação de Abraxane® e vários inibidores hedgehog

As estruturas de vários inibidores Hedgehog ("Hh"), nomeadamente, GDC-0449 (também conhecido como ABI2012), ABI1914, ABI2088 e ABI2099 são mostrados a seguir. Os efeitos de ABI2012, ABI1914, ABI2088 e ABI2099 num ensaio à base de células Gli-Bla foram estudados e os

valores CE50 (ou EC50) são apresentados abaixo. CE50 é um índice para a resposta.



As atividades de vários inibidores hedgehog (ABI2012, ABI1914, ABI2008 e ABI1915) sobre a inibição da cinase foram estudadas. A tabela abaixo mostra a % de inibição de cinase quando as células foram tratadas com 1 μ M de cada composto. Nenhum dos compostos testados mostrou uma inibição de cinase significativa. Os inibidores hedgehog por conseguinte não inibem a atividade duma cinase. Os compostos eram estáveis em microsomas.

	ABI1914	ABI1915	ABI2008	ABI2012
Abi(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), activate	-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

Foram estudados os efeitos de cada um dos ABI2012, ABI1914, ABI2088 e ABI2099 sobre o crescimento de tumor no modelo de xenoenxerto do adenocarcinoma do cólon humano HT29. Os ratos foram implantados com células HT29 e ABI2012, ABI1914, ABI2088 e ABI209 foram administrados por via intraperitoneal ("i.p.") aos ratinhos em duas dosagens: 75 mg/kg qdx12 e 100 mg/kg qdx12. Conforme mostrado nas Figuras 5A e 5C, nenhum dos ABI2012, ABI1914, ABI2088 e ABI2099 como agente único mostrou efeitos significativos de inibição de tumor no modelo de xenoenxerto HT29. As massas corporais dos ratinhos com xenoenxerto de HT29 tratados com ABI2012, ABI1914, ABI2088 ou ABI2099 foram monitorizadas, conforme mostrado nas Figuras 5B e 5D.

Os efeitos da combinação de vários inibidores da via hedgehog (ABI2012, ABI1914, ABI2088 ou ABI2099) e Abraxane® foram estudados no modelo de xenoenxerto HT29. Cada um dos ABI2012, ABI1914, ABI2088 e ABI2099 foi administrado a 75 mg/kg qdx12 i.p., o Abraxane® foi administrado a 10 mg/kg q4dx3 i.v. Os volumes dos tumores foram medidos conforme mostrado na Figura 6A, cada um dos compostos testados mostrou a inibição no crescimento de tumor em combinação com Abraxane®. Ambos ABI2088 e ABI2099 aumentaram significativamente a atividade antitumoral do Abraxane®. Ver Figura 6A. ABI2088 apresentou cerca de 100% de inibição do crescimento do tumor ("TGI") em combinação

com Abraxane® no modelo de xenoenxerto HT29 no dia 22. As massas corporais dos ratinhos com xenoenxerto de HT29 tratados com cada um dos ABI2012, ABI1914, ABI2088 e ABI2099 em combinação com Abraxane® foram monitorizadas, conforme mostrado na Figura 6B.

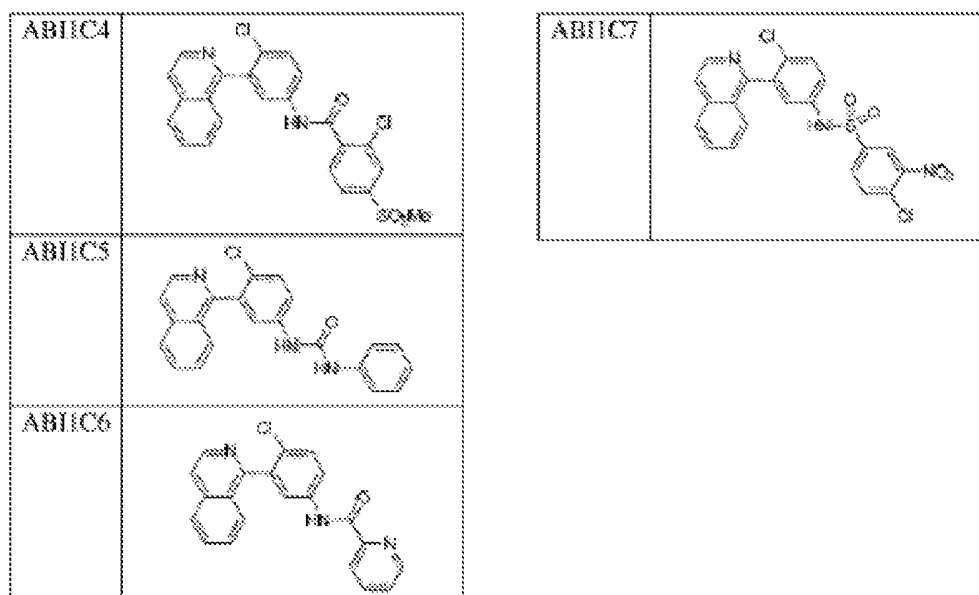
O metabolismo do fármaco e a farmacocinética de ABI2012 (GDC-0449) e ABI2088 foram estudados, conforme mostrado na tabela abaixo.

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

EXEMPLO 5

Tratamento de cancro de cólon com a combinação de Abraxane® e vários inibidores hedgehog

As estruturas de vários inibidores hedgehog ("Hh"), nomeadamente, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 e ABI1C7 são mostradas abaixo. Os efeitos destes compostos num ensaio à base de células Gli-Bla são estudados.



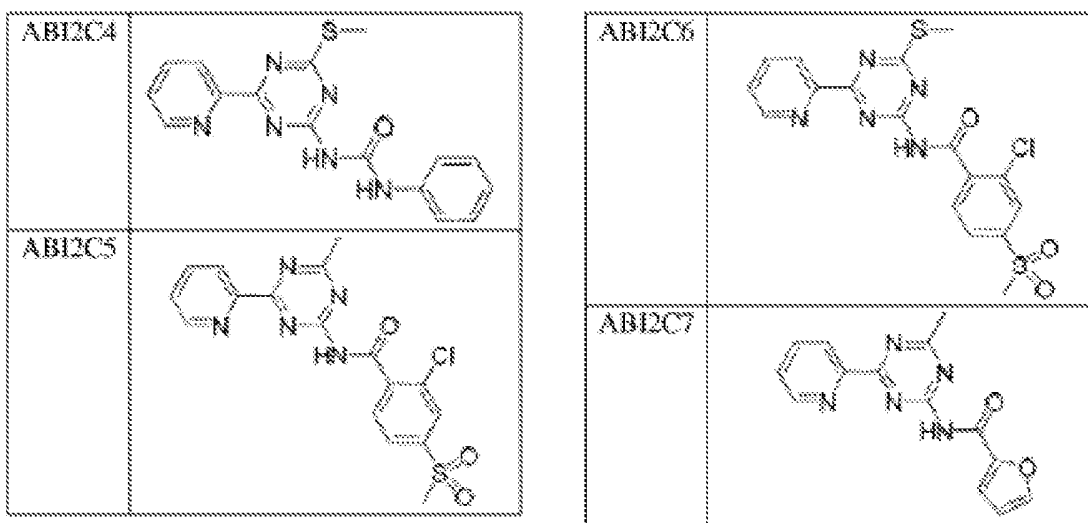
São estudadas as atividades dos compostos ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 e ABI1C7 sobre a inibição da cinase. Os efeitos de cada composto sobre o crescimento do tumor são estudados no modelo de xenoinxerto do adenocarcinoma HT29 do cólon humano. Os ratinhos são sujeitos a implantes de células HT29 e ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 e ABI1C7 são administrados por via intraperitoneal ("i.p.") aos ratinhos em duas dosagens: 75 mg/kg qd_{x12} e 100 mg/kg qd_{x12}, quer como

um agentes únicos quer em combinação com Abraxane® administrado a 10 mg/kg q4dx3, i.v. Os volumes de tumor são medidos.

EXEMPLO 6

Tratamento de cancro do cólon com a combinação de Abraxane® e vários inibidores hedgehog

As estruturas de vários inibidores hedgehog ("Hh"), nomeadamente, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 e ABI1C7 são mostradas abaixo. Os efeitos destes compostos num ensaio à base de células Gli-Bla são estudados.



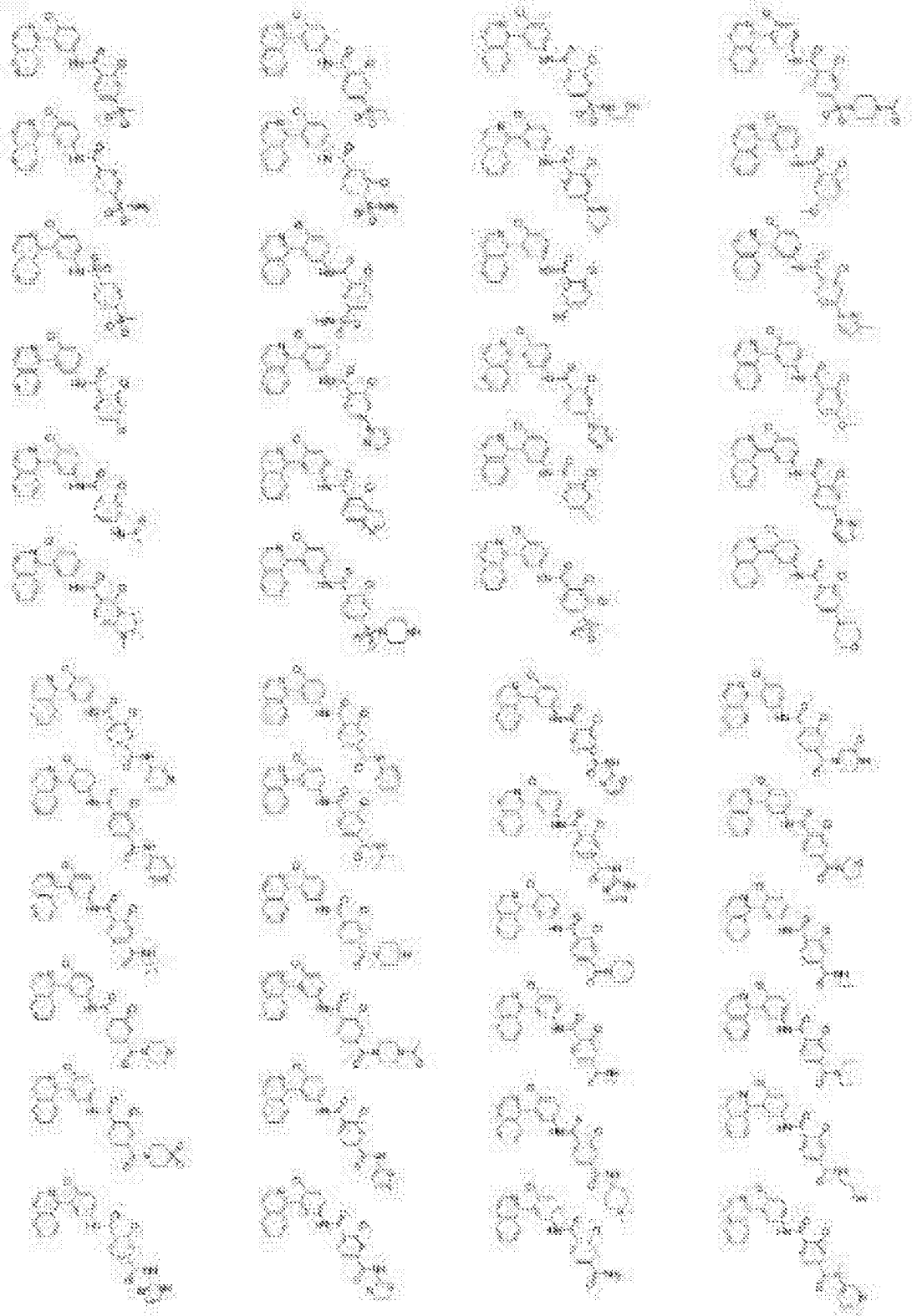
São estudadas as atividades dos compostos ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6 e ABI2C7 sobre a inibição da cinase. Os efeitos de cada composto sobre o crescimento do tumor são estudados no modelo de xenoinxerto do adenocarcinoma HT29 do cólon humano. Os ratinhos são sujeitos a implantes de células HT29 e ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6 e ABI2C7 são adminis-

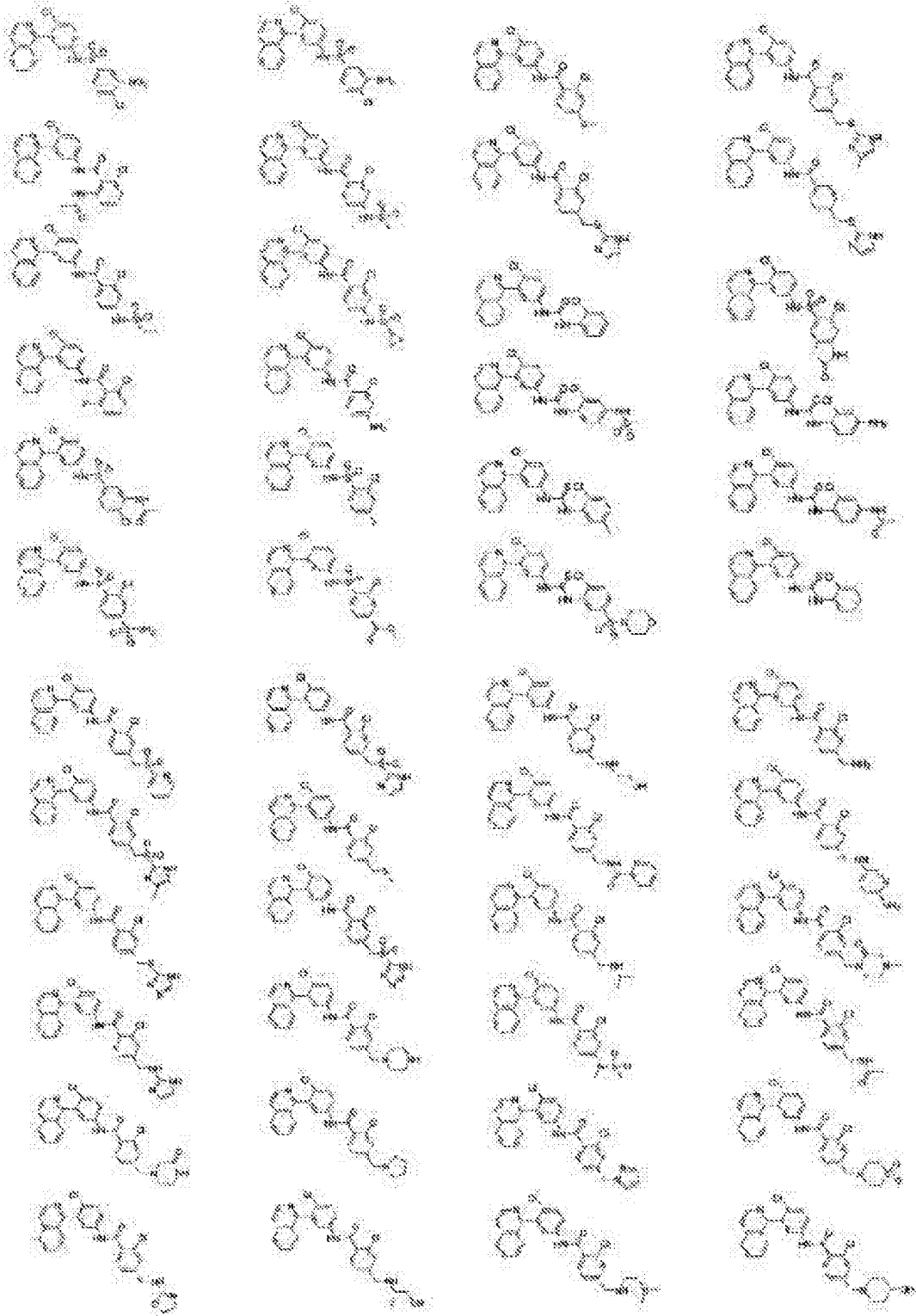
trados por via intraperitoneal ("i.p.") aos ratinhos em duas dosagens: 75 mg/kg qdx12 e 100 mg/kg qdx12, quer como um agentes únicos quer em combinação com Abraxane® administrado a 10 mg/kg q4dx3, i.v. Os volumes de tumor são medidos.

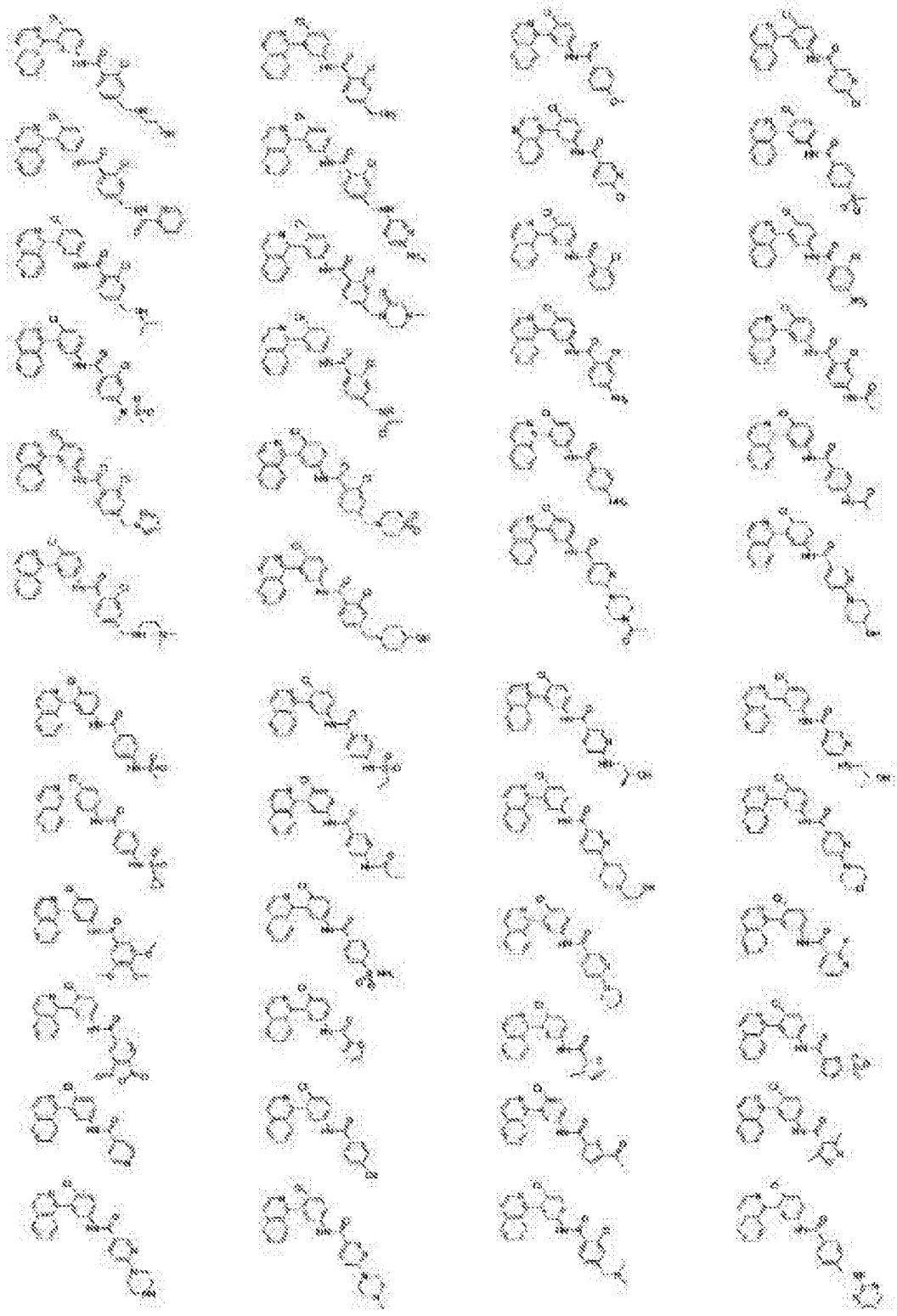
Embora a invenção precedente tenha sido descrita em algum detalhe por meio de ilustrações e exemplos para fins de clareza de compreensão, é evidente para os peritos na técnica que certas alterações e modificações menores serão praticadas. Por conseguinte, a descrição e exemplos não devem ser interpretados como limitando o âmbito da invenção.

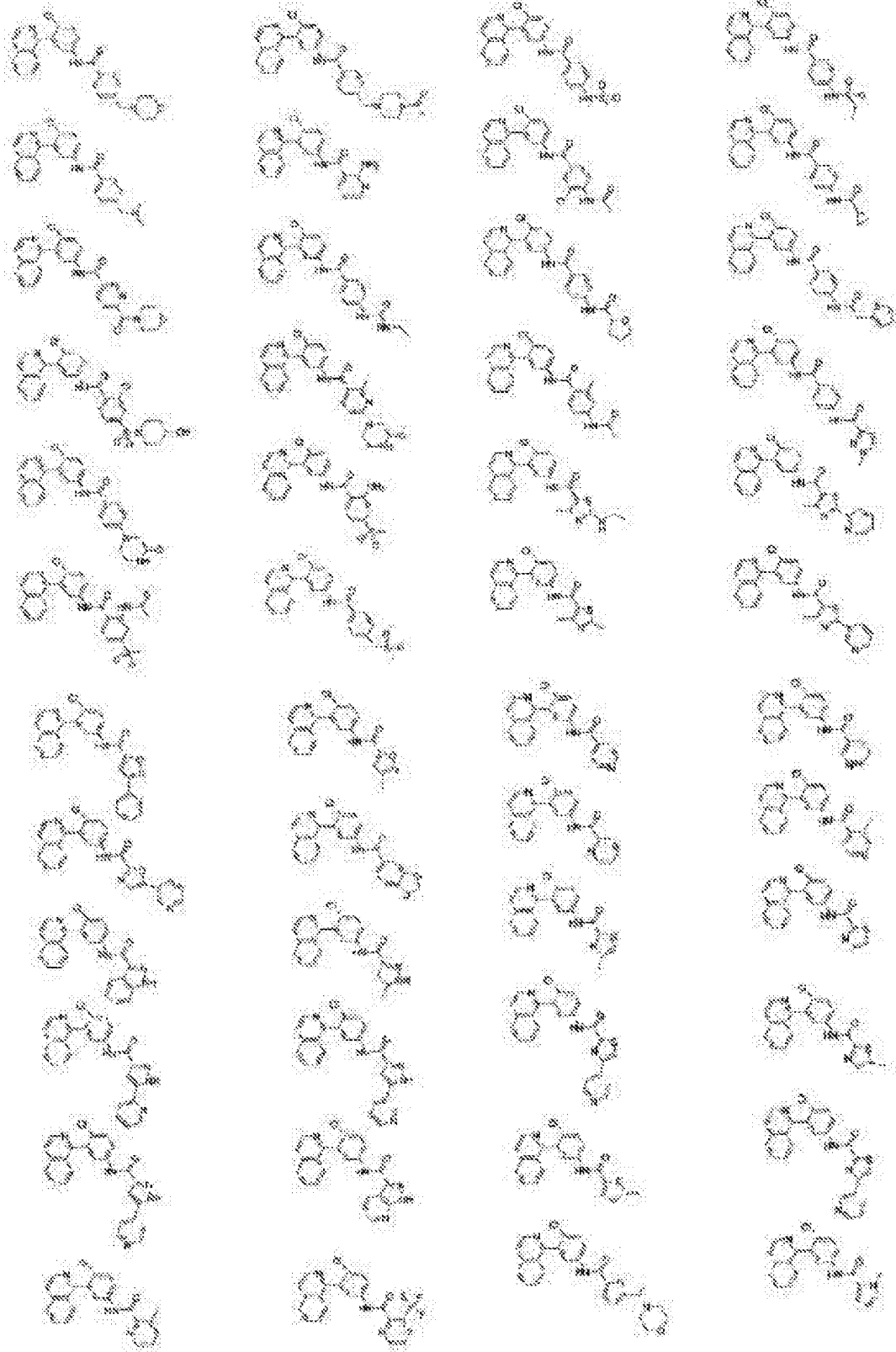
Todas as referências, incluindo as publicações, pedidos de patente e patentes, aqui citadas são aqui incorporadas por referência na mesma extensão como se cada referência fosse individual e especificamente indicada para ser incorporada por referência e fosse neste documento apresentada na sua totalidade.

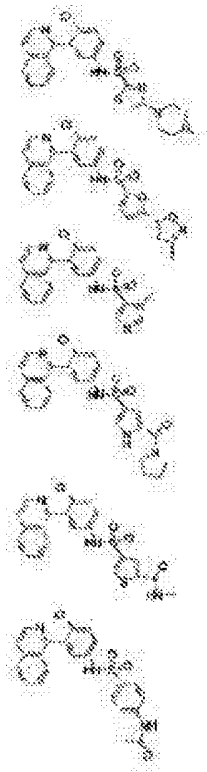
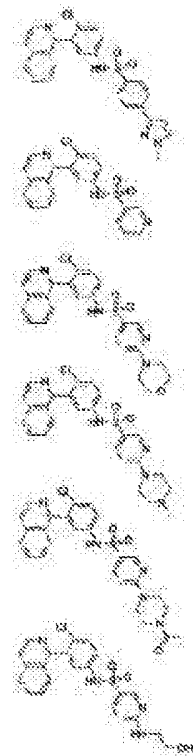
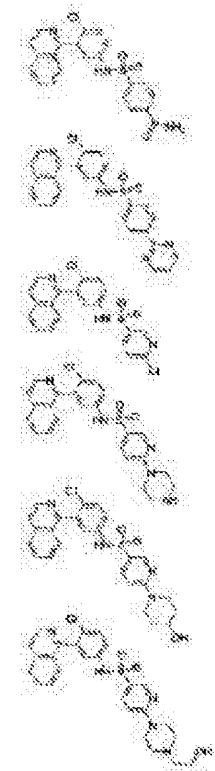
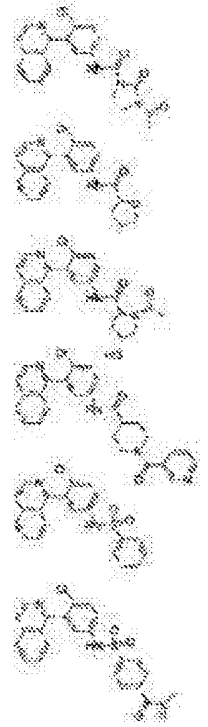
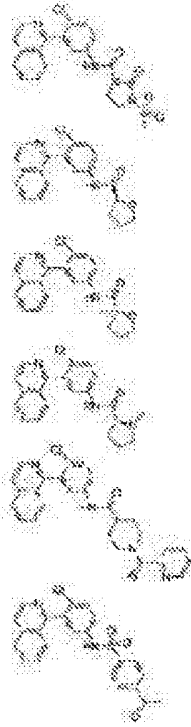
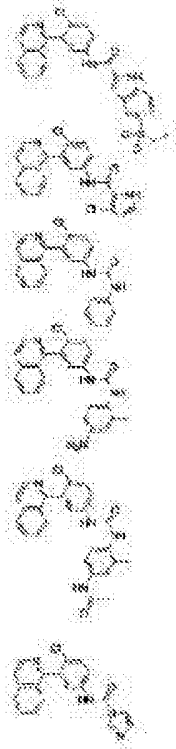
Tabela 4

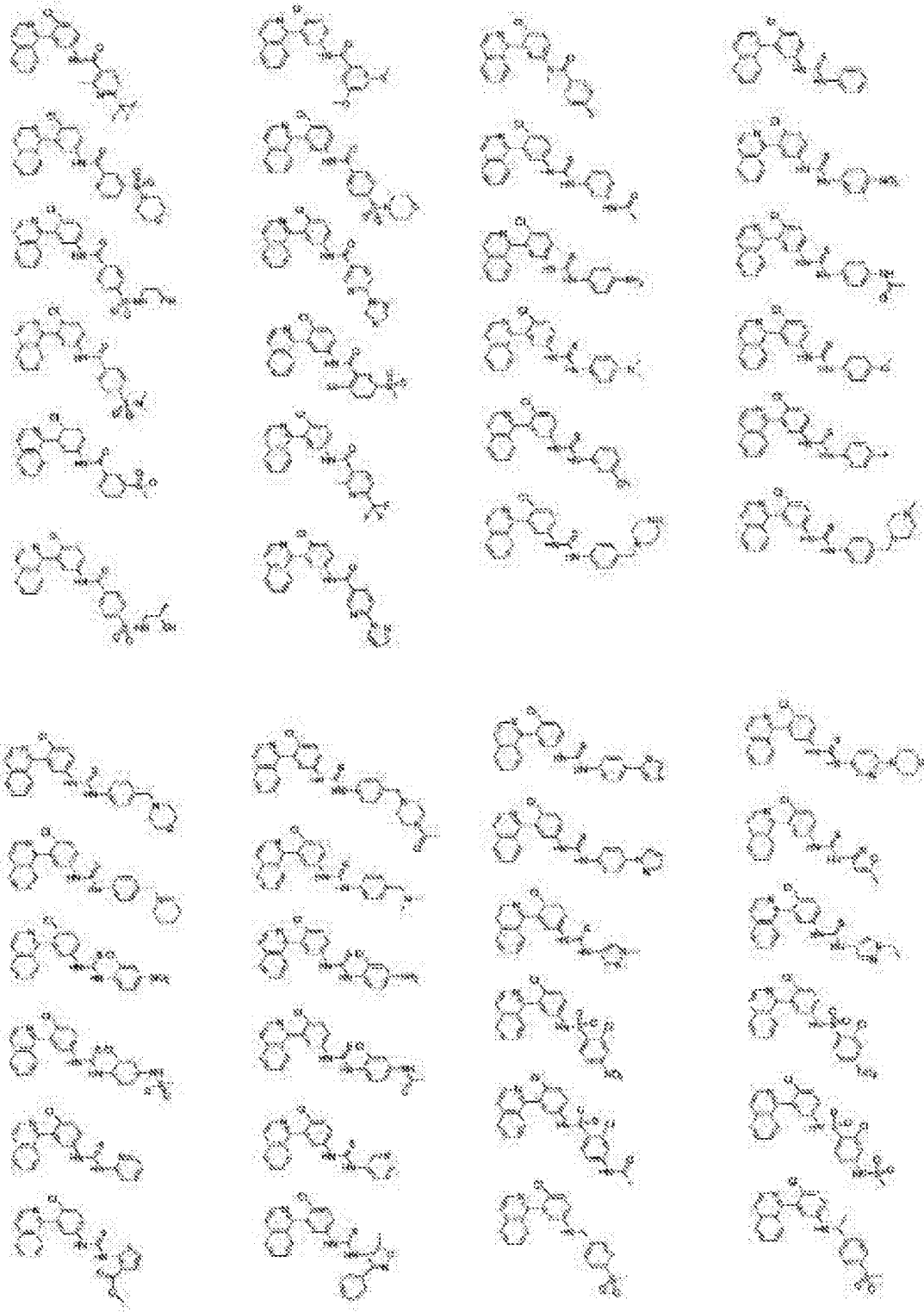


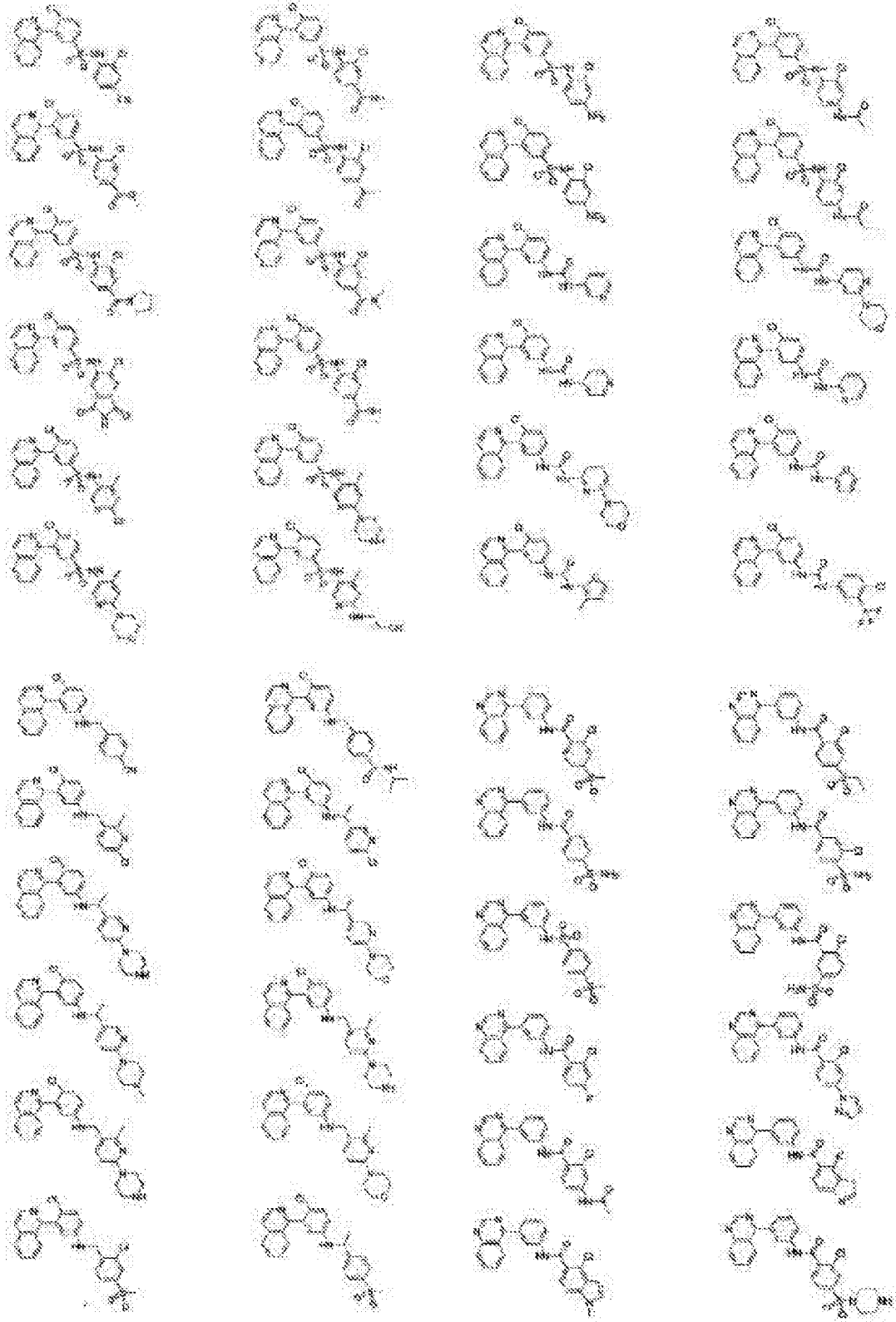


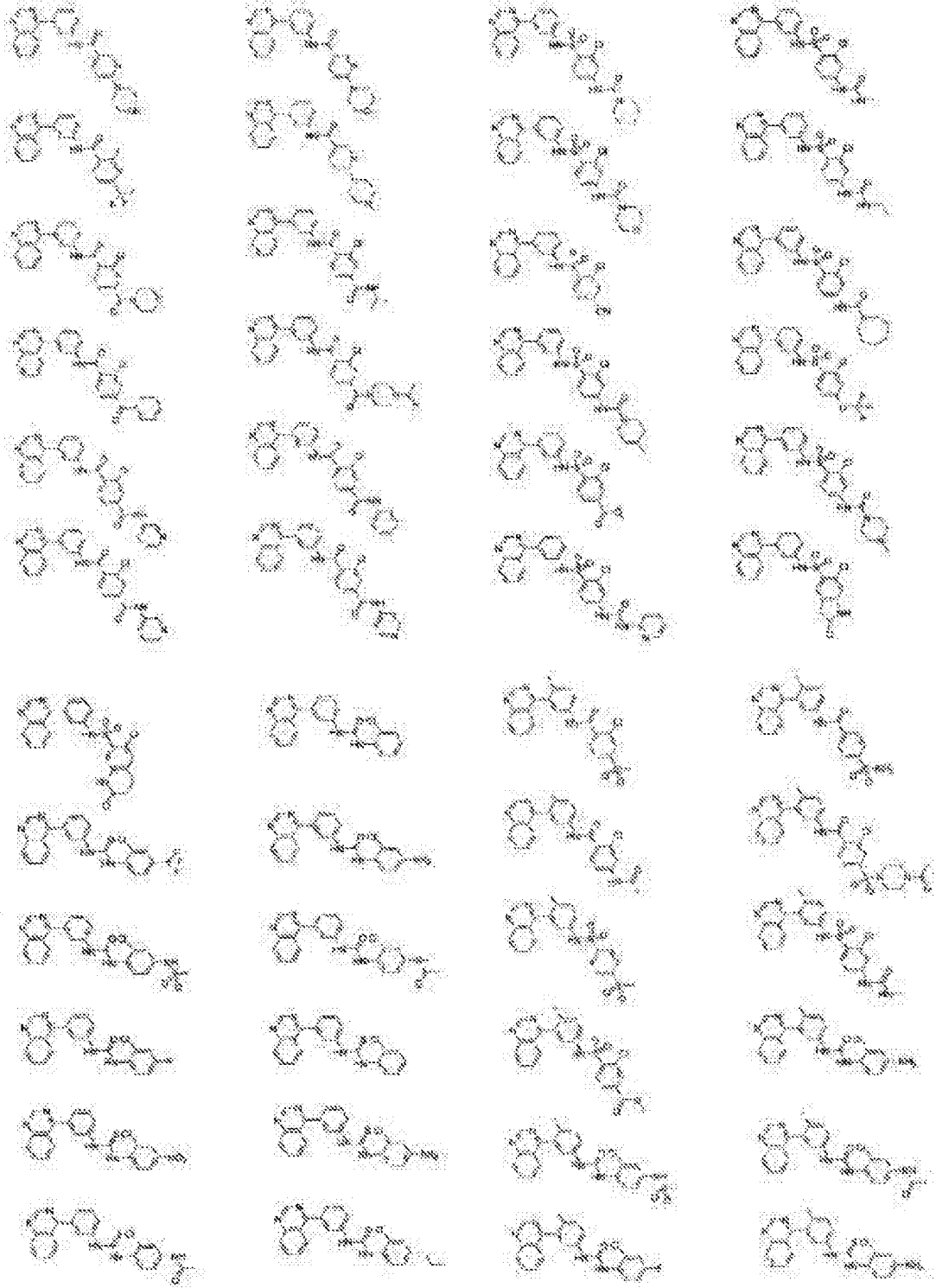












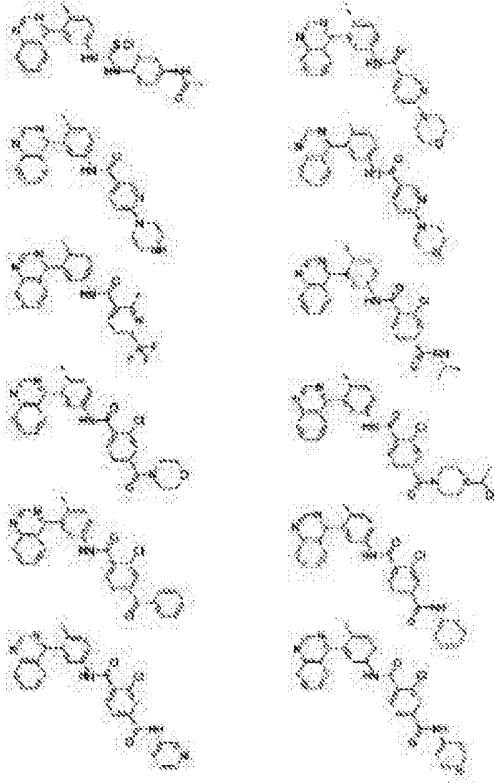

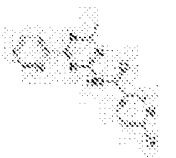



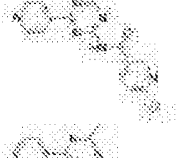






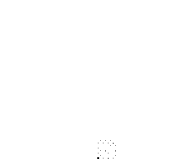





















Tabela 5

1		2		3		4	
5		6		7		8	
9		10		11		12	
13		14		15		16	
17		18		19		20	
21		22		23		24	
25		26		27		28	
29		30		31		32	

18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

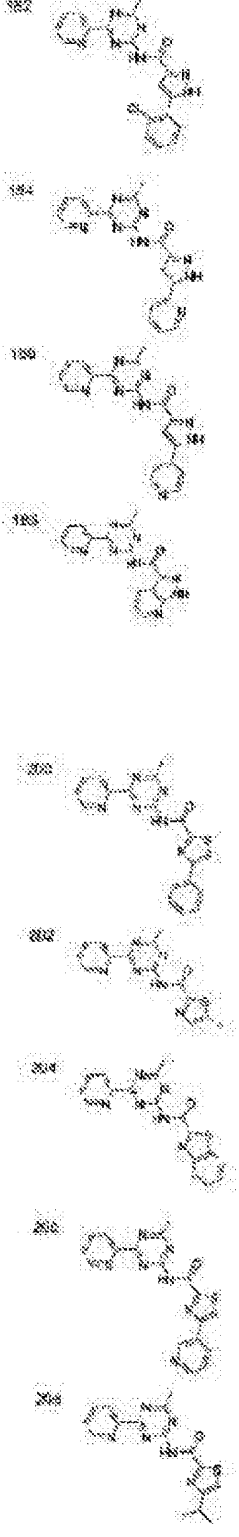
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76

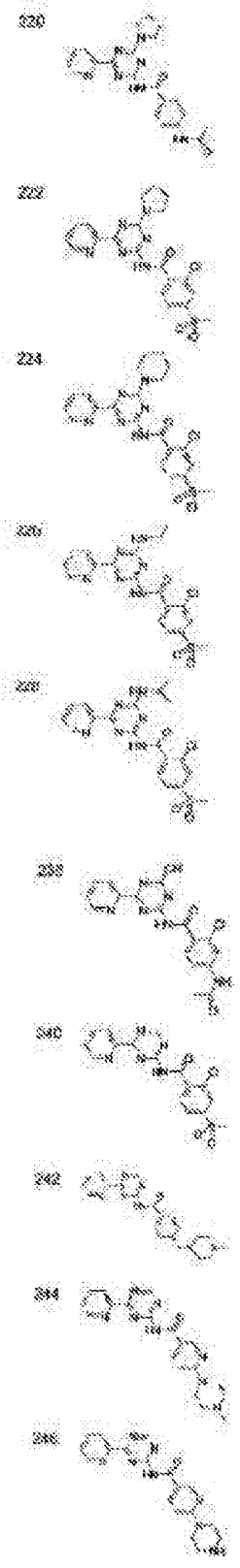
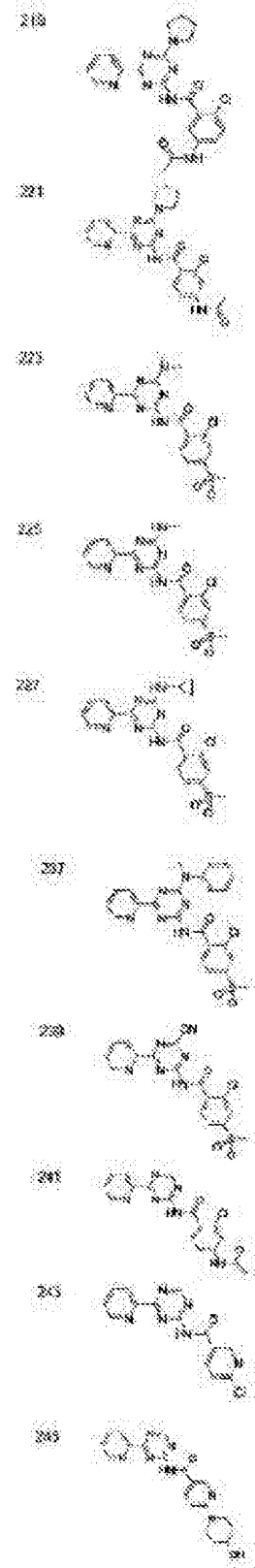
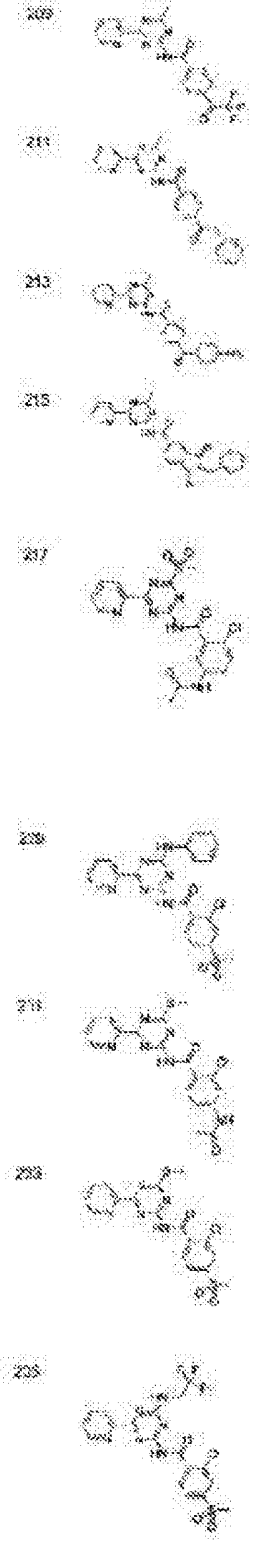
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126

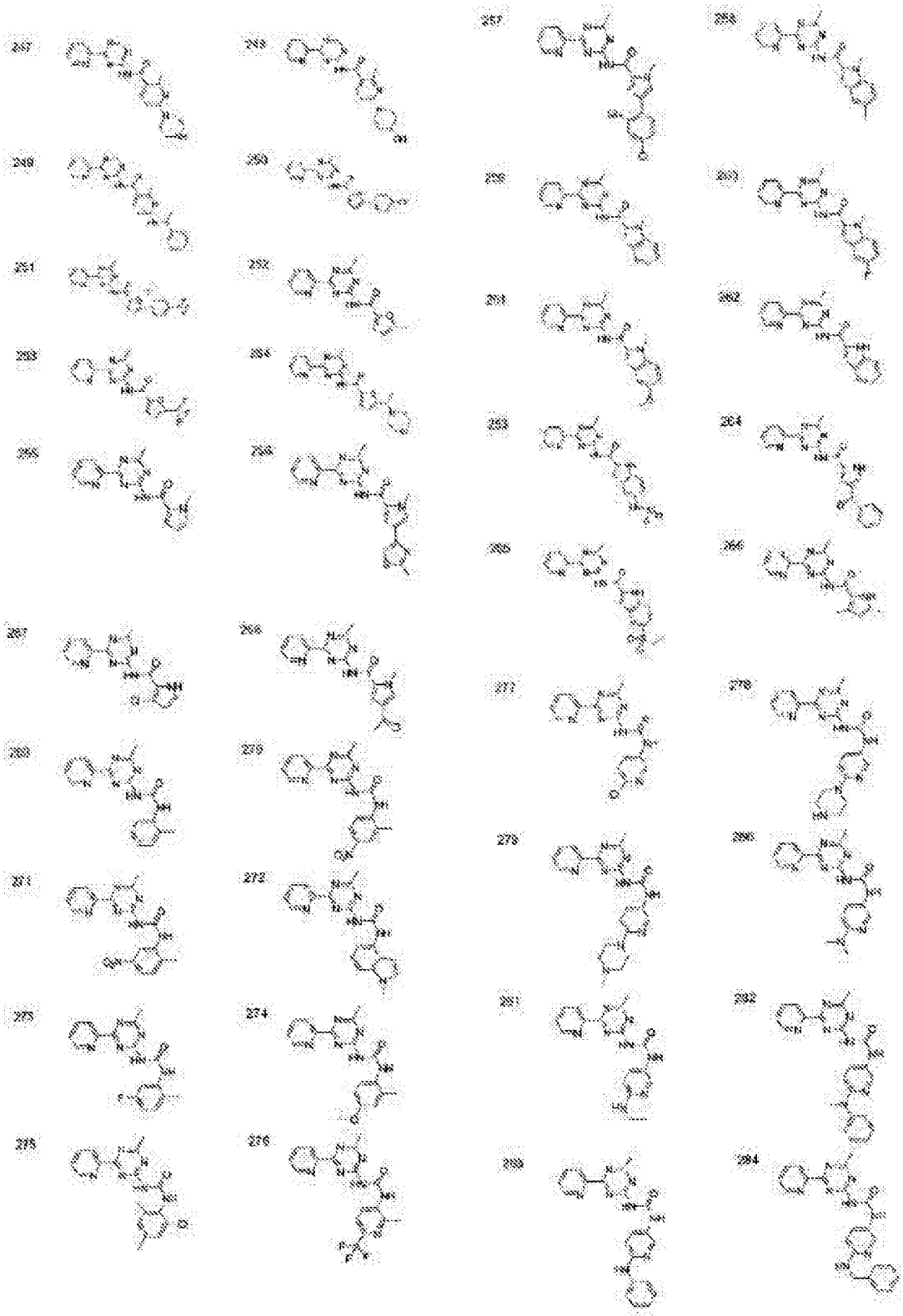
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148

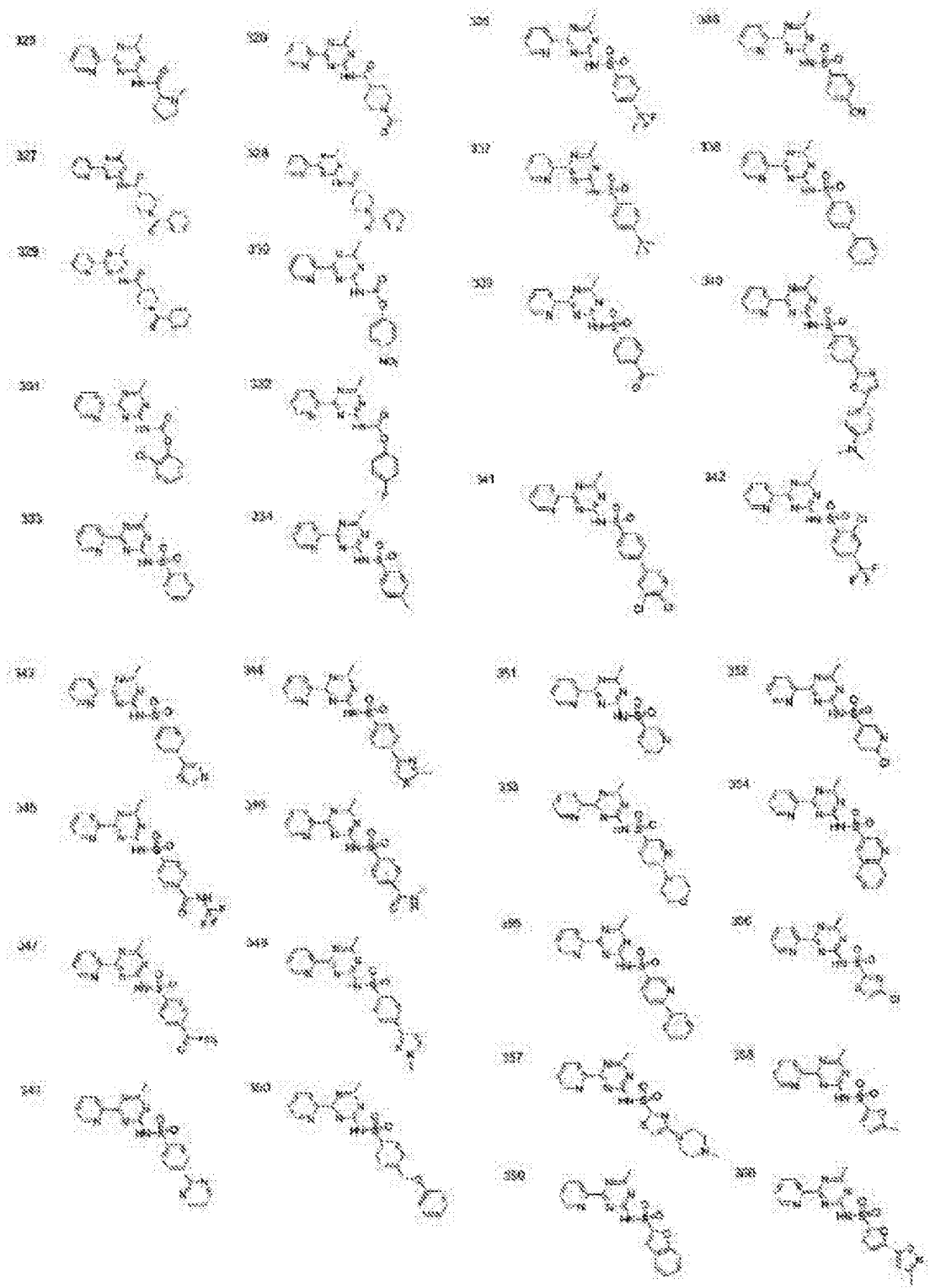
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170

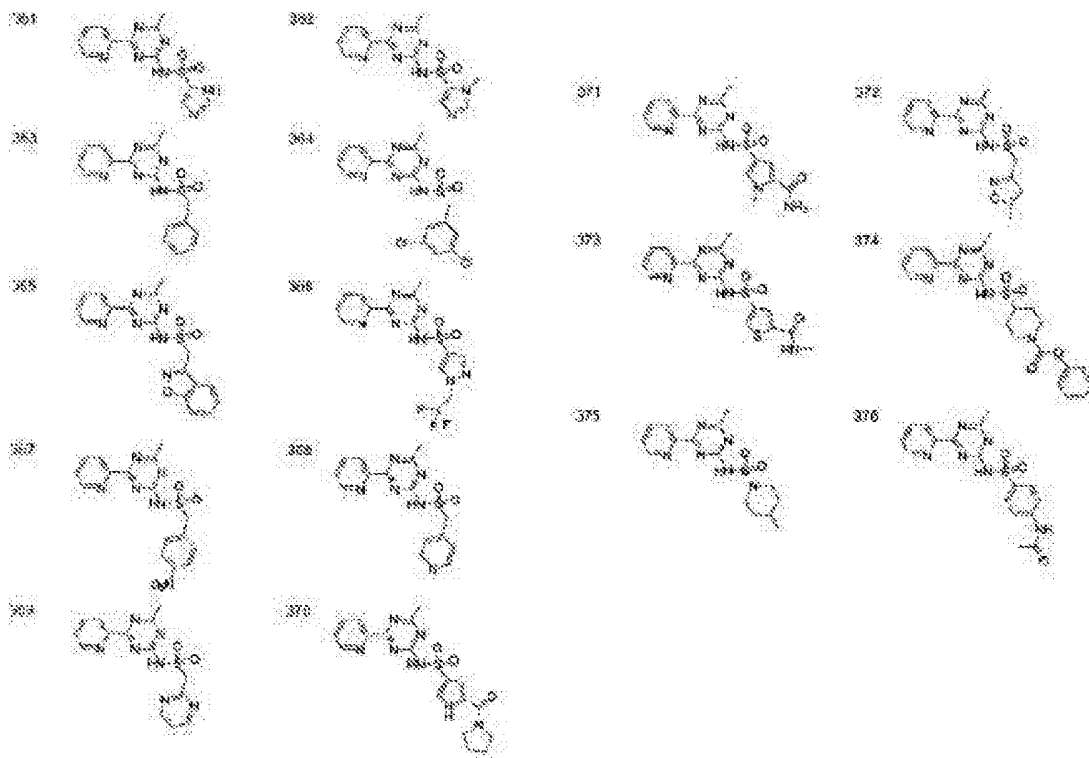
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192











Lisboa, 7 de junho de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma albumina para utilização num método de tratamento de um cancro num indivíduo, em que o método compreende ainda a administração de um inibidor de hedgehog.

2. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o referido inibidor de hedgehog inibe a atividade de smoothed.

3. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido inibidor de hedgehog é uma ciclopamina ou seu derivado.

4. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o referido inibidor de hedgehog é selecionado a partir do grupo constituído por GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 e LDE225.

5. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, compreendendo ainda a administração de uma quantidade eficaz de gencitabina.

6. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que o cancro é selecionado a partir do grupo constituído por carcinoma

basocelular, meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiplo, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda, cancro do pâncreas, cancro do pulmão (cancro de pulmão de pequenas células e cancro do pulmão de não pequenas células), cancro do esófago, cancro do estômago, cancro das vias biliares, cancro da próstata, cancro do fígado, cancro hepatocelular, cancro gastrointestinal, cancro gástrico, cancro do ovário e cancro de bexiga.

7. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, em que o método compreende simultaneamente a administração da composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma albumina e o inibidor de hedgehog.

8. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, em que o método compreende sequencialmente a administração da composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma albumina e o inibidor de hedgehog.

9. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que o taxano é paclitaxel ou docetaxel.

10. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, em que o diâmetro médio das nanopartículas não é maior do que cerca de 200 nm.

11. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, em que a razão ponderal da albumina pelo taxano nas nanopartículas é menor do que cerca de 1:1 a 9:1.

12. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, em que a composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma albumina é substancialmente livre de Cremophor.

13. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, em que o indivíduo é um ser humano.

14. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, em que o inibidor de hedgehog é administrado por via oral.

15. A composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, em que o inibidor de hedgehog é administrado antes da administração da composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma albumina ou após a administração da composição compreendendo nanopartículas compreendendo um taxano e uma albumina.

Lisboa, 7 de junho de 2016

Figura 1

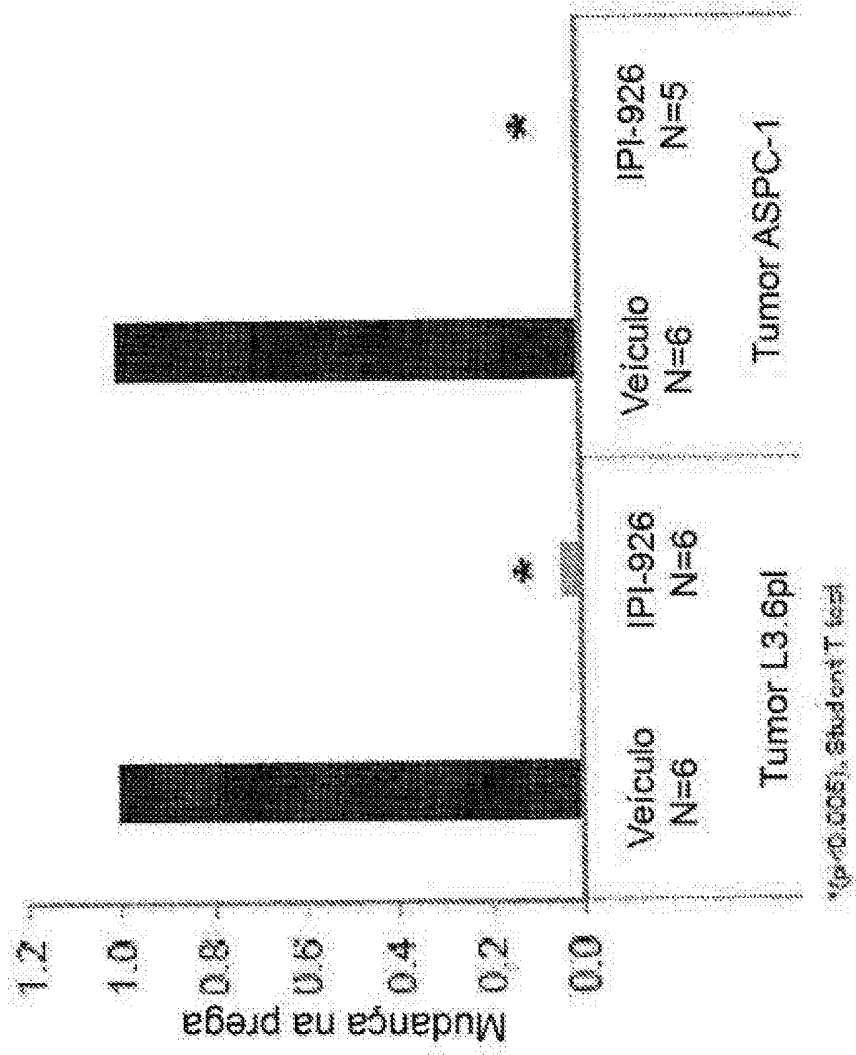
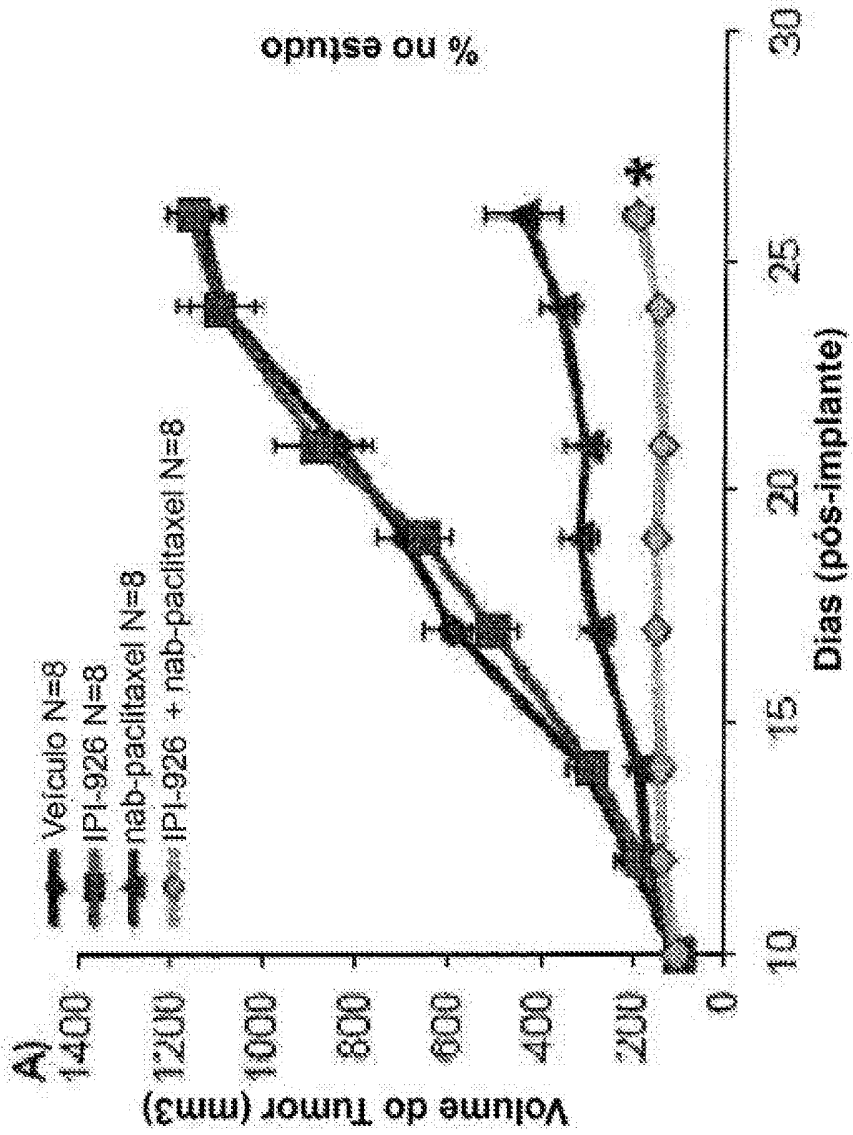


Figura 2A



% no estudo

Figura 2B

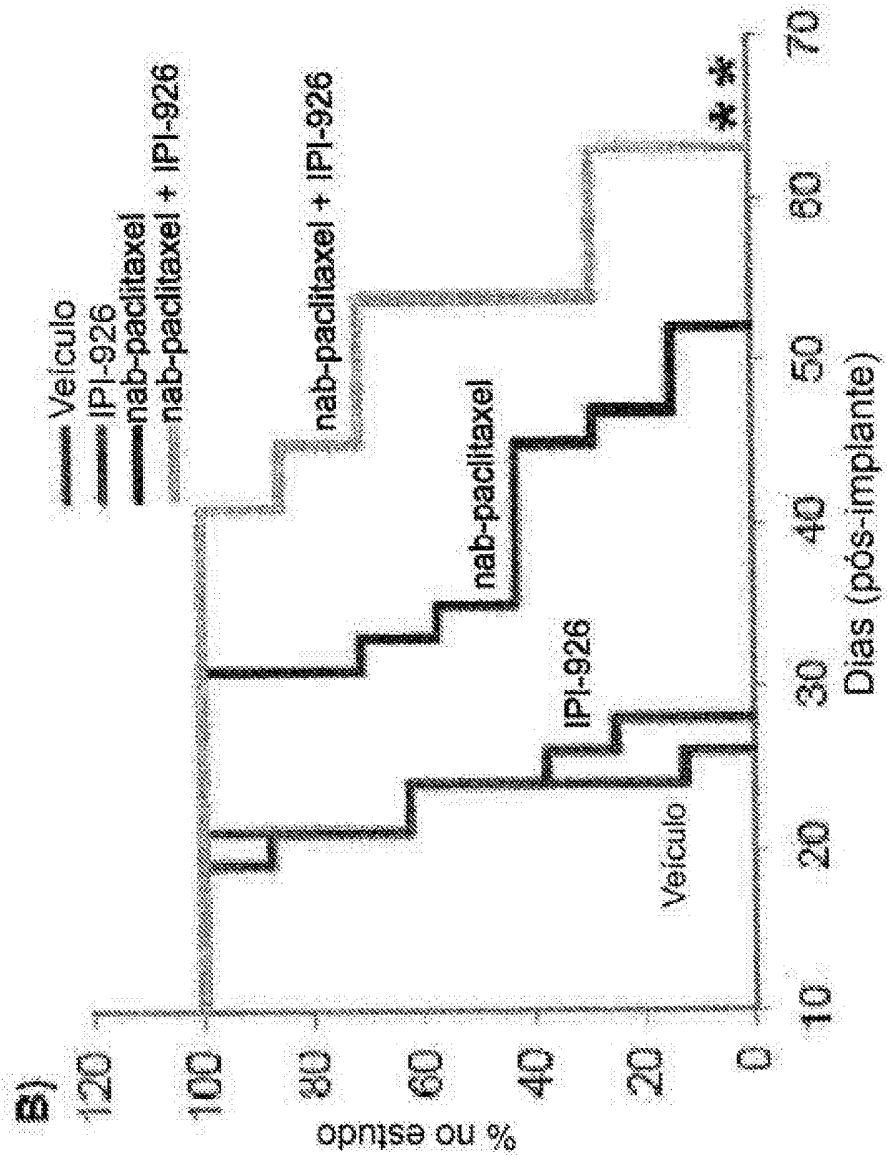


Figura 3

Níveis de paclitaxel mais altos e ponto de restrição G₂/M tardio aumentado foram detectados nos tumores tratados com IPI-926 e nab-paclitaxel

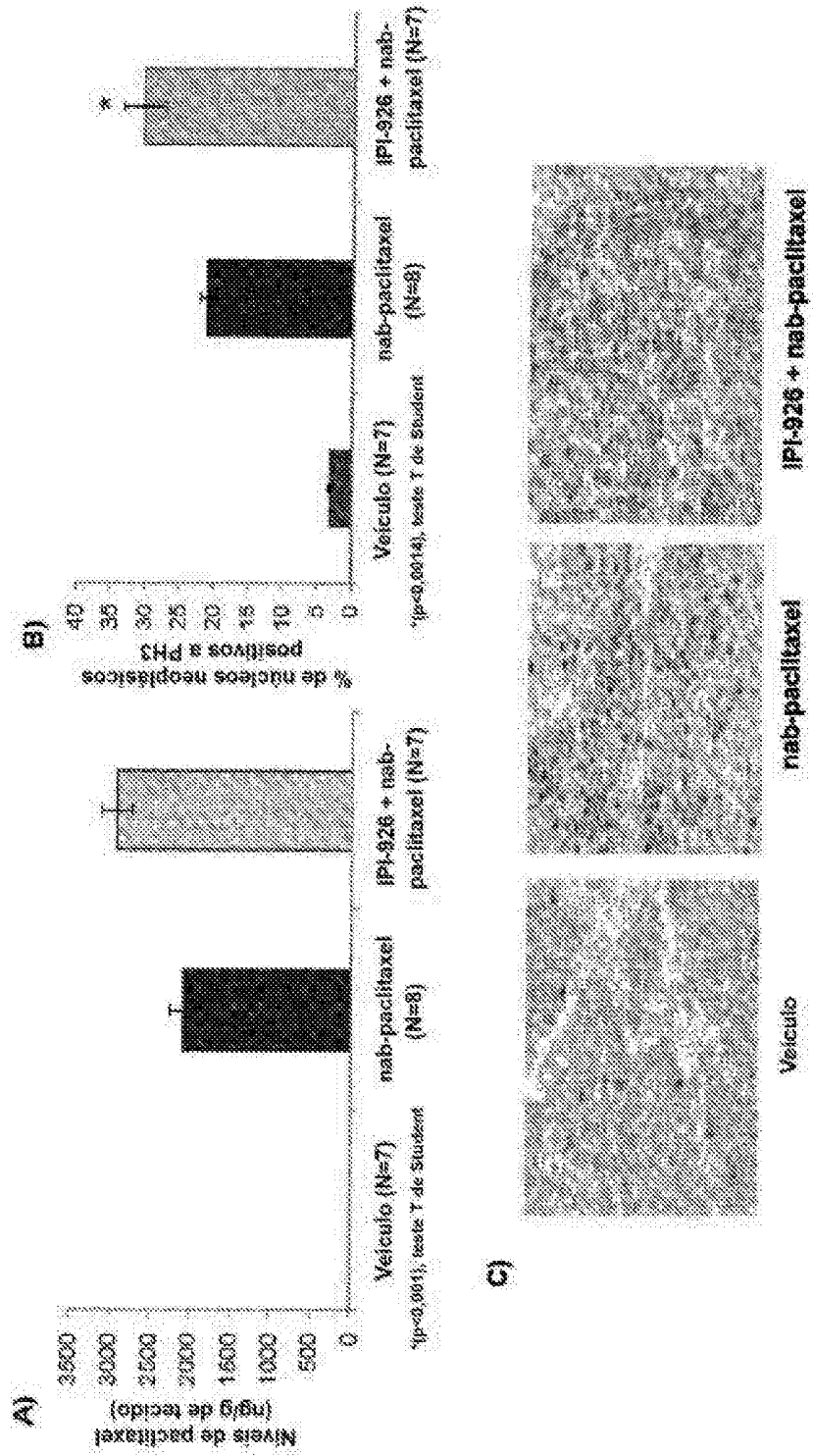


Figura 4

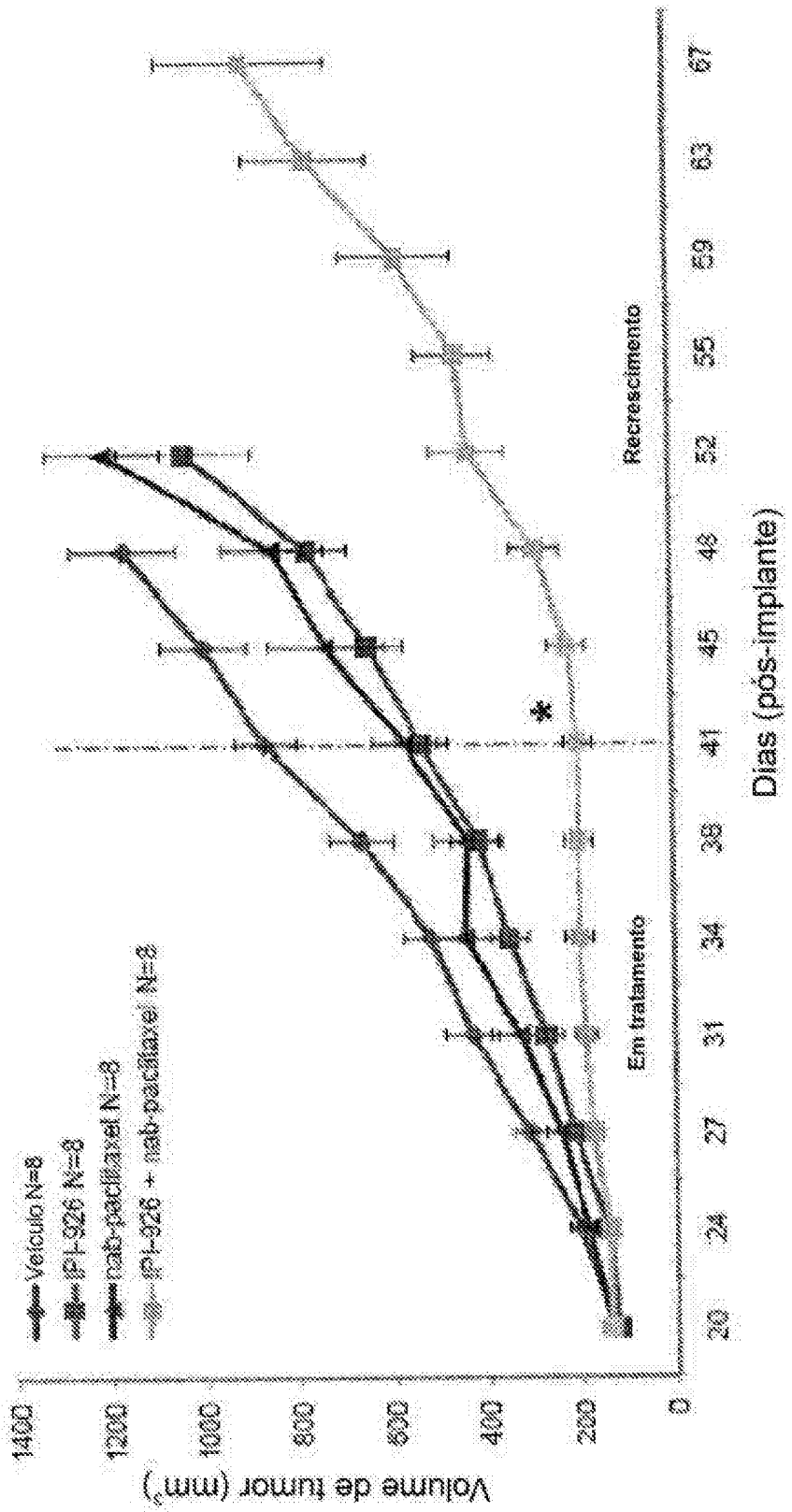
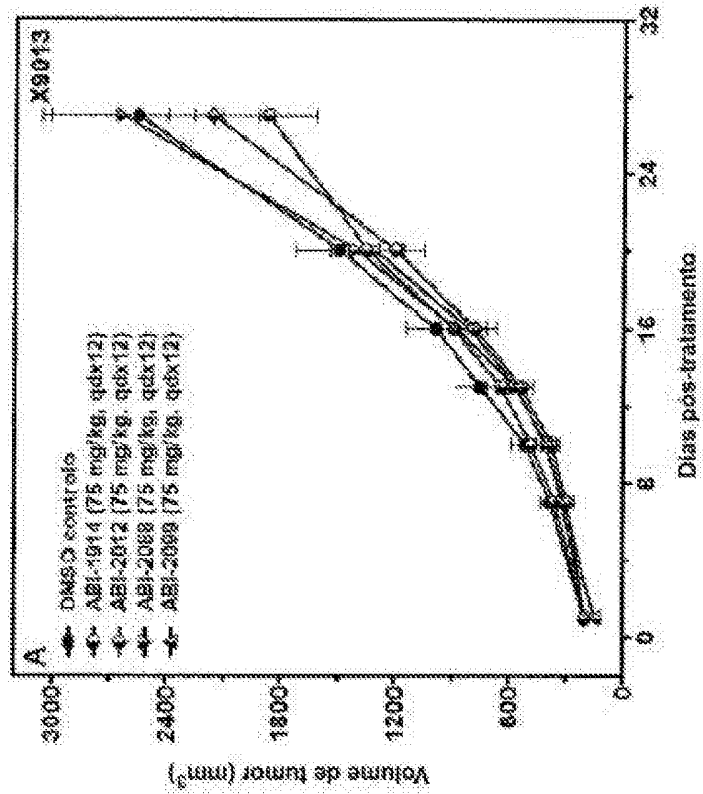


Figura 5

5A



5B

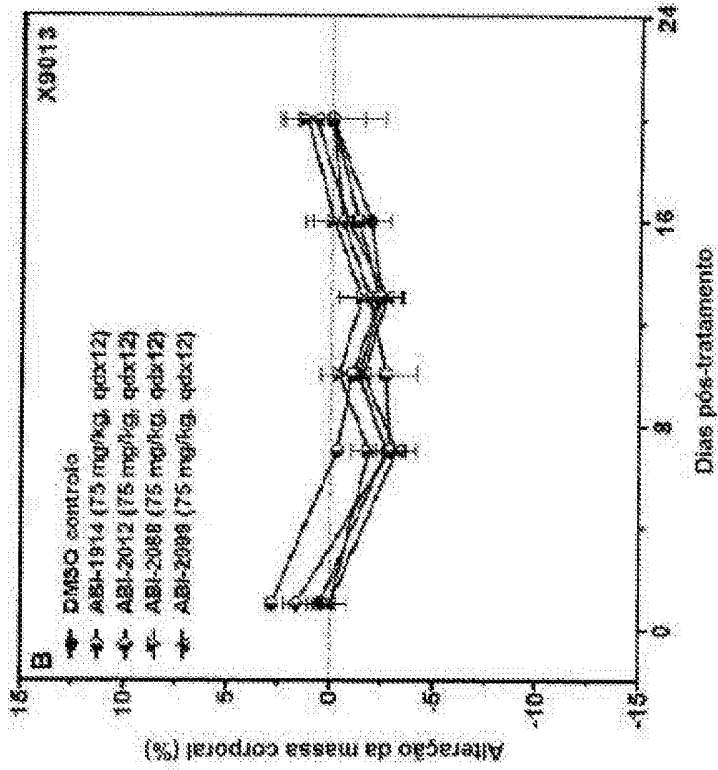
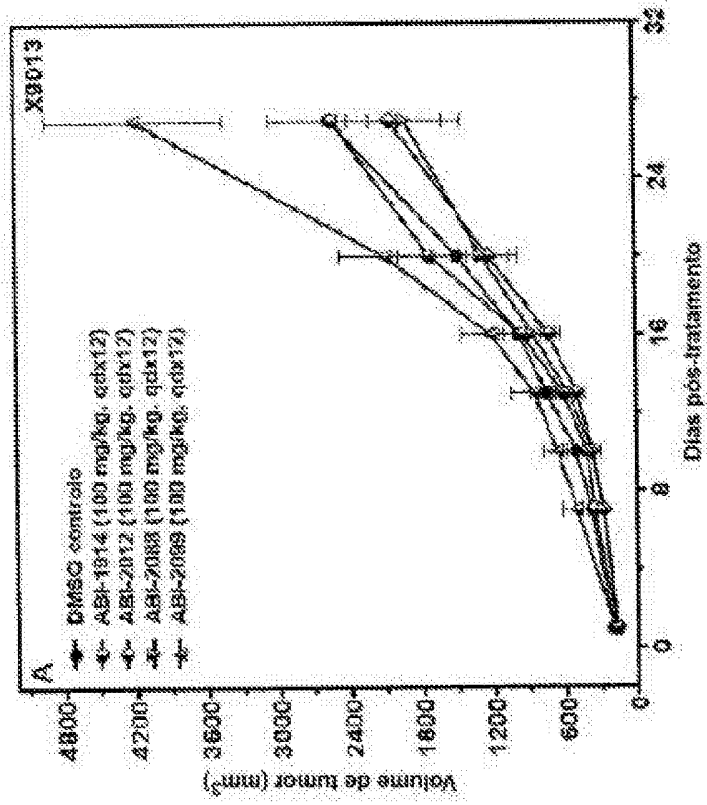


Figura 5

5C



5D

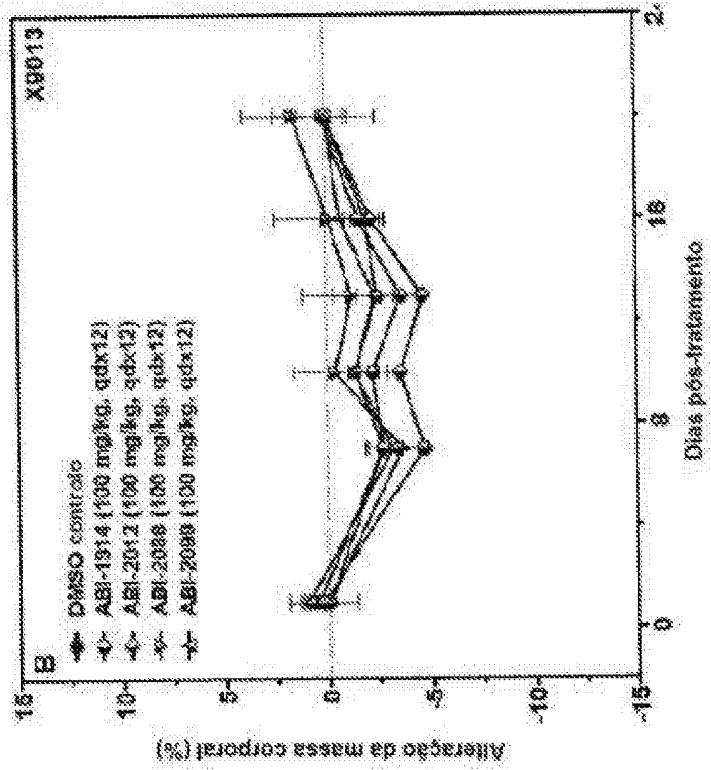
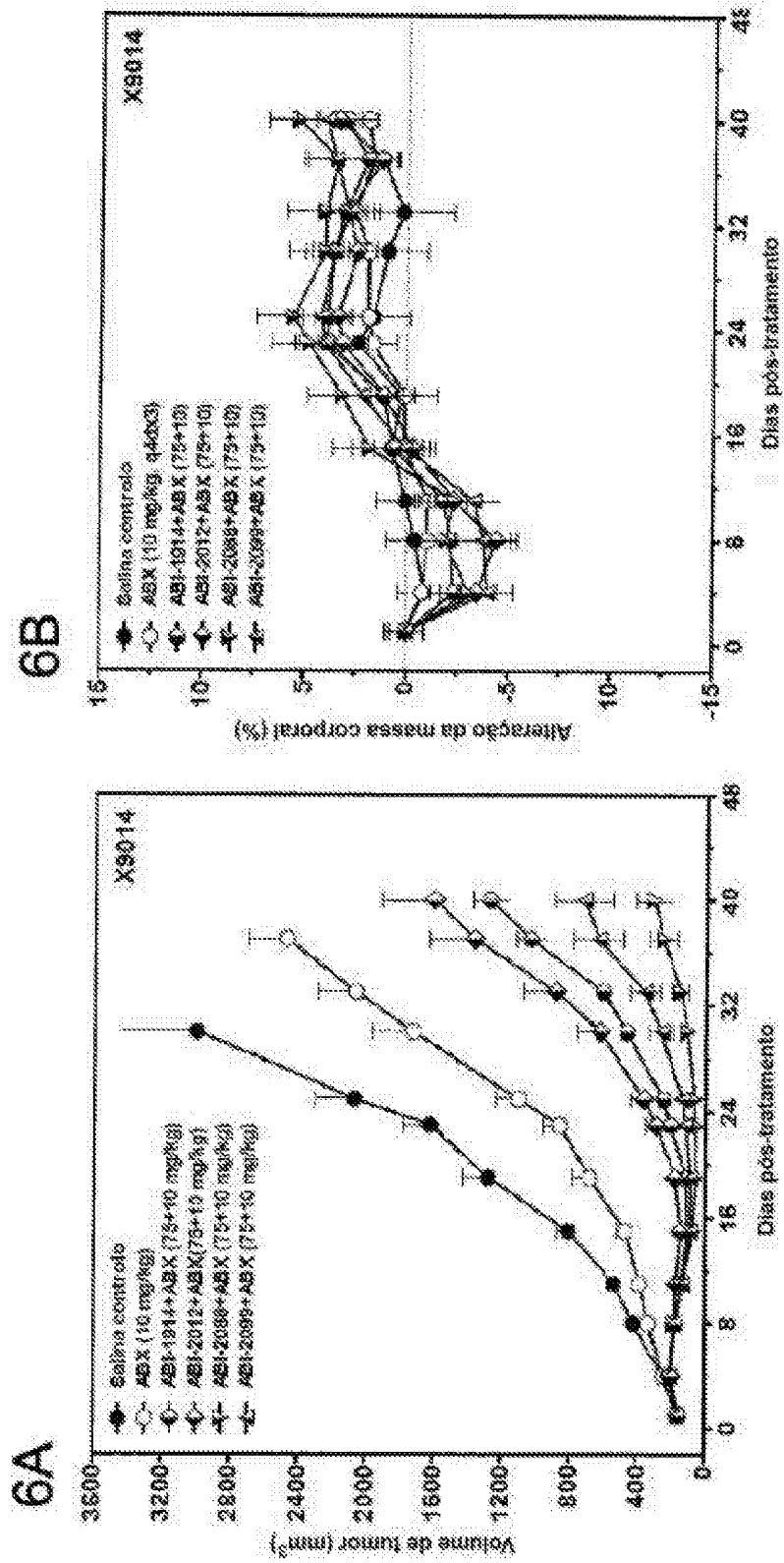


Figura 6



REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * US 81236813 A
- * US 5916596 A
- * US 6506405 B
- * US 6749866 B
- * US 6537579 B
- * US 20050004002 A
- * US 20070082838 A
- * US 20080283434 A
- * US 2010037986 W
- * US 2010037717 W
- * WO 2009086416 A
- * US 20080019961 A
- * US 20050112125 A
- * US 20050222087 A
- * US 20050085519 A
- * US 20040036876 A
- * US 20040127474 A
- * US 20040110663 A
- * US 20030166543 A
- * WO 99137148 A
- * US 6096331 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * RUBIN et al. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, vol. 5, 1026-1033
- * BRUNTON et al. *J. Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 51 (5), 1108-1110
- * ROMER et al. *Cancer Research*, 2005, vol. 65, 4975-4978
- * CHEN et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2002, vol. 99 (22), 14071-14076
- * TAIPALE et al. *Nature*, 2002, vol. 418, 892-897
- * TAIPALE et al. *Nature*, 2000, vol. 406, 1005-1009
- * TULLIS. *JAMA*, 1977, vol. 237, 355-360, 460-463
- * Houser et al. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1980, vol. 150, 811-816
- * FINLAYSON. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1980, vol. 6, 85-120
- * GOODMAN et al. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, 1996
- * FEHSKE et al. *Biochem. Pharmacol.*, vol. 30, 687-92
- * VORUM. *Dan. Med. Bull.*, 1993, vol. 46, 379-99
- * KRAGH-HANSEN. *Dan. Med. Bull.*, 1990, vol. 1441, 131-40
- * CURRY et al. *Nat. Struct. Biol.*, 1998, vol. 5, 827-35
- * SUGIO et al. *Protein. Eng.*, 1999, vol. 12, 439-46
- * HE et al. *Nature*, vol. 358, 209-15
- * CARTER et al. *Adv. Protein. Chem.*, 1994, vol. 45, 153-203 [0160]
- * PAAL et al. *Eur. J. Biochem.*, vol. 266 (7), 2187-91
- * PURCELL et al. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, vol. 1478, 61-8
- * ALTMAYER et al. *Arzneimittelforschung*, 1995, vol. 45, 1053-6
- * GARRIDO et al. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, 1994, vol. 41, 300-12
- * URIEN et al. *Invest. New Drugs*, 1996, vol. 14, 147-51
- * S. R. HINGORANI et al. *Cancer Cell*, 2005, vol. 7, 469