



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012111235/15, 25.08.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.08.2009 US 61/236,813

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2013 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 20.08.2015 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2006039569 A1, 13.04.2006 . US 20030187062 A1, 02.10.2003. WO 2007082978 A1, 26.07.2007. WO 2004103369 A1, 02.12.2004 . LOBO C. et al., Paclitaxel albumin-bound particles (abraxane) in combination with bevacizumab with or without gemcitabine: early experience at the University of Miami/Braman Family Breast Cancer Institute. Biomed Pharmacother. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.03.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/046684 (25.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/025838 (03.03.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ТАО Чуньлинь (US),
ДИСЭЙ Нейл П. (US),
СООН-ШИОНГ Патрик (US)

(73) Патентообладатель(и):

АБРАКСИС БАЙОСАЙЕНС, ЭлЭлСи (US)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КОМПОЗИЦИЯМИ НАНОЧАСТИЦ ТАКСАНА И ИНГИБИТОРАМИ ХЭДЖХОГ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использована для лечения рака у индивидуума. Для этого пациенту вводят эффективное количество композиции, содержащей наночастицы таксана и альбумина, и ингибитор хэджхог. Также

предложены наборы для лечения рака. Группа изобретений позволяет улучшить доставку таксана к опухоли за счет применения ингибитора хэджхог в комбинации с композицией наночастиц таксан/альбумин. 3 н. и 41 з.п. ф-лы, 6 ил., 5 табл., 6 пр.

(56) (продолжение):

2007 Oct;61(9):531-3. Epub 2007 Sep 12. Найдено из Интернета [он-лайн] 8.12.2014 на сайте <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913443> -реферат

R U 2 5 6 1 0 5 5 C 2

R U 2 5 6 1 0 5 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/337 (2006.01)*A61K 9/20* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012111235/15, 25.08.2010**(24) Effective date for property rights:
25.08.2010

Priority:

(30) Convention priority:
25.08.2009 US 61/236,813(43) Application published: **10.10.2013 Bull. № 28**(45) Date of publication: **20.08.2015 Bull. № 23**(85) Commencement of national phase: **26.03.2012**(86) PCT application:
US 2010/046684 (25.08.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/025838 (03.03.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**TAO Chun'lin' (US),
DISEhJ Nejl P. (US),
SOON-ShIONG Patrik (US)**

(73) Proprietor(s):

ABRAKSIS BAJOSAJENS, EhlEhlSi (US)(54) **COMBINED THERAPY WITH COMPOSITIONS OF TAXANE NANOPARTICLES AND HEDGEHOG INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely to oncology, and can be used for the treatment of cancer in an individual. For this purpose an effective quantity of composition, containing nanoparticles of taxane and albumin, and a hedgehog inhibitor are introduced to the patient. Sets for cancer

treatment are also claimed.

EFFECT: group of inventions makes it possible to improve the delivery of taxane to the tumour due to the application of the hedgehog inhibitor in a combination with the composition of the taxane/albumin nanoparticles.

44 cl, 6 dwg, 5 tbl, 6 ex

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке на патент заявлен приоритет в соответствии 35 U.S.C. § 119(e) по предварительной заявке на патент США № 61/236813, поданной 25 августа 2009, полное содержание которой включено сюда посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к способам и композициям для лечения пролиферативных заболеваний, включающим введение таксана, более конкретно, композиции наночастиц таксана, и другого терапевтического агента для лечения пролиферативных заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Приблизительно 1,4 миллиона новых случаев рака было диагностировано в Соединенных Штатах в 2005, и более 550000 человек умерли от заболевания. American Cancer Society, Inc. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society, Inc., 2005. Рак является одной из ведущих причин смерти во всем мире. Рак является второй по количеству причиной смертности в этой стране. Приблизительно 64 процентов всех людей, у которых был диагностирован рак, жили в течение 5 лет после диагноза. Наиболее часто встречающимся типом рака, определенным по оценке ежегодной частоты заболевания 40000 случаев или более за 2010, как описано в American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010, являлись рак мочевого пузыря, рак легких, рак молочной железы, меланома, рак прямой и ободочной кишки, не Ходжкинская лимфома, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак почек (клеток почек), рак простаты, лейкомия и рак щитовидной железы. Несмотря на значительные прорывы в области химиотерапии, множество наиболее преобладающих форм рака все еще остаются резистентными к химиотерапевтическому вмешательству.

Среди всех видов рака, рак поджелудочной железы стоит на четвертом месте среди ведущих причин смерти в Соединенных Штатах. По оценкам только в 2009 году примерно у 42470 людей в Соединенных Штатах был диагностирован рак поджелудочной железы. Так как его обычно диагностируют уже на поздней стадии, шанс на выживание очень невысок по сравнению с другими видами рака. Менее 5 процентов тех, кому был диагностирован рак поджелудочной железы, остаются живыми через пять лет после постановки диагноза. Полная ремиссия заболевания очень редка. Несмотря на попытки разработать терапевтические средства для лечения рака поджелудочной железы, общее количество случаев рака поджелудочной железы и количество смертей в последние три десятилетия практически не изменились.

Было показано, что таксаны (такие как паклитаксел и доцетаксел) оказывают значительное антинеопластическое и противораковое действие при множестве видов рака. Например, паклитаксел действует через вмешательство в нормальную функцию разрыва микротрубочек. Паклитаксел связывается с β субъединицей тубулина, связывающих блоков микротрубочек, вызывая гиперстабилизацию структур микротрубочки. Полученная структура паклитаксел/микротрубочка не способна разрушиться, тем самым останавливая митоз и ингибируя ангиогенез. Плохая растворимость таксанов в воде, однако, предоставляет значительные возможности для развития эффективных противораковых терапевтических средств на основе таксана. Более того, необходимо изучить взаимодействие различных композиций таксана с другими терапевтическими агентами в комбинированной терапии.

Композиции на основе наночастиц альбумина были разработаны в качестве систем доставки лекарственного средства для доставки практически нерастворимых в воде

лекарственных средств, таких как таксаны. См., например, патенты США №№ 5916596; 6506405; 6749868 и 6537579 а также публикации патентов США №№ 2005/0004002 и 2007/0082838. В технологии на основе наночастиц альбумина применяют естественные свойства белка альбумина по транспортировке и доставке практически нерастворимых в воде лекарственных средств в место заболевания. Эти наночастицы легко вводятся в процессы транспорта организма и способны использовать привлекательность опухолей для альбумина, обеспечивая доставку более высоких концентраций активного лекарственного средства, инкапсулированного в наночастицы, в целевое место. Кроме того, технология на основе наночастиц альбумина предлагает способность улучшать растворимость лекарственного средства без необходимости применения токсичных химических веществ, таких как растворители, в процессе введения, тем самым потенциально улучшая безопасность путем избегания связанных с растворителем побочных эффектов.

Необходимо более эффективное лечение рака, такого как рак поджелудочной железы.

Описания всех публикаций, патентов, заявок на патенты и опубликованных заявок на патенты, указанных здесь, включены сюда в качестве ссылок полностью.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении представлены способы лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак. В данном изобретении представлена комбинированная терапия для лечения пролиферативного заболевания (такого как рак), включающая введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах в изобретении представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог.

Описанные способы особенно полезны для индивидуумов, страдающих раком, включая, например, любой из следующих видов рака: базальноклеточную карциному, медуллобластому, глиобластому, множественную миелому, хроническую миелогенную лейкемию (ХМЛ), острую миелогенную лейкемию, рак поджелудочной железы, рак легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), рак пищевода, рак желудка, билиарный рак, рак простаты, рак печени, печеночно-клеточный рак, желудочно-кишечный рак, рак желудка и рак яичников и мочевого пузыря. В некоторых вариантах рак выбирают из группы, включающей аденокарциному протоков поджелудочной железы, аденокарциному толстой кишки и цистаденокарциному яичников.

В некоторых вариантах раком является рак поджелудочной железы, включая, например, аденокарциному поджелудочной железы, железисто-плоскоклеточную карциному поджелудочной железы, плоскоклеточную карциному поджелудочной железы и гигантоклеточную карциному поджелудочной железы. Таким образом, например, в некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективное количество ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективное количество ингибитора

хэджхог. В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является экзокринный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является экзокринный рак поджелудочной железы (такой как карцинома островковых клеток). В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является метастатический рак поджелудочной железы в последней стадии.

Описанные здесь способы в основном требуют введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог непосредственно направлен на Smoothened. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение изохинолина или хиназолина, такое как соединение любой из общих формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic). В некоторых вариантах ингибитор хэджхог выбирают из соединений, представленных в Таблице 1. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог выбирают из соединений, представленных в Таблице 4. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение тетразина, такое как соединение любой из общих формул (II), (IIa), (IIb) или (IIc). В некоторых вариантах ингибитор выбирают из соединений, представленных в Таблице 2. В некоторых вариантах ингибитор выбирают из соединений, представленных в Таблице 5. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог выбирают из соединений, представленных в Таблице 3. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является Jervine, GANT61, пурморфамин, SAG, SANT-2, томатидин, зерумбон или их производные. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) или LDE225. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является циклопамин или его производные. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог представлен в виде наночастицы (такой как наночастица, содержащая ингибитор хэджхог и белок-носитель (такой как альбумин)).

Композиция, содержащая наночастицы таксана (также называемая "композиция наночастиц таксана"), и ингибитор хэджхог могут вводиться одновременно, либо в одной композиции, либо в отдельных композициях. Альтернативно, композицию наночастиц таксана и ингибитор хэджхог вводят последовательно, т.е. композицию наночастиц таксана вводят либо до, либо после введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана вводят до введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана вводят после введения ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог является совпадающим, то есть периоды введения композиции наночастиц таксана и введения ингибитора хэджхог пересекаются друг с другом. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана вводят в течение, по меньшей мере, одного цикла (например, по меньшей мере, любые 2, 3 или 4 цикла) до введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят в течение, по меньшей мере, одной, двух, трех или четырех недель.

В некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог не является совпадающим. Например, в некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана заканчивается до введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах введение ингибитора хэджхог заканчивается до введения композиции наночастиц таксана.

В некоторых вариантах способ также включает введение эффективного количества антимабола (такого как гемцитабин). Таким образом, например, в некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин),

б) эффективного количества ингибитора хэджхог; и с) эффективного количества антиметаболита (такого как гемцитабин). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества гемцитабина.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективного количества ингибитора хэджхог; и с) эффективного количества антиметаболита (такого как гемцитабин). В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества гемцитабина.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения изохинолина или хиназолина (такого как соединение любой из общих формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic), или соединение, представленное в Таблице 1, или соединение, представленное в Таблице 4), и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения тетразина (такого как соединение любой из общих формул (II), (IIa), (IIb) или (IIc), или соединение, представленное в Таблице 2, или соединение, представленное в Таблице 5), и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения, представленного в Таблице 3, и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения, выбранного из Jervine, GANT61, пурморфамин, SAG, SANT-2, томатицина, зерумбона и их производных, и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения, выбранного из GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) и LDE225, и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества циклопамина или его производного (такого как IPI926), и с) эффективного количества гемцитабина.

Описанные здесь способы обычно включают введение композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель. В некоторых вариантах композиция

наночастиц таксана содержит наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин. В некоторых вариантах наночастицы в описанной композиции имеют средний диаметр не более приблизительно 200 нм, включая, например, не более чем приблизительно 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 или 60 нм. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 50% (например, по меньшей мере, приблизительно 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99%) всех наночастиц в композиции имеют диаметр не более чем приблизительно 200 нм, включая, например, не более чем приблизительно 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 или 60 нм. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 50% (например, по меньшей мере, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99%) всех наночастиц в композиции попадают в интервал от приблизительно 20 до приблизительно 200 нм, включая, например, от приблизительно 30 до приблизительно 180 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 150, от приблизительно 50 до приблизительно 120, и от приблизительно 60 до приблизительно 100 нм.

В некоторых вариантах белок-носитель имеет сульфгидрильные группы, которые могут образовывать дисульфидные связи. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 5% (включая, например, по меньшей мере, приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) белка-носителя в наночастичной части композиции является поперечно сшитым (например, поперечно сшитым через одну или более дисульфидных связей).

В некоторых вариантах наночастицы включают таксан (такой как паклитаксел), покрытый белком-носителем, таким как альбумин (например, альбумин человеческой сыворотки). В некоторых вариантах композиция содержит таксан в наночастицах и не наночастицах, где, по меньшей мере, приблизительно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% таксана в композиции имеет форму наночастиц. В некоторых вариантах таксан в наночастицах составляет более приблизительно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% наночастиц по массе. В некоторых вариантах наночастицы имеют не полимерную матрицу. В некоторых вариантах наночастицы содержат сердцевину из таксана, которая практически не содержит полимерные материалы (такие как полимерная матрица).

В некоторых вариантах композиция наночастиц таксана практически не содержит (то есть не содержит) поверхностно-активные вещества (такие как Кремофор®, Tween 80 или другие органические растворители, применяемые для введения таксанов). В некоторых вариантах композиция наночастиц таксана содержит менее приблизительно 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5% или 1% органического растворителя. В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя (такого как альбумин) и таксана в композиции наночастиц таксана составляет приблизительно 18:1 или менее, например, приблизительно 15:1 или менее, например, приблизительно 10:1 или менее. В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя (такого как альбумин) и таксана в композиции составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 1:1 до 9:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 13:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 10:1. В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя и таксана в наночастичной части композиции составляет приблизительно 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 или менее.

В некоторых вариантах композиция частиц имеет одну или более из указанных выше особенностей.

В некоторых вариантах композицией наночастиц таксана является Abraxane®.

Композиции наночастиц таксана, содержащие другие таксаны (такие как доцетаксел

и ортатаксел), также могут иметь одну или более из указанных выше особенностей.

Также представлены наборы и композиции, применяемые для описанных здесь способов.

Существуют другие аспекты и преимущества данного изобретения, которые станут очевидны из последующего подробного описания и формулы изобретения. Должно быть понятно, что одно, некоторые или все свойства различных вариантов, описанных здесь, могут быть объединены с получением других вариантов данного изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фиг.1 показано действие ингибитора хэджхог IPI-926 на экспрессию мышшиной Gli1 мРНК на модели с ксенотрансплантатом рака поджелудочной железы L3.6pl и ASPC-1.

На Фиг.2А показан объем опухоли (мм^3) при лечении только носителем (N=8), IPI-926 (N=8), Abraxane® (также известным как "nab-паклитаксел") (N=8) и Abraxane®+IPI-926 (N=8) на модели с ксенотрансплантатом рака поджелудочной железы L3.6pl. На Фиг.2В показан % мышшей с ксенотрансплантатом рака поджелудочной железы L3.6pl, оставшихся при исследовании с применением только носителя, IPI-926, Abraxane® и Abraxane®+IPI-926. Мышей удаляют из исследования, когда опухоли достигают 1000 мм^3 .

На Фиг.3 показаны более высокие уровни паклитаксела и увеличенная поздняя остановка G2/M в опухолях, леченных IPI-926 и nab-паклитакселем. На Фиг.3А показаны уровни паклитаксела в опухолях L3.6pl, леченных носителем, только Abraxane® и сочетанием IPI-926 и Abraxane®. На Фиг.3В показан % фосфорилированного гистона H3 ("PH3") положительных опухолевых клеток, леченных носителем, только Abraxane® и сочетанием IPI-926 и Abraxane®. На Фиг.3С показано PH3 иммуноокрашивание опухолевых клеток, леченных носителем, только Abraxane® и сочетанием IPI-926 и Abraxane® (200x).

На Фиг.4 показан объем опухоли (мм^3) при лечении только носителем (N=8), IPI-926 (N=8), Abraxane® (N=8) и Abraxane®+IPI-926 (N=8) на модели рака поджелудочной железы ASPC-1.

На Фиг.5А и 5В показан объем опухоли (мм^3) (Фиг.5А) и % изменения массы тела (Фиг. 5В) при лечении ДМСО, ABI1914 (75 мг/кг, qdx12), ABI2012 (75 мг/кг, qdx12), ABI2088 (75 мг/кг, qdx12) и ABI2099 (75 мг/кг, qdx12). На Фиг.5С и 5D показан объем опухоли (мм^3) (Фиг.5С) и % изменения массы тела (Фиг.5D) при лечении ДМСО, ABI1914 (100 мг/кг, qdx12), ABI2012 (100 мг/кг, qdx12), ABI2088 (100 мг/кг, qdx12) и ABI2099 (100 мг/кг, qdx12) на модели с ксенотрансплантатом HT29.

На Фиг.6А и 6В показан объем опухоли (мм^3) (Фиг.6А) и % изменения массы тела (Фиг.6В) при лечении физиологическим раствором (q4dx3), Abraxane® (10 мг/кг, q4dx3), ABI1914 (75 мг/кг, qdx12) + Abraxane® (10 мг/кг, q4dx3), ABI2012 (75 мг/кг, qdx12) + Abraxane® (10 мг/кг, q4dx3), ABI2088 (75 мг/кг, qdx12) + Abraxane® (10 мг/кг, q4dx3) и ABI2099 (75 мг/кг, qdx12) + Abraxane® (10 мг/кг, q4dx3) на модели с ксенотрансплантатом HT29.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении представлены способы комбинированной терапии, включающие введение наночастиц, содержащих таксан и белок-носитель (такой как альбумин) в сочетании с ингибитором хэджхог, и, необязательно, с антиметаболитом (таким как гемцитабин). Описанные способы обычно применяют для лечения

пролиферативных заболеваний, особенно рака.

Понятно, что каждый аспект и вариант данного изобретения рассматриваются как "включающие" и/или "практически включающие" аспекты и варианты.

Определения

5 В данном описании, "лечение" представляет собой совокупность действий для получения благоприятных или желаемых клинических результатов. Для целей данного изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены ими, одно или более из: облегчения одного или более симптомов, сокращения длительности болезни, профилактики или замедления распространения
10 (например, метастазов, например, метастазов в легкие или лимфатические узлы) заболевания, профилактики или замедления рецидива заболевания, замедления или задержки развития заболевания, облегчения болезненного состояния и ремиссии (частичной или полной). Также под "лечением" понимается снижение патологических последствий пролиферативного заболевания. В способах в соответствии с данным
15 изобретением рассматриваются один или более из этих аспектов лечения.

В данном описании "пролиферативное заболевание" включает опухолевое заболевание (включая доброкачественные или раковые) и/или любые метастазы. Пролиферативное заболевание может включать гиперпролиферативные состояния, такие как гиперплазии, фиброз (особенно легочный, но также другие типы фиброза,
20 такие как почечный фиброз), ангиогенез, псориаз, атеросклероз и пролиферацию гладких мышц в кровяных сосудах, такую как стеноз или рестеноз после ангиопластики. В некоторых вариантах пролиферативным заболеванием является рак. В некоторых вариантах пролиферативным заболеванием является не раковое заболевание. В некоторых вариантах пролиферативным заболеванием является доброкачественная
25 или злокачественная опухоль.

Термин "эффективное количество" в данном описании относится к количеству соединения или композиции, достаточному для лечения указанного расстройства, состояния или заболевания, такого как облегчение, смягчение, уменьшение и/или задержка его симптомов. Касательно рака или другой нежелательной пролиферации
30 клеток, эффективным количеством является количество, достаточное для сокращения опухоли и/или снижения скорости роста опухоли (например, подавления роста опухоли), или для профилактики или задержки другой нежелательной пролиферации клеток. В некоторых вариантах эффективным количеством является количество, достаточное для задержки развития. В некоторых вариантах эффективным количеством является
35 количество, достаточное для профилактики или задержки рецидива. Эффективное количество может вводиться однократно или несколькими дозами.

Термин "индивидуум" относится к млекопитающему, включая человека. Индивидуумы включают, но не ограничены ими, человека, корову, лошадь, кошку, собаку, грызуна или примата.

40 "Адьювантная ситуация" относится к клинической ситуации, при которой у индивидуума имеется история пролиферативного заболевания, в частности, рака, и которое обычно (но не обязательно) отвечало на терапию, включающую, но не ограниченную перечисленным, хирургию (например, хирургическое удаление), лучевую терапию и химиотерапию. Однако, из-за наличия истории пролиферативного
45 заболевания (такого как рак), считается, что эти индивидуумы подвержены риску развития заболевания. Лечение или введение в "адьювантной ситуации" относится к дальнейшему способу лечения. Степень риска (т.е., когда считается, что у индивидуума в адьювантной ситуации "высокая степень риска" или "низкая степень риска") зависит

от нескольких факторов, наиболее часто от стадии заболевания при первом лечении.

"Неoadьювантная ситуация" относится к клинической ситуации, при которой способ осуществляют до первичной/определяющей терапии.

"Ингибитор хэджхог" в данном описании относится к агенту, который ингибирует сигнальный путь хэджхог, например, через воздействие на активность одного или более компонентов сигнального пути хэджхог, прямо или косвенно.

В данном описании, "хэджхог" в общем относится к любым млекопитающим гомологам белка хэджхог дрозофилы, и включает, по меньшей мере, Sonic hedgehog (Shh), Desert hedgehog (Dhh) и Indian hedgehog (Ihh).

Термины "сигнальный путь хэджхог" в данном описании относится к сигнальному каскаду, опосредованному (или после) хэджхог или его рецепторами, что вызывает изменение в экспрессии гена и другие фенотипические изменения, типовые для активности хэджхог.

Термины "компонент сигнального пути хэджхог" или "сигнальный компонент хэджхог" применяют взаимозаменяемо, и они относятся к молекулам, которые участвуют в сигнальном пути хэджхог. Сигнальный компонент хэджхог часто влияет на передачу сигнала хэджхог в клетки или ткани, тем самым влияя на уровни нисходящей экспрессии гена и/или другие фенотипические изменения, связанные с активацией пути хэджхог.

Термин "белки" относится к полипептидам или полимерам аминокислот любой длины (включая полную длину или фрагменты), которые могут быть линейными или разветвленными, включают модифицированные аминокислоты и/или могут быть прерваны не аминокислотами. Термин также охватывает полимер аминокислоты, который модифицирован естественным путем или при вмешательстве; например, при образовании дисульфидной связи, гликозилировании, липидизации, ацетилировании, фосфорилировании или любой другой манипуляции или модификации. Также этот термин охватывает, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислоты (включая, например, искусственные аминокислоты, и т.д.), а также другие модификации, известные в данной области техники.

Композиция "практически не содержит Кремофор" или "практически не содержит поверхностно-активное вещество", если количество Кремофора или поверхностно-активного вещества в композиции не достаточно для того, чтобы вызывать один или более побочных эффектов у индивидуума при введении индивидууму композиции наночастиц.

Фраза "в сочетании с" относится к применению одного способа лечения в дополнение к другому способу лечения, такому как введение композиции наночастиц, описанной здесь, в дополнение к введению другого агента одному и тому же индивидууму. Как таковая, фраза "в сочетании с" относится к применению одного способа лечения до, во время или после применения другого способа лечения к индивидууму.

Признак "приблизительно", применяемый со значением или параметром включает (и описывает) варианты, которые относятся к самому этому значению или параметру. Например, описание "приблизительно X" включает описание "X".

В данном описании и формуле изобретения термины в единственном числе включают множественное число, если в контексте четко не указано иначе. Понятно, что аспект и варианты данного изобретения, описанные здесь, включают "состоящие из" и/или "практические состоящие из" аспектов и вариантов.

Способы данного изобретения

В данном изобретении представлены способы лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающие введение индивидууму: а) эффективного

количества композиции, включающей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин); и b) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах таксаном является паклитаксел (например, в некоторых вариантах композицией наночастиц является Abрахане®). В некоторых вариантах пролиферативным заболеванием является рак. В некоторых вариантах представлен способ лечения опухоли, которая плохо перфузируется и/или плохо васкуляризируется. В некоторых вариантах раком является рак поджелудочной железы.

В данном изобретении представлены способы лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак. В данном изобретении представлены способы комбинированной терапии пролиферативного заболевания (такого как рак), включая введения индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и b) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах в данном изобретении представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abрахане®), и b) эффективного количества ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан, покрытый белком-носителем (такой как альбумин), и b) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах в изобретении представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел, покрытый альбумином (таким как Abрахане®), и b) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах наночастицы имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 50% (например, по меньшей мере, приблизительно 60%, 70%, 80%, 90% или более) всех наночастиц в композиции имеют диаметр не более чем приблизительно 200 нм.

Описанные здесь способы особенно полезны для индивидуумов, страдающих раком, включая, например, любой из следующих раков: рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, базальноклеточная карцинома, медуллобластома, глиобластома, множественная миелома, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ), острая миелогенная лейкемия, рак легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), рак пищевода, рак желудка, билиарный рак, рак простаты, рак печени, печеночно-клеточный рак, желудочно-кишечный рак, рак желудка и рак яичников и мочевого пузыря. В некоторых вариантах рак выбирают из группы, включающей аденокарциному протоков поджелудочной железы, аденокарциному толстой кишки и цистаденокарциному яичников. В некоторых вариантах рак выбирают из группы, включающей медуллобластому, рабдомиосаркому, меланому, базальноклеточную карциному, рак молочных желез, рак легких, рак печени, рак желудка, рак простаты, рак толстой кишки и рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком является рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком является рак толстой кишки. В некоторых вариантах раком является опухоль, которая плохо перфузируется и/или плохо васкуляризируется.

В некоторых вариантах раком является рак поджелудочной железы, включая, например, аденокарциному поджелудочной железы, железисто-плоскоклеточную

карциному поджелудочной железы, плоскоклеточную карциному поджелудочной железы или гигантоклеточную карциному поджелудочной железы. Таким образом, например, в некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является экзокринный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является эндокринный рак поджелудочной железы (такой как, карцинома островковых клеток). В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является запущенный метастатический рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан, покрытый белком-носителем (таким как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел, покрытый альбумином (таким как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах наночастицы имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 50% (например, по меньшей мере, приблизительно 60%, 70%, 80%, 90% или более) всех наночастиц в композиции имеют диаметр не более чем приблизительно 200 нм.

В некоторых вариантах раком является рак толстой кишки, включая, например, аденокарциному толстой кишки, меланому толстой кишки, лимфому толстой кишки или карциноид толстой кишки. В некоторых вариантах рак толстой кишки имеет I стадию, II стадию, III стадию или IV стадию. В некоторых вариантах рак толстой кишки является локально запущенным или метастатическим. Таким образом, например, в некоторых вариантах представлен способ лечения рака толстой кишки, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака толстой кишки, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах раком толстой кишки является аденокарцинома толстой кишки. В некоторых вариантах раком толстой кишки является запущенный метастатический рак толстой кишки.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака толстой кишки, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан покрытый белком-носителем (таким как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака толстой кишки, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел, покрытые альбумином (таким как Abraxane®), и б)

эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах наночастицы имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 50% (например, по меньшей мере, приблизительно 60%, 70%, 80%, 90% или более) всех наночастиц в композиции имеют диаметр не более чем приблизительно 200 нм.

В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества соединения изохинолина или хиназолина, такого как соединение любой из общих формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где ингибитором хэджхог является соединение тетразина, такое как соединение любой из общих формул (II), (IIa), (IIb) или (IIc). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, выбранного из соединений, представленных в Таблице 1 и/или Таблице 4. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, выбранного из соединений, представленных в Таблице 2 и/или Таблице 5. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, выбранного из соединений, представленных в Таблице 3.

В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где ингибитором хэджхог является циклопамин или его производное (такое как IPI926). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где ингибитором хэджхог является пиридин или его производное (такой как GDC-0449 или NVP-LDE225). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где ингибитором хэджхог является Jervine, GANT61, пурморфамин, SAG, SANT-2, томатидин, зерумбон или их производное. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума,

включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где ингибитором хэджхог является GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) или LDE225. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где ингибитором хэджхог является GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225 или BMS-833923/XL139. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества IPI926.

[illegible]

как альбумин), и б) эффективного количества ABI2012. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ABI1914. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ABI2088. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ABI2099. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог представлен в виде наночастиц (таких как наночастицы, содержащие ингибитор хэджхог и белок-носитель (такой как альбумин)).

В некоторых вариантах в изобретении представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества соединения изохинолина или хиназолина, такое как соединение любой из общих формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где ингибитором хэджхог является соединение тетразина, такое как соединение любой из общих формул (II), (IIa), (IIb) или (IIc). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, выбранного из соединений, представленных в Таблице 4. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, выбранного из соединений, представленных в Таблице 2 и/или Таблице 5. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог, выбранного из соединений, представленных в таблице Таблице 3.

В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин

индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2C5. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2C6. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2C7. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2012. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI1914. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2088. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2099. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог представлен в виде наночастиц (таких как наночастицы, содержащие ингибитор хэджхог и белок-носитель (такой как альбумин)).

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества соединения изохинолина или хиназолина (такого как соединение любой из общих формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic), или соединения, представленное в Таблице 4). В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества соединения тетразина (такого как соединение любой из общих формул (II), (IIa), (IIb) или (IIc), или соединения, представленного в Таблице 2, или соединения, представленного в Таблице 5). В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества соединения, представленного в Таблице 3. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества соединения, выбранного из Jervine, GANT61, пурморфамин, SAG, SANT-2, томатицина,

зерумбона и их производных. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества соединения, выбранного из GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) и LDE225. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества соединения, выбранного из GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225 и BMS-833923/XL139. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества циклопамина или его производного (такого как IPI926). В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества IPI926.

[illegible]

и б) эффективного количества ABI2012. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI1914.

5 В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2088. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ABI2099. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог представлен в виде наночастиц (таких как наночастицы, содержащие ингибитор хэджхог и белок-носитель (такой как альбумин)).

10 Композиция, содержащая наночастицы таксана (также называемая "композиция наночастиц таксана"), и ингибитор хэджхог могут вводиться одновременно, в одной и той же композиции или в отдельных композициях. Альтернативно, композицию наночастиц таксана и ингибитор хэджхог вводят последовательно, т.е., композицию наночастиц таксана вводят либо до, либо после введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана вводят до введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана вводят после введения ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог является совпадающим, т.е. периоды введения композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог перекрывают друг друга. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана вводят в течение, по меньшей мере, одного цикла (например, по меньшей мере, 2, 3 или 4 циклов) до введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят в течение, по меньшей мере, одной, двух, трех или четырех недель.

В некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог не является совпадающим. Например, в некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана заканчивают до введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах введение ингибитора хэджхог заканчивают до введения композиции наночастиц таксана.

В некоторых вариантах способ также включает введение эффективного количества антиметаболита (такого как гемцитабин). Таким образом, например, в некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективного количества ингибитора хэджхог; и с) эффективного количества антиметаболита (такого как гемцитабин). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества гемцитабина.

45 В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективного количества ингибитора хэджхог; и с) эффективного количества

антиметаболита (такого как гемцитабин). В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества гемцитабина.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения изохинолина или хиназолина (такого как соединение любой из общих формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic), или соединения, представленного в Таблице 1, или соединения, представленного в Таблице 4), и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения тетразина (такого как соединение любой из общих формул (II), (IIa), (IIb) или (IIc), или соединения, представленного в Таблице 2, или соединения, представленного в Таблице 5), и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения, представленного в Таблице 3, и с) эффективного количества гемцитабина.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения, выбранного из Jervine, GANT61, пурморфамин, SAG, SANT-2, томатидина, зерумбона и их производных, и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения, выбранного из GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 (IPI269609) и LDE225, и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества соединения, выбранного из GDC-0449, IPI926, NVP-LDE225 и BMS-833923/XL139, и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такой как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества циклопана или его производного (такого как IPI926), и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы,

включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), b) эффективного количества IPI926, и c) эффективного количества гемцитабина.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такой как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающий введение индивидууму

[illegible]

а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества ABI2088, и с) эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака (такого как рак поджелудочной железы или рак толстой кишки),

5 включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества ABI2099, и с) эффективного количества гемцитабина.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы,

10 включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества GDC-0449, где раком является локально запущенная солидная опухоль или метастатическая солидная опухоль. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®),

15 и б) эффективного количества GDC-0449, где раком является запущенная базальноклеточная карцинома или запущенный рак яичников. В некоторых вариантах представлен способ лечения запущенной и/или метастатической солидной опухоли, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®),

20 и б) эффективного количества IPI926.

В некоторых вариантах представлен способ лечения локально запущенной или метастатической солидной опухоли, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества NVP-LDE225. В некоторых

25 вариантах представлен способ лечения локально запущенной или метастатической солидной опухоли, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества BMS-833923/XL139.

Также представлены способы улучшения доставки таксана в опухоль, включающие

30 введение индивидууму эффективного количества ингибитора хэджхог и наоборот. В некоторых вариантах представлен способ улучшения доставки таксана в опухоль через введение индивидууму а) композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ улучшения доставки паклитаксела в опухоль через введение

35 индивидууму а) композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ улучшения доставки ингибитора хэджхог в опухоль через введение индивидууму а) композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах

40 представлен способ улучшения доставки ингибитора хэджхог в опухоль через введение индивидууму а) композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ улучшения доставки соединения в опухоль через введение индивидууму а) композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), б) ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества соединения. В некоторых вариантах представлен способ улучшения доставки соединения в опухоль через введение индивидууму а) композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного

количества ингибитора хэджхог, и с) соединения.

В некоторых вариантах опухоль имеет обширную строму. В некоторых вариантах опухоль является панкреатической, легочной, толстой кишки или меланомой. В некоторых вариантах опухоль плохо перфузируется и/или плохо васкуляризируется.

5 В некоторых вариантах представлен способ ингибирования метастазов опухоли у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах эффективные количества композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог синергетически
10 ингибируют метастазы опухоли. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 10% (включая, например, по меньшей мере, приблизительно 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%) метастазов ингибируется. В некоторых вариантах представлен способ ингибирования метастазов в лимфоузле. В некоторых вариантах представлен способ ингибирования метастазов в легких. В некоторых вариантах
15 таксаном является паклитаксел.

В некоторых вариантах представлен способ пролонгирования выживаемости (такой как безрецидивная выживаемость) у индивидуума, страдающего раком, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б)
20 эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ пролонгирования выживаемости (такой как безрецидивная выживаемость) у индивидуума, страдающего раком, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых
25 вариантах выживаемость пролонгируется на, по меньшей мере, приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 12 или 24 месяцев.

В некоторых вариантах представлен способ вызова ремиссии заболевания (частичной или полной) у индивидуума, страдающего раком, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие
30 таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ вызова ремиссии заболевания (частичной или полной) у индивидуума, страдающего раком, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного
35 количества ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах представлен способ улучшения качества жизни у индивидуума, страдающего пролиферативным заболеванием (таким как рак), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин),
40 и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ улучшения качества жизни у индивидуума, страдающего пролиферативным заболеванием (таким как рак), включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых
45 вариантах выживаемость пролонгируется на, по меньшей мере, приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 12 или 24 месяцев.

В некоторых вариантах представлен способ ингибирования десмоплазии стромы у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества

композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах представлен способ ингибирования роста стволовых клеток рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, включающей наночастицы, содержащие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где понижена экспрессия Gli (такого как Gli-1) (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) по сравнению с нелеченым контрольным индивидуумом.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, включающей наночастицы, содержащие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет увеличенную плотность сосудов опухоли в результате лечения. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет увеличенную плотность сосудов опухоли в результате лечения.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет повышенный ангиогенез в результате лечения. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет повышенный ангиогенез в результате лечения.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет сжатую строму в результате лечения. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет повышенную плотность микрососудов (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) в опухоли в результате лечения.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, b) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет повышенную концентрацию таксана в опухоли в месте опухоли по сравнению с индивидуумом, которому не вводили эффективное количество ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан

и белок-носитель, б) эффективного количества ингибитора хэджхог, где индивидуум имеет повышенную концентрацию ингибитора хэджхог в месте опухоли по сравнению с индивидуумом, которому не вводили эффективного количества таксана.

В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества третьего противоракового соединения (такого как гемцитабин), где индивидуум имеет повышенную концентрацию противоракового соединения в месте опухоли по сравнению с индивидуумом, которому не вводили эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель, и эффективного количества ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах количество лекарственного средства (такого как ингибитор хэджхог или композиция наночастиц таксана) может быть достаточным для: (i) снижения количества раковых клеток; (ii) снижения размера опухоли; (iii) ингибирования, торможения, замедления до некоторой степени и предпочтительно остановки инфильтрации раковых клеток в периферийные органы; (iv) ингибирования (т.е., замедления до некоторой степени и предпочтительно остановки) метастазов опухоли; (v) ингибирования роста опухоли; (vi) профилактики или задержки наступления и/или рецидива опухоли; (vii) некоторого ослабления одного или более из симптомов, связанных с раком; (viii) пролонгирования общей выживаемости; (ix) пролонгирования периода ремиссии; (x) вызова частичной ремиссии заболевания; и/или (xi) вызова полной ремиссии заболевания. В некоторых вариантах количество ингибитора хэджхог достаточно для: (i) ингибирования десмоплазии стромы; (ii) ингибирования роста стволовых клеток рака; (iii) ингибирования аутокринных сигналов хэджхог; (iv) ингибирования паракринных сигналов хэджхог; и/или (v) снижения уровня экспрессии Gli (такого как Gli-1) (например, по меньшей мере, на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) по сравнению с нелеченым контрольным индивидуумом.

В некоторых вариантах количество ингибитора хэджхог или композиции наночастиц таксана эффективно для: (i) вызова коллапса стромы, (ii) повышения концентрации гемцитабина или другого противоракового соединения (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) в опухоли при введении в сочетании с гемцитабином или другим противораковым соединением, и/или (iii) повышения плотности микрососудов (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) в опухоли. В некоторых вариантах количество ингибитора хэджхог и композиции наночастиц таксана вместе эффективно для: (i) вызова коллапса стромы, (ii) повышения концентрации гемцитабина или другого противоракового соединения (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) в опухоли при введении в сочетании с гемцитабином или другим противораковым соединением, и/или (iii) повышения плотности микрососудов (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) в опухоли. В некоторых вариантах количество ингибитора хэджхог и композиции наночастиц таксана синергетически эффективно для: (i) вызова коллапса стромы, (ii) повышения концентрации гемцитабина или другого противоракового соединения (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) в опухоли при введении

в сочетании с гемцитабином или другим противораковым соединением, и/или (iii) повышения плотности микрососудов (например, на, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%) в опухоли.

В некоторых вариантах эффективные количества композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджжог синергетически ингибируют рост опухоли. В некоторых вариантах ингибируется по меньшей мере, приблизительно 10% (включая, например, по меньшей мере, приблизительно 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%) роста опухоли. В некоторых вариантах таксаном является паклитаксел. В некоторых вариантах таксан в наночастицах в композиции вводят внутривенно. В некоторых вариантах ингибитор хэджжог вводят внутрибрюшинно. В некоторых вариантах ингибитор хэджжог вводят перорально. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана вводят внутривенно, и ингибитор хэджжог вводят перорально.

В некоторых вариантах эффективное количество таксана в композиции наночастиц таксана составляет от приблизительно 45 мг/м^2 до приблизительно 350 мг/м^2 , и эффективное количество ингибитора хэджжог составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг (включая, например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 60 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 80 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 120 мг/кг, от приблизительно 120 мг/кг до приблизительно 140 мг/кг, от приблизительно 140 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг). В некоторых вариантах эффективное количество таксана в композиции наночастиц таксана составляет от приблизительно 80 мг/м^2 до приблизительно 150 мг/м^2 , и эффективное количество ингибитора хэджжог составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг (включая, например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 60 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 80 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 120 мг/кг, от приблизительно 120 мг/кг до приблизительно 140 мг/кг, от приблизительно 140 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг). В некоторых вариантах эффективное количество таксана (например, паклитаксела) в композиции наночастиц таксана составляет приблизительно 100 мг/м^2 . В некоторых вариантах эффективное количество таксана в композиции наночастиц таксана составляет от приблизительно 170 мг/м^2 до приблизительно 200 мг/м^2 , и эффективное количество ингибитора хэджжог составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг (включая, например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 60 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 80 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 120 мг/кг, от приблизительно 120 мг/кг до приблизительно 140 мг/кг, от приблизительно 140 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг). В некоторых вариантах эффективное количество таксана в композиции наночастиц таксана составляет от приблизительно 200 мг/м^2 до приблизительно 350 мг/м^2 , и эффективное количество ингибитора хэджжог составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг (включая, например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 60 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от

приблизительно 80 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 120 мг/кг, от приблизительно 120 мг/кг до приблизительно 140 мг/кг, от приблизительно 140 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг). В некоторых вариантах эффективное количество таксана (например, паклитаксела) в композиции наночастиц

5 таксана составляет приблизительно 260 мг/м^2 . В некоторых вариантах любого из указанных выше способов, эффективное количество ингибитора хэджхог составляет приблизительно 1-5 мг/кг, 5-10 мг/кг, 10-15 мг/кг, 15-20 мг/кг, 20-30 мг/кг, приблизительно 30-40 мг/кг, приблизительно 40-50 мг/кг, приблизительно 50-60 мг/кг, 10 приблизительно 60-70 мг/кг, приблизительно 70-80 мг/кг, приблизительно 80-100 мг/кг или приблизительно 100-120 мг/кг. В некоторых вариантах таксан в композиции наночастиц таксана вводят еженедельно. В некоторых вариантах таксан в композиции наночастиц таксана вводят каждые две недели. В некоторых вариантах таксан в композиции наночастиц таксана вводят каждые три недели. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят 1х, 2х, 3х, 4х, 5х, 6х или 7 раз в неделю. В некоторых 15 вариантах ингибитор хэджхог вводят ежедневно. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят 2, 3, 4, 5, 6 раз в неделю. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят каждые две недели или каждые две из трех недель.

В некоторых вариантах способы также включают введение одного или более дополнительных агентов. Дополнительным агентом может быть другой агент, который 20 ингибирует сигнальный путь хэджхог, такой как агенты, описанные здесь.

Альтернативно, дополнительным агентом является химиотерапевтический агент, такой как химиотерапевтические агенты, описанные в заявке на патент США № 2006/0263434, включенной сюда полностью. В некоторых вариантах дополнительным агентом является 25 любой из дексаметазона, бортезомиба, иматиниба, сорафениба, гемцитабина, леналидомина, сунитиниба, эрлотиниба, паклитаксела и доцетаксела.

Например, в некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания, включающий введение: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан (такой как паклитаксел) и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) 30 эффективного количества дополнительного агента, выбранного из группы включающей дексаметазон, бортезомиб, иматиниб, сорафениб, гемцитабин, леналидомин, сунитиниб, эрлотиниб, паклитаксел и доцетаксел.

В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания, включающий введение: а) эффективного количества композиции, содержащей 35 наночастицы, включающие таксан (такой как паклитаксел) и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества антиметаболита. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания, включающий введение: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан (такой как паклитаксел) 40 и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективного количества ингибитора хэджхог, и с) эффективного количества гемцитабина.

В некоторых вариантах гемцитабин вводят в дозе приблизительно $500\text{-}5000 \text{ мг/м}^2$, включая, например, приблизительно $1000\text{-}2000 \text{ мг/м}^2$ (включая, например, 45 приблизительно $1000\text{-}1200 \text{ мг/м}^2$, $1200\text{-}1400 \text{ мг/м}^2$, $1400\text{-}1600 \text{ мг/м}^2$, $1600\text{-}1800 \text{ мг/м}^2$ и $1800\text{-}2000 \text{ мг/м}^2$). В некоторых вариантах гемцитабин вводят в дозе от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг (включая, например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг,

от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 60 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 80 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 120 мг/кг, от приблизительно 120 мг/кг до приблизительно 140 мг/кг, от приблизительно 140 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг). В некоторых вариантах гемцитабин вводят еженедельно, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели, две из трех недель и три из четырех недель.

В некоторых вариантах представлен способ лечения индивидуума, страдающего пролиферативным заболеванием, включающий введение: а) от приблизительно 100 до приблизительно 150 мг/м² Abraxane® еженедельно, б) от приблизительно 1000 до приблизительно 2000 мг/м² гемцитабина один раз каждые четыре недели, и с) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят перорально, например, в суточной дозе приблизительно 4-120 мг/кг (например, 4-40 мг/кг, 40-75 мг/кг или 75-100 мг/кг). Введение гемцитабина может быть одновременным с введением композиции наночастиц таксана или последовательным с введением композиции наночастиц таксана. Например, введение гемцитабина может осуществляться непосредственно перед или сразу же после введения композиции наночастиц таксана.

В некоторых вариантах представлен способ лечения индивидуума, страдающего пролиферативным заболеванием, включающий введение: а) от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг/кг Abraxane® еженедельно (или от приблизительно 10 до приблизительно 180 мг/кг каждые четыре дня, от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/кг ежедневно, или приблизительно 30 мг/кг один раз каждые три недели), и б) приблизительно 30-100 мг/кг (например, от приблизительно 30 до приблизительно 50 мг/кг или приблизительно 75-100 мг/кг) ингибитора хэджхог ежедневно. В некоторых вариантах Abraxane® вводят внутривенной инъекцией. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят перорально. В некоторых вариантах способ также включает введение от приблизительно 80 до приблизительно 120 мг/кг гемцитабина два раза в неделю внутривенной инъекцией. Введение гемцитабина может проходить одновременно с введением композиции наночастиц таксана или последовательно с введением композиции наночастиц таксана. Например, введение гемцитабина может производиться сразу же после или непосредственно до введения композиции наночастиц таксана.

Введение гемцитабина может быть одновременным с введением ингибитора хэджхог или последовательным с введением ингибитора хэджхог. Например, введение гемцитабина может производиться сразу же после или непосредственно до введения ингибитора хэджхог.

В некоторых вариантах способ (с или без гемцитабина) также включает введение эрлотиниба. Эрлотиниб вводят (например, внутривенно) в количестве приблизительно 20-200 мг/кг/сутки (включая, например, приблизительно 50 мг/кг/сутки, 80 мг/кг/сутки, 100 мг/кг/сутки, 120 мг/кг/сутки, 140 мг/кг/сутки, 180 мг/кг/сутки).

В некоторых вариантах в изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин) для применения в лечении пролиферативного заболевания (такого как рак), где указанное применение включает одновременное и/или последовательное введение ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах в изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор хэджхог для применения в лечении пролиферативного заболевания (такого как рак), где указанное применение включает одновременное и/или последовательное введение композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин). В некоторых

вариантах в изобретении представлены содержащие таксан композиции наночастиц таксана и композиции, содержащие ингибитор хэджхог для одновременного и/или последовательного применения для лечения пролиферативного заболевания (такого как рак).

5 В некоторых вариантах представлен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции наночастиц, содержащих паклитаксел, включающей паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и б) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие ингибитор хэджхог (такой как IPI926). В некоторых вариантах представлен
10 способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение индивидууму а) эффективного количества композиции наночастиц, содержащих паклитаксел, включающей паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие ингибитор хэджхог (такой как IPI926), и с) эффективного количества гемцитабина.

15 В некоторых вариантах представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и альбумин, и б) эффективного количества ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог ингибирует активность Smoothed. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является
20 циклопамин или его производное. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог выбирают из группы, включающей GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 и LDE225. В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов, способ также включает введение эффективного количества гемцитабина. В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов, лечимый рак выбирают из группы, включающей
25 базальноклеточную карциному, медуллобластому, глиобластому, множественную миелому, хроническую миелогенную лейкемию (ХМЛ), острую миелогенную лейкемию, рак поджелудочной железы, рак легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), рак пищевода, рак желудка, билиарный рак, рак простаты, рак печени, печеночно-клеточный рак, желудочно-кишечный рак, рак желудка
30 и рак яичников и мочевого пузыря. В некоторых вариантах раком является рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком является базальноклеточная карцинома.

В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов, композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и альбумин, и ингибитор хэджхог
35 вводят одновременно. В некоторых вариантах композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и альбумин, и ингибитор хэджхог вводят последовательно.

В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов, таксаном является паклитаксел. В некоторых вариантах таксаном является доцетаксел.

В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов средний
40 диаметр наночастиц в композиции равен не более чем приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов массовое отношение альбумина и таксана в композиции наночастиц составляет менее приблизительно 1:1-9:1. В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов, композиция наночастиц практически не содержит Кремофор. В некоторых
45 вариантах согласно любому из описанных выше способов индивидуумом является человек. В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов ингибитор хэджхог вводят перорально. В некоторых вариантах согласно любому из описанных выше способов ингибитор хэджхог вводят до введения композиции

наночастиц. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог вводят после введения композиции наночастиц.

Пролиферативные заболевания у лечимого индивидуума

Описанные здесь способы применяют для лечения пролиферативных заболеваний, они обычно включают введение сочетания композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог индивидууму.

В некоторых вариантах индивидуумом является человек. В некоторых вариантах индивидуумом является мужчина. В некоторых вариантах индивидуумом является женщина. В некоторых вариантах индивидууму более приблизительно 50 лет, например, более приблизительно 55, 60, 65, 70 лет. В некоторых вариантах у индивидуума ранее был диагностирован диабет.

Индивидуум (такой как человек) может иметь запущенное заболевание или заболевание меньшей степени запущенности, например, низкую опухолевую массу. В некоторых вариантах индивидуум находится на ранней стадии пролиферативного заболевания (такого как рак). В некоторых вариантах индивидуум находится на запущенной стадии пролиферативного заболевания (такого как запущенный рак). В некоторых вариантах индивидуум является HER2 положительным. В некоторых вариантах индивидуум является HER2 отрицательным. В некоторых вариантах индивидуум является SPARC положительным. В некоторых вариантах индивидуум является SPARC отрицательным. В некоторых вариантах индивидуум имеет мутацию (например, в Patched или Smoothed), которая ведет к конститутивной активации сигнального пути хэджхог. В некоторых вариантах индивидуум имеет повышенную экспрессию белка Gli (такого как Gli-1).

В некоторых вариантах индивидуум имеет заболевание, которое трудно поддается лечению только композицией наночастиц таксана и/или сочетанием композиции наночастиц таксана с агентом, отличным от ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах индивидуум имеет заболевание, которое трудно поддается лечению только ингибитором хэджхог и/или сочетанием ингибитора хэджхог с агентом, отличным от композиции наночастиц таксана (таким как композиция не наночастиц таксана, например, Taxol®). В некоторых вариантах индивидуум имеет заболевание, которое трудно поддается лечению только гемцитабином и/или сочетанием гемцитабина и агента, отличного от ингибитора хэджхог, или композиции наночастиц таксана.

В некоторых вариантах индивидуум не восприимчив (или частично восприимчив) к лечению только композицией наночастиц таксана и/или сочетанием композиции наночастиц таксана с агентом, отличным от ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах индивидуум не восприимчив (или частично восприимчив) к лечению только ингибитором хэджхог и/или сочетанием ингибитора хэджхог с агентом, отличным от композиции наночастиц таксана. В некоторых вариантах представлен способ лечения индивидуума, имеющего заболевание, которое не чувствительно к лечению гемцитабином и/или сочетанием гемцитабина и агента, отличного от ингибитора хэджхог или композиции наночастиц таксана (такого как композиция не наночастиц таксана, например, Taxol®).

Способы могут применяться на практике в адъювантной ситуации. Представленные здесь способы также могут применяться на практике в не адъювантной ситуации. В некоторых вариантах индивидуум предварительно получал лечение. В некоторых вариантах индивидуум не получал предварительное лечение. В некоторых вариантах лечением является терапия первой линии.

Описанные здесь способы применяются для лечения пролиферативных заболеваний. В некоторых вариантах представлен способ снижения пролиферации клеток и/или

миграции клеток. В некоторых вариантах представлен способ лечения любого из представленных ниже заболеваний: рестеноз, стеноз, фиброз, ангиогенез, псориаз, атеросклероз и пролиферация клеток гладких мышц. В данном изобретении также представлены способы задержки развития любого из описанных здесь пролиферативных заболеваний.

В некоторых вариантах представлен способ лечения первичной опухоли. В некоторых вариантах представлен способ лечения метастатического рака (то есть, рака, который дал метастазы от первичной опухоли). В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) (и более широком аспекте, способ лечения пролиферативного заболевания) на более поздних стадиях.

В некоторых вариантах заболеванием является рак, выбранный из: базальноклеточной карциномы, медуллобластомы, глиобластомы, множественной миеломы, хронической миелогенной лейкемии (ХМЛ), острой миелогенной лейкемии, рака поджелудочной железы, рака легких (мелкоклеточного рака легких и немелкоклеточного рака легких), рака пищевода, рака желудка, билиарного рака, рака простаты, рака печени, печеночно-клеточного рака, желудочно-кишечного рака, рака желудка и рака яичников и мочевого пузыря. В некоторых вариантах рак выбирают из группы, включающей аденокарциному протоков поджелудочной железы, аденокарциному толстой кишки и цистаденокарциному яичников. В некоторых вариантах раком является аденокарцинома протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком является опухоль, которая плохо перфузируется и/или плохо васкуляризируется.

В некоторых вариантах раком является рак поджелудочной железы, включая, например, аденокарциному поджелудочной железы, железисто-плоскоклеточную аденокарциному поджелудочной железы и гигантоклеточную карциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является экзокринный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является эндокринный рак поджелудочной железы (такой как карцинома островковых клеток). В некоторых вариантах раком поджелудочной железы является запущенный метастатический рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах раком является рак молочной железы (который может быть HER2 положительным или HER2 отрицательным), включая, например, запущенный рак молочной железы, рак молочной железы на IV стадии, местный запущенный рак молочной железы и метастатический рак молочной железы.

В некоторых вариантах раком является рак легких, включая, например, немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ, такой как запущенный НМКРЛ), мелкоклеточный рак легких (МКРЛ, такой как запущенный МКРЛ), и запущенное злокачественное развитие солидной опухоли в легких.

В некоторых вариантах раком является медуллобластома, рабдомиосаркома, меланома, базальноклеточная карцинома, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак легких, рак печени, рак желудка, рак простаты или рак поджелудочной железы.

Другие примеры рака, которые могут лечиться с применением способов в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничены ими, аденокортикальную карциному, агногенную миелоидную метаплазию, рак, связанный со СПИД (например, связанную со СПИД лимфому), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому (например, мозжечковую и церебральную), базальноклеточную карциному, рак желчных протоков (например, экстрапеченочный), рак мочевого пузыря, рак костей (остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), рак мозга

(например, глиому, глиому ствола мозга, мозжечковую или церебральную астроцитому (например, пилоидную астроцитому, диффузную астроцитому, анапластическую (злокачественную) астроцитому), злокачественную глиому, эпендимому, олигоденглиому, менингиому, краниофарингиому, гемангиобластому,

5 медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиому гипоталамуса и зрительных путей и глиобластому), рак молочной железы, аденомы/карциноиды в бронхах, видимую карциноидную опухоль (например, желудочно-кишечную карциноидную опухоль), карциному неизвестной первичной локализации, лимфому центральной нервной системы, рак шейки матки, рак толстой

10 кишки, рак ободочной и прямой кишки, хронические миелопролиферативные расстройства, рак эндометрия (например, рак матки), эпендимому, рак пищевода, опухоли семейства Эвинга, рак глаз (например, внутриглазную меланому и ретинобластому), рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль (ЖКСО),

15 гоноцитому (например, экстракраниальную, экстрагонадальную, яичниковую), гестационную трофобластическую опухоль, рак головы и шеи, печечно-клеточный рак (рак печени) (например, карциному печени и гепатому), гипофарингеальный рак, карциному островковых клеток (эндокринных зон поджелудочной железы), рак гортани, лейкемию, рак губ и ротовой полости, рак ротовой полости, рак печени, рак легких

20 (например, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких и плоскоклеточную карциному легких), лимфосаркому (например, лимфому), медуллобластому, меланому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак рта, множественный эндокринный неопластический синдром, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, рак носовой

25 полости и околоносовой полости, носоглоточный рак, нейробластому, нейроэндокринный рак, рак ротоглотки, рак яичников (например, рак эпителия яичников, гоноцитому яичников, пограничную опухоль яичников), рак поджелудочной железы, рак паращитовидной железы, рак пениса, рак брюшины, рак глотки, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза,

30 плеврорлегочную бластому, лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы (микроглиому), лимфангиомиоматоз легких, рак заднего прохода, рак почек, рак почечной лоханки и уретры (переходно-клеточный рак), рабдомиосаркому, рак слюнных желез, рак кожи (например, не меланому (например, плоскоклеточную карциному), меланому и карциному из клеток Меркеля), рак тонкого кишечника, плоскоклеточный

35 рак, рак яичек, рак горла, тимому и тимусную карциному, рак щитовидной железы, туберозный склероз, рак уретры, рак влагалища, рак вульвы, опухоль Уилмса и лимфопролиферативное расстройство после трансплантации (ЛРПТ), аномальную пролиферацию сосудов, связанную с факотомозом, водянку (такую как водянка, связанная с опухолями мозга) и синдром Мейга.

40 В некоторых вариантах раком является солидная опухоль (такая как запущенная солидная опухоль). Солидная опухоль включает, но не ограничена ими, саркомы и карциномы, такие как фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, саркома Капоши, саркома мягких тканей,

45 саркономазиовинома матки, мезотелиома, опухоль Эвинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак простаты, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальной железы,

папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, рак почек (включая, например, аденокарциному, рак прозрачных клеток почки, папиллярную карциному почки, карциному хромофобов почки, карциному собирающих протоков почки, гранулярную карциному почек, смешанную гранулярную карциному почек, ангиомиолипомы почек или веретенную карциному почек), гепатома, карцинома желчных протоков, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вилмса, рак шейки матки, опухоль яичек, карцинома легких, мелкоклеточная карцинома легких, карцинома мочевого пузыря, карцинома эпителия, глиома, астроцитомы, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома.

В некоторых вариантах лимфоидной неоплазмы (например, лимфомой) является неоплазма В-клетки. Примеры неоплазм В-клетки включают, но не ограничены ими, предшественники неоплазм В-клетки (например, предшественник В-лимфоцитарной лейкемии/лимфомы) и неоплазмы периферийных В-клеток (например, хроническую лимфоцитарную лейкемию/пролимфоцитарную лейкемию/лимфому из малых лимфоцитов (малую лимфоцитарную (МЛ) НХЛ), лимфоплазмацитоподобную лимфому/иммуноцитому, лимфому клеток «манто», лимфому центра фолликула, фолликулярную лимфому (например, цитологические степени: I (мелкие клетки), II (смешанные мелкие и большие клетки), III (большие клетки) и/или подтип: диффузная и преимущественно мелкоклеточного типа), низкой степени/фолликулярную не Ходжкинскую лимфому (НХЛ), промежуточной степени/фолликулярную, лимфому В-клеток краевой зоны (например, экстранодальная (например, MALT-тип +/- моноцитоподобные В-клетки) и/или нодальная (например, +/- моноцитоподобные В-клетки)), лимфома краевой зоны селезенки (например, +/- ворсинчатые лимфоциты), лейкоз ворсистых клеток, плазматому/миелому клеток плазмы (например, миелома и множественная миелома), диффузную лимфому больших В-клеток (например, лимфома первичных средостенальных (вилочковых) В-клеток), диффузную НХЛ промежуточной степени лимфому Буркитта, лимфому В-клеток высокой степени, Буркитт-подобную иммунобластную НХЛ высокой степени, лимфоцитарную НХЛ высокой степени, НХЛ мелких не расщепленных клеток высокой степени, НХЛ при генерализованной лимфаденопатии, связанную со СПИД лимфому и макроглобулинемию Вальденстрема).

В некоторых вариантах лимфоидной неоплазмы (например, лимфомой) является неоплазма Т-клеток и/или неоплазма мнимых НК-клеток. Примеры неоплазм Т-клеток и/или мнимых НК-клеток включают, но не ограничены ими, предшественники неоплазмы Т-клеток (предшественник Т-лимфоцитарной лимфомы/лейкемии) и неоплазмы периферийных Т-клеток и НК-клеток (например, хроническая лимфоцитарная лейкемия Т-клеток/пролимфоцитарная лейкемия, и лейкемия большого гранулярного лимфоцита (БГЛ) (например, Т-клеток и/или НК-клеток), лимфома Т-клеток кожи (например, грибовидный микоз/синдром Сезари), неопределенные лимфомы первичных Т-клеток (например, цитологические категории (например, средних клеток, смешанных средних и больших клеток), больших клеток, лимфоэпителиальных клеток, лимфома подтипа печечно-селезеночных, $\gamma\delta$ Т-клеток и лимфома подкожных панникулитных Т-клеток), лимфома ангиоиммунобластных Т-клеток (AILD), ангиоцентрическая лимфома, лимфома Т-клеток кишечника (например, +/- связанная с энтеропатией), лимфома взрослых Т-клеток/лейкемия (ATL), лимфома анапластических больших клеток (ЛАБК) (например, типов CD30+, Т- и нуль-клеток), лимфома анапластических больших клеток и Ходжкинская).

В некоторых вариантах лимфоидной неоплазмы (например, лимфомой) является болезнь Ходжкина. Например, болезнь Ходжкина может иметь лимфоцитарное преобладание, нодулярный склероз, смешанную клеточность, лимфопению и/или лимфоцитарную насыщенность.

5 В некоторых вариантах раком является лейкемия. В некоторых вариантах лейкемией является хроническая лейкемия. Примеры хронической лейкемии включают, но не ограничены ими, хроническую миелоцитарную I (гранулоцитарную) лейкемию, хроническую миелогенную и хроническую лимфоцитарную лейкемию (ХЛЛ). В некоторых вариантах лейкемией является острая лейкемия. Примеры острой лейкемии
10 включают, но не ограничены ими, острую лимфобластную лейкемию (ОЛЛ), острую миелоидную лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию и острую миелоцитарную лейкемию (например, миелобластную, промиелоцитарную, миеломоноцитарную, моноцитарную и эритролейкемию).

В некоторых вариантах раком является жидкая опухоль или плазмацитомы.
15 Плазмацитомы включают, но не ограничены ими, миелому. Миелома включает, но не ограничена ими, экстрамедуллярную плазмацитому, солитарную миелому и множественную миелому. В некоторых вариантах плазмацитомой является множественная миелома.

В некоторых вариантах раком является множественная миелома. Примеры
20 множественной миеломы включают, но не ограничены ими, IgG множественную миелому, IgA множественную миелому, IgD множественную миелому, IgE множественную миелому и несекреторную множественную миелому. В некоторых вариантах множественной миеломой является IgG множественная миелома. В некоторых вариантах множественной миеломой является IgA множественная миелома. В некоторых
25 вариантах множественной миеломой является вялотекущая или нечувствительная множественная миелома. В некоторых вариантах множественной миеломой является прогрессирующая множественная миелома. В некоторых вариантах множественная миелома может быть резистентной к лекарственному средству, такому как, но не ограниченному ими, бортезомиб, дексаметазон (Dex-), доксорубин (Dox-) и мелфалан
30 (LR).

Ингибиторы хэджхог

Описанные здесь способы включают введение ингибитора хэджхог, а именно, агента, который ингибирует сигнальный путь хэджхог, например, влияя на активность одного или более компонентов сигнального пути хэджхог, прямо или косвенно. В некоторых
35 вариантах ингибитор хэджхог присутствует в композиции наночастиц, такой как описанная здесь композиция наночастиц.

В общем, сигналы хэджхог возникают при взаимодействии белка хэджхог с рецептором хэджхог, Patched и со-рецептором Smoothened. Существует, по меньшей мере, два млекопитающих гомолога Patched, Ptch-1 и Ptch-2, оба которых представляют
40 собой 12 трансмембранных белков, содержащих опознающий стерин домен. Связывание хэджхог и Patched активирует Smoothened, имеющий семь доменов трансмембранный G-сопряженный белок, который, в свою очередь, запускает сигнальный каскад, который регулирует транскрипцию через факторы транскрипции «цинковые пальцы» семейства Gli (Gli-1, Gli-2 и Gli-3).

45 В контексте рака, сигнальный путь хэджхог может быть активирован в отсутствие хэджхог через активацию нисходящего компонента, например, через чрезмерную экспрессию/активацию Smoothened и/или мутацию с потерей функции в Patched, что дает конститутивную активацию сигнала хэджхог в отсутствие хэджхог.

В некоторых вариантах ингибитор хэджджог ингибирует сигнальный путь Sonic хэджджог. В некоторых вариантах ингибитор хэджджог ингибирует сигнальный путь Indian хэджджог. В некоторых вариантах ингибитор хэджджог ингибирует сигнальный путь Desert хэджджог. В некоторых вариантах ингибитор хэджджог ингибирует два или более из сигнального пути Sonic хэджджог, сигнального пути Indian хэджджог и сигнального пути Desert хэджджог.

Каждый сигнальный компонент хэджджог, в зависимости от его биологической функции и воздействия на исход нисходящей активации или экспрессии гена, может быть классифицирован либо как положительный, либо как отрицательный регулятор.

Положительным регулятором является сигнальный компонент хэджджог, который положительно влияет на передачу сигнала хэджджог, т.е. стимулирует нисходящие биологические события в присутствии хэджджог. Отрицательным регулятором является сигнальный компонент хэджджог, который отрицательно влияет на передачу сигнала хэджджог, т.е. ингибирует нисходящие биологические события в присутствии хэджджог. Ингибиторы хэджджог, описанные здесь, могут действовать либо на подавление положительного регулятора сигнального пути хэджджог, либо на активацию или улучшение отрицательного регулятора сигнального пути хэджджог.

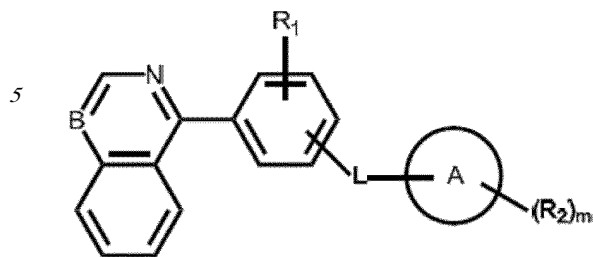
Таким образом, например, ингибитор хэджджог может ингибировать сигнальный путь хэджджог через одно или более из: 1) блокирование способности хэджджог преобразовывать сигнал, например, блокируя природный лиганд хэджджог (например, Shh, Dhh, Ihh) от связывания с рецептором; 2) блокирование рецептора хэджджог (например, Ptc-1, Ptc-2, Smo, и т.д.) от передачи сигналов в последующий компонент в сигнальном пути хэджджог, 3) блокирование потенцирования или стимулирования активности положительного регулирующего сигнального компонента хэджджог, или 4) активирование или улучшение репрессивной активности отрицательного регулирующего сигнального компонента хэджджог.

В некоторых вариантах ингибитор хэджджог блокирует взаимодействие между хэджджог и его рецептором (таким как Ptc-1 или Ptc-2). В некоторых вариантах ингибитор хэджджог ингибирует активность Smoothened. В некоторых вариантах ингибитор хэджджог действует на активность компонента сигнального пути хэджджог, включая, например, Patched (такой как Ptc-1 или Ptc-2), Smoothened, Gli (включая Gli-1, Gli-2 и Gli-3), Bmi-1, Fused, супрессор Fused, Costal2 (Cos2), HIP1 (взаимодействующий белок хэджджог) и Rab23.

В некоторых вариантах ингибитор хэджджог ингибирует сигнальное событие, вызванное активацией Smoothened. В некоторых вариантах ингибитор хэджджог непосредственно поражает Smoothened. В некоторых вариантах ингибитор хэджджог ингибирует один или более сигнальных компонентов нисходящего направления Smoothened. Например, в некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин); и б) эффективного количества агента, который ингибирует активность Smoothened. В некоторых вариантах представлен способ лечения пролиферативного заболевания (такого как рак) у индивидуума, включающий введение индивидууму: а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин); и б) эффективного количества агента, который непосредственно поражает Smoothened.

Ингибиторы хэджджог описаны в заявках на патенты PCT №№ PCT/US2010/037986 и PCT/US2010/037717, содержание которых включено сюда в качестве ссылок полностью.

Ингибиторы хэджхог в соответствии с данным изобретением включают соединения изохинолина и хиназолина Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

В является N или CH;

R₁ является водородом, галогеном, гидроксилом, амином, нитро, циано, алкилом, алкенилом, алкокси, алкоксикарбонилем, карбамоилом, алкилтио, сульфонилом, сульфинилом, циклоалкилом или гетероциклом;

L является кислородом, NR₃, NR₃CO, NR₃SO, NR₃SO₂, SO₂NR₃; NR₃CONH, NR₃CSNH, CONR₃, CSNR₃, NR₃CHR₄, NR₃PO или NR₃PO(OH);

кольцо А является арилом, гетероциклом, гетероарилом;

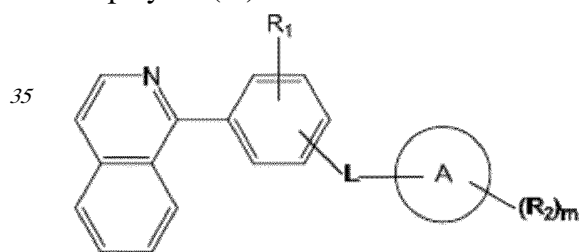
R₂ является водородом, гидроксилом, галогеном, амином, нитро, циано, ацилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкилтио, сульфонилом, сульфинилом, алкокси, алкоксикарбонилем, карбамоилом, ациламином, сульфамойлом или сульфонамидом; или R₂ является арилом, гетероциклом или гетероарилом, которые необязательно

замещены гидроксилом, галогеном, амином, нитро, циано, ацилом, алкилом, алканоилом, сульфонилом, сульфинилом, алкокси, карбамоилом, ациламином, сульфамойлом и сульфонамидом;

R₃ и R₄ независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной C₁-C₄ алкильной группы; и

m равно 0-4.

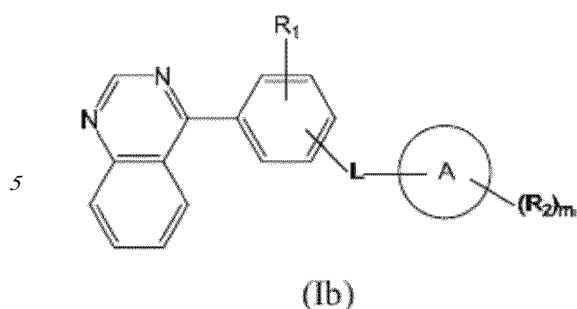
В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение изохинолина Формулы (Ia):



(Ia)

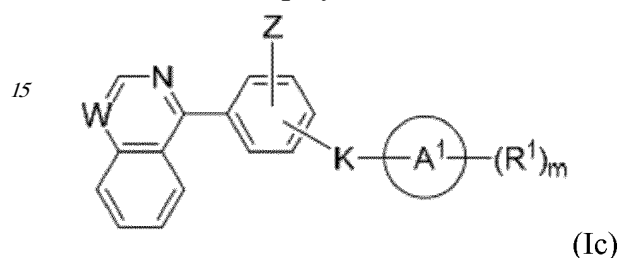
или его фармацевтически приемлемая соль, где L, R₁, R₂, R₃, R₄ и m такие, как определены для Формулы (I).

В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение хиназолина Формулы (Ib):



или его фармацевтически приемлемая соль, где L, R₁, R₂, R₃, R₄ и m такие, как
 10 определены для Формулы (I).

В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение изохинолина или
 хиназолина Формулы (Ic):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

K выбирают из NR³C(O), C(O)NR³, NR³S(O₂), S(O₂)NR³ и NR⁴C(O)NR⁵;

A¹ выбирают из арила, гетероциклила и гетероарила;

R¹ выбирают из H, галогена, нитро, -OR⁴, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкилсульфонила и
 25 C₁-C₆ галогеналкила;

m=0-4;

каждый R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из H и C₁-C₆ алкила;

W выбирают из CH и N;

Z выбирают из H, галогена и C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкилтио, -NR⁴R⁵, -OR⁴ и циано.

В некоторых вариантах Формулы (Ic),

K выбирают из NR³C(O), C(O)NR³, NR³S(O₂), S(O₂)NR³ и NR⁴C(O)NR⁵;

A¹ выбирают из фенила и пиридила;

R¹ выбирают из H, галогена, нитро, C₁-C₆ алкилсульфонила и C₁-C₆ алкила;

m=0-4;

каждый R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из H и C₁-C₆ алкила;

W выбирают из CH и N; и

Z выбирают из H, галогена и C₁-C₆ алкила.

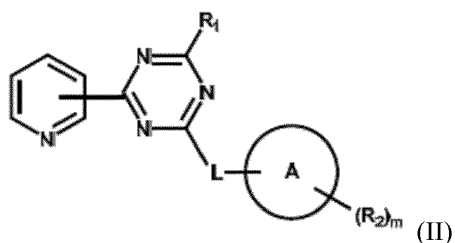
В некоторых вариантах ингибитор хэджхог выбирают из соединений изохинолина
 и хиназолина, представленных в Таблице 1. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог
 выбирают из соединений изохинолина и хиназолина, представленных в Таблице 4. В
 45 Таблице 4 представлены соединения изохинолина и хиназолина в качестве ингибиторов
 хэджхог.

Таблица 1

Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Соединение	Структура
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

Ингибиторы хэджхог в соответствии с данным изобретением включают соединения триазина Формулы (II):

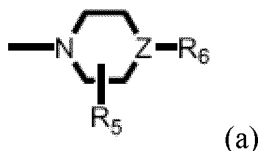


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L является NR_3CO , NR_3SO_2 , NR_3CONH , NR_3CSNH или NR_3CHR_4 ;

R_1 выбирают из:

- (i) amino, алкиламино, ариламино, гетероариламино;
 (ii) алкилтио, сульфинила, сульфонила, сульфоамила;
 (iii) алкилокси, алканоида, алкоксикарбонила;
 (iv) водорода, C₁-C₆ алкила, циклоалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила;
 (v) арила, гетероцикла, гетероарила;
 (vi) C₁-C₆ трифторалкила, циано и
 (vii) групп формулы (a):



где:

R₅ является водородом, C₁-C₄ алкилом, оксо;

Z является CH, где R₆ является водородом; или Z-R₆ является O; или Z является N, R₆ является водородом, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ арилом или гетероарилом, (C₃-C₇ циклоалкилом)C₁-C₄ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, C₂-C₆ алканойлом, C₁-C₆ алкоксикарбонил, C₂-C₆ алканойлокси, моно- и ди-(C₃-C₈ циклоалкил)аминоC₀-C₄ алкилом, (4-7-членный гетероцикл)C₀-C₄алкилом, C₁-C₆ алкилсульфонил, моно- и ди-(C₁-C₆ алкил) сульфонамидо и моно- и ди-(C₁-C₆ алкил)аминокарбонил, каждый из которых замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, циано, амино, -COOH и оксо;

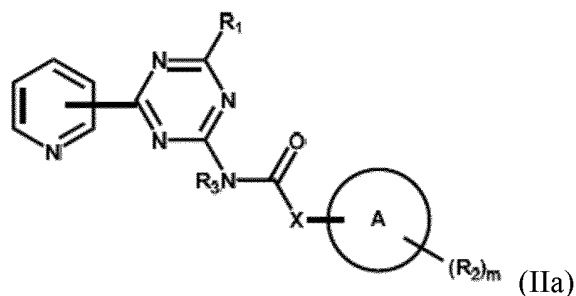
Кольцо A является арилом, гетероциклом, гетероарилом;

R₂ является гидроксидом, галогеном, амино, нитро, циано, алкилом, алкенилом, алкинилом, алканойлом, алкилтио, сульфонил, сульфинил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, ациламин, сульфоамид или сульфонамидом; или R₂ является арилом, гетероциклом или гетероарилом, которые необязательно замещены гидроксидом, галогеном, амино, нитро, циано, алкилом, ацилом, сульфонил, сульфинил, алкокси, карбамоил, ациламин, сульфоамид и сульфонамидом;

R₃ и R₄ являются независимо выбранными из водорода или необязательно замещенной C₁₋₄ алкильной группой; и

m равно 0-4.

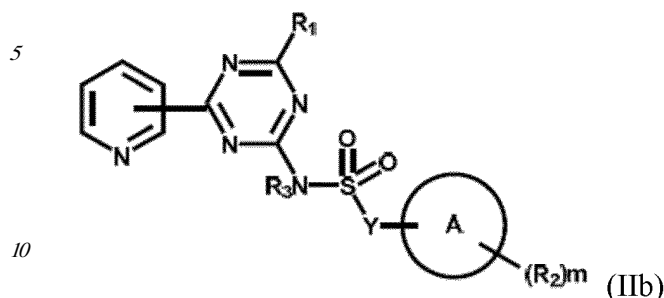
В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение триазины Формулы (IIa):



где A, R₁, R₂, R₃, R₄ и m такие, как определены для Формулы (II), и X отсутствует, является O, CR₄R₇ или NR₃; и

R_7 является водородом или необязательно замещенной C_1 - C_4 алкильной группой.

В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение триазина Формулы (IIb):

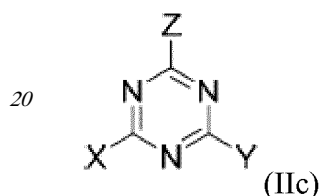


где A, R_1 , R_2 , R_3 и m такие, как определены для Формулы (II), и

Y отсутствует или является CR_4R_7 ; и

R_4 и R_7 такие, как определены для Формул (II) и (IIa).

В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является соединение триазина Формулы (IIc):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y выбирают из $-K-A^1-R^1$;

K выбирают из $NR^3C(O)$ и $NR^4C(O)NR^5$;

A^1 выбирают из арила, гетероарила и гетероциклила;

R^1 является одним или более заместителями, независимо выбранными из H, галогена, нитро, C_1 - C_6 алкилсульфонила, $-OR^4$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^3 выбирают из H, C_1 - C_6 алкила и $-C(O)-A^1-R^1$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбирают из H и C_1 - C_6 алкила;

X является пиридином;

Z выбирают из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилтио, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, $-NR^4R^5$ и циано.

В некоторых вариантах Формулы (IIc),

Y является $-K-A^1-R^1$;

K выбирают из $NR^3C(O)$ и $NR^4C(O)NR^5$;

A^1 выбирают из фенила и фурилы;

R^1 является одним или более заместителями, независимо выбранными из H, галогена, нитро, C_1 - C_6 алкилсульфонила, $-OR^4$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^3 выбирают из H, C_1 - C_6 алкила и $-C(O)-A^1-R^1$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбирают из H и C_1 - C_6 алкила;

X является пиридином;

Z выбирают из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкилтио и -NR⁴R⁵.

В некоторых вариантах ингибитор хэджхог выбирают из соединений триазины, представленных в Таблице 2. В некоторых вариантах ингибитор хэджхог выбирают из соединений триазины, представленных в Таблице 5. В Таблице 5 представлены примеры соединений тетразины в качестве ингибиторов хэджхог.

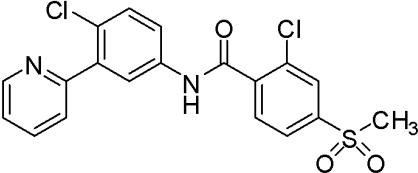
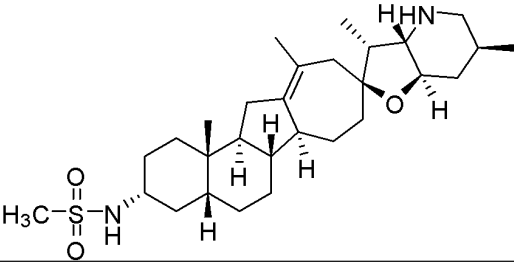
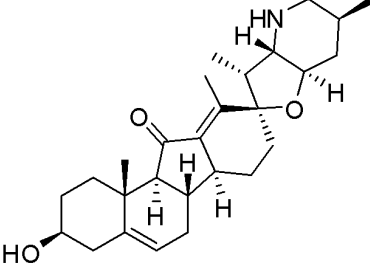
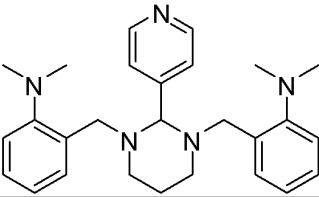
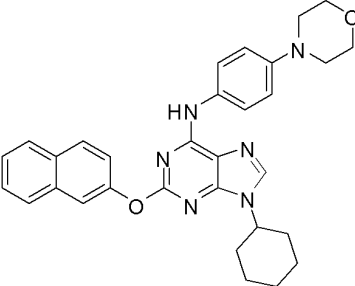
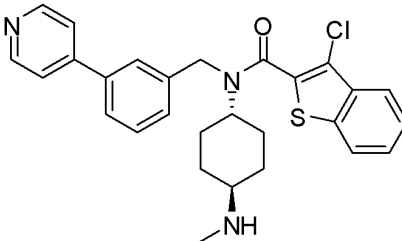
Таблица 2

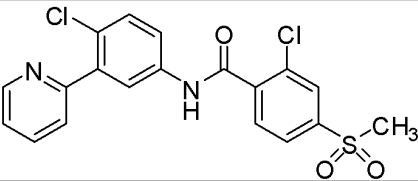
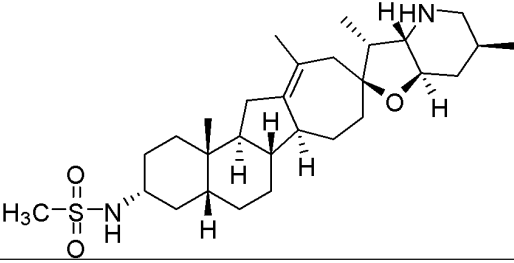
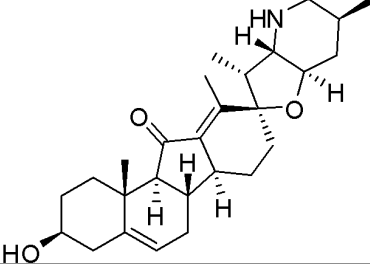
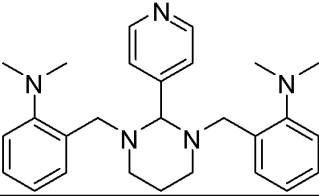
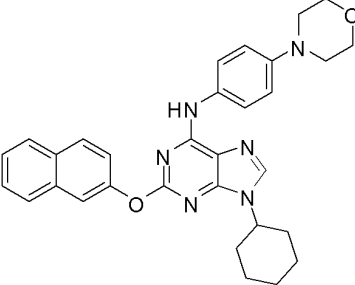
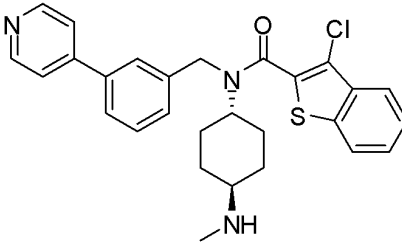
Соединение	Структура	Соединение	Структура
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5			

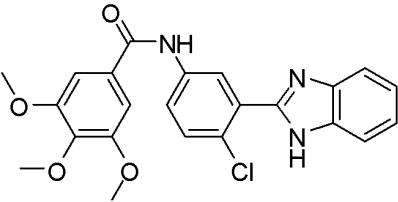
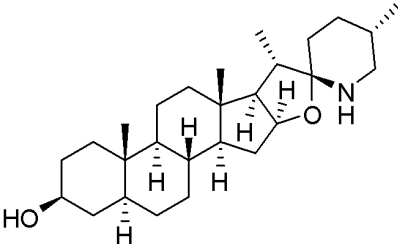
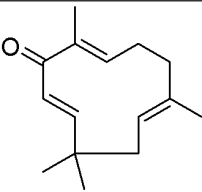
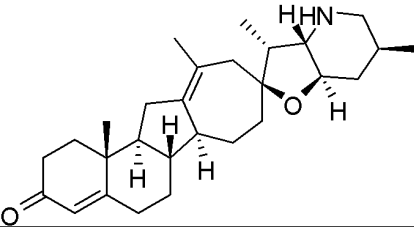
Другие ингибиторы хэджхог известны в данной области техники и включают, например, низкомолекулярные соединения, малые пептиды, антитела, антисмысловые олигонуклеотиды, миРНК и подобные. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является циклопамин или его соединение. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является Jervine, GANT61, пурморфамин, SAG, SANT-2, томатыдин, зерумбон или их производные. В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является любое из

следующих соединений: GDC-0449 (от Genentech и/или Curis); XL139, IPI926 (от Infinity Pharmaceuticals), IPI609 (IPI269609) или LDE225. В некоторых вариантах ингибитор хэджгог выбирают из соединений, представленных в Таблице 3.

Таблица 3

Соединение	Наименование	Химическая структура
1	GDC-0449	
2	IPI926	
3	Jervine	
4	GANT61	
5	Пурморфамин	
6	SAG	

Соединение	Наименование	Химическая структура
1	GDC-0449	
2	IPI926	
3	Jervine	
4	GANT61	
5	Пурморфамин	
6	SAG	

7	SANT-2	
8	Томатидин	
9	Зерумбон	
10	IPI609 (IPI269609)	
11	XL139	
12	LDE225	

В некоторых вариантах ингибитором хэджхог является NVP-LDE225 (от Novartis) или BMS-833923/XL139 (от Bristol-Myers Squibb и/или Exelixis).

Дополнительные ингибиторы хэджхог представлены в Rubin et al., Nature Reviews Drug Discovery 5, 1026-1033 (2006); Brunton et al., J. Medicinal Chemistry, 51(5): 1108-1110 (2008); Romer et al., Cancer Research 65:4975-4978 (2005); Chen et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 99(22): 14071-14076 (2002); Taipale et al., Nature 418: 892-897 (2002); Taipale et al., Nature 406:1005-1009 (2000); WO2009/086416, публикациях патентов США №№ US20080019961, US20050112125; US20050222087; US20050085519; US20040038876; US20040127474; US20040110663 и US20030166543, все которые включены сюда в качестве ссылок полностью.

Описанными здесь ингибиторами хэджхог могут быть сами агенты, их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтически приемлемые сложные эфиры, а также стереоизомеры, энантиомеры, рацемические смеси и подобные. Как описано выше, в некоторых вариантах ингибитор хэджхог представлен в форме наночастиц, включая ингибитор хэджхог и белок-носитель (такой как альбумин), таких как описанная здесь композиция наночастиц.

Представленные здесь ссылки на агенты также относятся к агенту или его производным, и следовательно данное изобретение охватывает и включает любые из этих вариантов (агент; агент или производное(ые)). "Производные" или "аналоги" агента или другой химической группы включают, но не ограничены ими, соединения, которые структурно подобны ингибитору хэджхог или группе или принадлежат к тому же общему химическому классу, к которому принадлежат ингибитор хэджхог или группа. В некоторых вариантах производное или аналог ингибитора хэджхог или

группы сохраняют такие же химические и/или физические свойства (включая, например, функциональность), присущие ингибитору хэджхог или группе.

Композиции наночастиц

Описанные здесь способы включают введение композиции наночастиц таксана и в
 5 некоторых вариантах композиции наночастиц ингибитора хэджхог. Наночастицы лекарственных средств, которые плохо растворимы в воде (таких как таксан), описаны, например, в патентах США №№ 5916596; 6506405; 6749868 и 6537579, а также в публикациях патента США №№ 2005/0004002 и 2007/0082838. Хотя приведенное ниже описание относится к таксанам, понятно, что то же самое применимо к описанным
 10 здесь ингибиторам хэджхог. Например, в некоторых вариантах представлены композиции, содержащие наночастицы, включающие (в различных вариантах, состоящие практически из) ингибитор хэджхог (такого как любой из описанных здесь ингибиторов хэджхог) и белок-носитель (такой как альбумин). Как описано выше, композиции наночастиц ингибитора хэджхог могут применяться в сочетании с композицией
 15 наночастиц таксана.

В некоторых вариантах композиция включает наночастицы со средним диаметром не более чем приблизительно 1000 нанометров (нм), таким как не более чем приблизительно 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 и 100 нм. В некоторых вариантах средний диаметр наночастиц составляет не более чем приблизительно 200 нм. В
 20 некоторых вариантах средний диаметр наночастиц составляет не более чем приблизительно 150 нм. В некоторых вариантах средний диаметр наночастиц составляет не более чем приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах средний диаметр наночастиц составляет от приблизительно 20 до приблизительно 400 нм. В некоторых вариантах средний диаметр наночастиц составляет от приблизительно 40 до
 25 приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах наночастицы являются фильтруемыми в стерильных условиях.

В некоторых вариантах наночастицы в описанной здесь композиции имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм, включая, например, не более чем приблизительно 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 или 60 нм. В
 30 некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 50% (например, по меньшей мере, приблизительно 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99%) всех наночастиц в композиции имеют диаметр не более чем приблизительно 200 нм, включая, например, не более чем приблизительно 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 или 60 нм. В некоторых вариантах по меньшей мере, приблизительно 50% (например, по меньшей мере,
 35 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99%) всех наночастиц в композиции попадают в интервал от приблизительно 20 до приблизительно 200 нм, включая, например, от приблизительно 30 до приблизительно 180 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 150, от приблизительно 50 до приблизительно 120 и приблизительно 60 до приблизительно 100 нм.

Размер частиц может быть определен способами, известным в данной области техники. Например, размер частиц может быть определен с применением фотонно-корреляционной спектроскопии или динамическим рассеянием света. Инструменты, применяемые для измерения размера субмикронных частиц, известны в данной области техники и включают, например, зета-сита Malvern, авто-сита Malvern, Coutler N4 и Amtesc.
 40 В некоторых вариантах применяемый здесь средний размер частиц относится к Z-среднему (например, гармоническому Z-среднему).

В некоторых вариантах белок-носитель имеет сульфгидрильные группы, которые могут образовывать дисульфидные связи. В некоторых вариантах по меньшей мере,

приблизительно 5% (включая, например, по меньшей мере, приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) белка-носителя в наночастичной части композиции поперечно сшиты (например, поперечно сшиты через одну или более дисульфидных связей).

5 В некоторых вариантах наночастицы включают таксан (такой как паклитаксел), покрытый белком-носителем, таким как альбумин (например, альбумин человеческой сыворотки). В некоторых вариантах композиция включает таксан в форме не наночастиц, где, по меньшей мере, приблизительно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% таксана в композиции имеют форму наночастиц. В некоторых вариантах таксан
10 в наночастицах составляет более приблизительно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% наночастицы по массе. В некоторых вариантах наночастицы имеют не полимерную матрицу. В некоторых вариантах наночастицы имеют сердцевину из таксана, которая практически не содержит полимерные материалы (такие как полимерная матрица).

В некоторых вариантах композиция наночастиц практически не содержит (например,
15 не содержит) поверхностно-активные вещества (такие как Кремофор®, Tween 80 или другие органические растворители, применяемые для введения таксанов). В некоторых вариантах композиция наночастиц содержит менее приблизительно 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5% или 1% органического растворителя. В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя (такого как альбумин) и таксана в композиции наночастиц
20 составляет приблизительно 18:1 или менее, например, приблизительно 15:1 или менее, например, приблизительно 10:1 или менее. В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя (такого как альбумин) и таксана в композиции попадает в интервал от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 13:1, от приблизительно 4:1 до
25 приблизительно 12:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 10:1. В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя и таксана в наночастичной части композиции составляет приблизительно 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 или менее.

В некоторых вариантах композиция наночастиц имеет одну или более из указанных выше характеристик.

30 Описанные здесь наночастицы могут присутствовать в сухой композиции (такой как лиофилизированная композиция) или суспендированы в биосовместимой среде. Подходящая биосовместимая среда включает, но не ограничена ими, воду, буферизованную водную среду, физиологический раствор, буферизованный физиологический раствор, необязательно буферизованные растворы аминокислот,
35 необязательно буферизованные растворы белков, необязательно буферизованные растворы сахаров, необязательно буферизованные растворы витаминов, необязательно буферизованные растворы синтетических полимеров, жиросодержащие эмульсии, и подобные.

Описанные здесь белки могут быть природными, т.е., происходящими или
40 полученными из природного источника (такими как кровь), или синтезированными (такими как химически синтезированные или синтезированные методами рекомбинантной ДНК).

Примеры подходящих белков-носителей включают белки, обычно существующие в крови или плазме, которые включают, но не ограничены ими, альбумин,
45 иммуноглобулин, включая IgA, липопротеины, аполипопротеин В, гликопротеин альфа-кислоты, макроглобулин бета-2, тироглобулин, трансферин, фибронектин, фактор VII, фактор VIII, фактор IX, фактор X, и подобные. В некоторых вариантах белком-носителем является белок не крови, такой как казеин, а-лактальбумин и β-лактоглобулин.

Белки-носители могут быть натуральными или синтетическими. В некоторых вариантах фармацевтически приемлемый носитель включает альбумин, такой как альбумин человеческой сыворотки. Альбумин человеческой сыворотки (АЧС) представляет собой высоко растворимый глобулярный белок M_r 65К и состоит из 585 аминокислот. АЧС

является наиболее многочисленным белком плазмы и вызывает 70-80% коллоидного осмотического давления человеческой плазмы. Последовательность аминокислот АЧС содержит всего 17 дисульфидных мостиков, один свободный тиол (Cys 34) и единственный триптофан (Trp 214). Внутривенное применение раствора АЧС показано для профилактики и лечения гиповолемического шока (см., например, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) и Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) и в сочетании с обменным переливанием крови в лечении гипербилирубинемии новорожденных (см., например, Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Рассматриваются другие альбумины, такие как альбумин бычьей сыворотки. Применение нечеловеческих альбуминов может быть возможным, например, в контексте применения этих композиций у млекопитающих, отличных от человека, например, в ветеринарии (включая домашних животных и сельское хозяйство).

Альбумин человеческой сыворотки (АЧС) имеет множество гидрофобных мест связывания (всего восемь для жирных кислот, эндогенный лиганд АЧС) и связывает различные наборы таксанов, особенно нейтральные и отрицательно заряженные гидрофобные соединения (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Было предположено два места связывания с высоким сродством в субдоменах IIА и IIIА АЧС, которые являются сильно удлинненными гидрофобными желобами с заряженными лизиновыми и аргининовыми остатками рядом с поверхностью, которая действует в качестве места присоединения для элементов полярного лиганда (см., например, Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15 (199b), и Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). Было показано, что паклитаксел и пропофол связывают АЧС (см., например, Paal et al., *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a), Purcell et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), и Garrido et al., *Rev. Esp. Anestesiología y Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Кроме того, было показано, что доцетаксел связывает белки человеческой сыворотки (см., например, Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)).

Белок-носитель (такой как альбумин) в композиции обычно служит в качестве носителя для таксана, т.е., белок-носитель в композиции делает таксан более суспендируемым в водной среде, или помогает поддерживать суспензию, по сравнению с композициями, не содержащими белок-носитель. Это позволяет избежать применения токсичных растворителей (или поверхностно-активных веществ) для солюбилизации таксана, и, тем самым, может ослабить один или более побочных эффектов от введения таксана индивидууму (такому как человек). Таким образом, в некоторых вариантах описанная здесь композиция практически не содержит (например, не содержит) поверхностно-активные вещества, такие как Кремофор (включая Кремофор EL[®] (BASF)). В некоторых вариантах композиция наночастиц практически не содержит (например, не содержит) поверхностно-активные вещества.

Количество белка-носителя в описанной здесь композиции варьируется в зависимости от других компонентов в композиции. В некоторых вариантах композиция содержит

белок-носитель в количестве, которое достаточно для стабилизации таксана в водной суспензии, например, в виде стабильной коллоидной суспензии (такой как стабильная суспензия наночастиц). В некоторых вариантах белок-носитель содержится в количестве, которое снижает скорость оседания таксана в водной среде. В композициях, содержащих частицы, количество белка-носителя также зависит от размера и плотности наночастиц таксана.

Таксан "стабилизирован" в водной суспензии, если он остается суспендированным в водной среде (например, без видимого осаждения или седиментации) в течение длительного периода времени, например, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 или 72 часов. Суспензия обычно, но не обязательно, подходит для введения индивидууму (такому как человек). Стабильность суспензии обычно (но не обязательно) оценивается при температуре хранения (такой как комнатная температура (такая как 20-25°C) или в условиях замораживания (например, при 4°C)). Например, суспензия считается стабильной при температуре хранения, если она демонстрирует отсутствие образования хлопьев или агрегации частиц, видимых невооруженным глазом, или при рассматривании через оптический микроскоп при 1000-кратном увеличении, в течение приблизительно пятнадцати минут после приготовления суспензии. Стабильность также оценивают в усиленных условиях тестирования, например, при температуре выше приблизительно 40°C.

В некоторых вариантах белок-носитель присутствует в количестве, которое достаточно для стабилизации таксана в водной суспензии при определенной концентрации. Например, концентрация таксана в композиции составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/мл, включая, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах концентрация таксана составляет, по меньшей мере, приблизительно 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл и 50 мг/мл. В некоторых вариантах белок-носитель присутствует в количестве, которое позволяет избежать применения поверхностно-активных веществ (таких как Кремофор), так, что композиция не содержит или практически не содержит поверхностно-активное вещество (такое как Кремофор).

В некоторых вариантах композиция в жидкой форме содержит от приблизительно 0,1% до приблизительно 50% (масс./об.) (например, приблизительно 0,5% (масс./об.), приблизительно 5% (масс./об.), приблизительно 10% (масс./об.), приблизительно 15% (масс./об.), приблизительно 20% (масс./об.), приблизительно 30% (масс./об.), приблизительно 40% (масс./об.) или приблизительно 50% (масс./об.)) белка-носителя. В некоторых вариантах композиция в жидкой форме содержит от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% (масс./об.) белка-носителя.

В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя, например, альбумина, к таксану в композиции наночастиц таксана таково, что достаточное количество таксана связывается с, или транспортируется, клетками. Хотя массовое отношение белка-носителя к таксану должно быть оптимизировано для различных сочетаний белка-носителя и таксана, обычно массовое отношение белка-носителя, например, альбумина, к таксану (масс./масс.) составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:1, от приблизительно 0,02:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 0,05:1 до

приблизительно 20:1, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 9:1 или приблизительно 9:1. В некоторых вариантах массовое отношение белка-носителя к таксану составляет приблизительно 18:1 или менее, 15:1 или менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или менее, 9:1 или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или менее и 3:1 или менее.

В некоторых вариантах белок-носитель позволяет вводить композицию индивидууму (такому как человек) без значительных побочных эффектов. В некоторых вариантах белок-носитель (такой как альбумин) находится в количестве, которое эффективно для снижения одного или более побочных эффектов от введения таксана человеку. Термин "снижение одного или более побочных эффектов от введения таксана" относится к снижению, облегчению, исчезновению или избежанию одного или более нежелательных побочных эффектов, вызванных таксаном, а также побочных эффектов, вызванных носителями для доставки (таких как растворители, которые делают таксаны подходящими для инъекции), применяемыми для доставки таксана. Такие побочные эффекты включают, например, миелосупрессию, нейротоксичность, гиперчувствительность, воспаление, раздражение вен, флебит, боль, раздражение кожи, периферийную невропатию, нейтропеническую лихорадку, анафилактическую реакцию, тромбоз вен, кровоизлияние и их сочетание. Эти побочные эффекты, однако, являются только примерными, и также могут быть снижены другие побочные эффекты или сочетания побочных эффектов, связанных с таксанами.

В некоторых вариантах композиция содержит Abрахане®. Abрахане® представляет собой композицию паклитаксела, стабилизированную USP человеческого альбумина, которая может быть диспергирована непосредственно во вводимом физиологическом растворе. При диспергировании в подходящей водной среде, такой как 0,9% инъекция хлорида натрия или 5% инъекция декстрозы, Abрахане® образует стабильную коллоидную суспензию паклитаксела. Средний размер наночастиц в коллоидной суспензии составляет приблизительно 130 нанометров. Так как АЧС свободно растворяется в воде, Abрахане® может быть восстановлен с широким спектром концентраций от разбавленной (0,1 мг/мл паклитаксела) до концентрированной (20 мг/мл паклитаксела), включая, например, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл.

Способы получения композиций наночастиц известны в данной области техники. Например, наночастицы, содержащие таксаны (такие как паклитаксел) и белок-носитель (такой как альбумин) могут быть получены в условиях высокого сдвигающего усилия (например, ультразвук, гомогенизация при высоком давлении или подобные). Эти способы описаны, например, в патентах США №№ 5916596; 6506405; 6749868 и 6537579, а также в публикациях патентов США №№ 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 и заявке РСТ WO08/137148.

Коротко, таксан (такой как паклитаксел) растворяют в органическом растворителе, и раствор добавляют к раствору альбумина человеческой сыворотки. Смесь подвергают гомогенизации при высоком давлении. Затем органический растворитель удаляют выпариванием. Полученная дисперсия может быть далее лиофилизирована. Подходящий органический растворитель включает, например, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, хлорированные растворители и другие растворители, известные в данной области

техники. Например, органическим растворителем может быть метиленхлорид или хлороформ/спирт (такой как этанол), например, в соотношении 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 или 9:1.

Способы введения

5 Как описано выше, композиция, содержащая наночастицы, включающие таксан (также называемая "композиция наночастиц таксана"), и ингибитор хэджхог, могут вводиться одновременно (т.е., одновременное введение) и/или последовательно (т.е., последовательное введение). Способ введения для различных компонентов описан ниже более подробно. Описанный здесь способ введения может применяться ко всем
10 описанным здесь способам.

В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана и ингибитор хэджхог (включая определенные описанные здесь агенты) вводят одновременно. Термин "одновременное введение" в данном описании означает, что композицию наночастиц таксана и ингибитор хэджхог вводят с перерывом не более приблизительно 15 минут,
15 например, не более приблизительно 10, 5 или 1 минуты. Если лекарственные средства вводят одновременно, таксан в наночастицах и ингибитор хэджхог могут содержаться в одной и той же композиции (например, в композиции, содержащей и наночастицы и ингибитор хэджхог) или в разных композициях (например, наночастицы содержатся в одной композиции, и ингибитор хэджхог содержится в другой композиции.

20 В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана и ингибитор хэджхог вводят последовательно. Термин "последовательное введение" в данном описании означает, что таксан в композиции наночастиц таксана и ингибитор хэджхог вводят с интервалом более приблизительно 15 минут, например, более приблизительно 20, 30, 40, 50, 60 или более минут. Либо композиция наночастиц таксана, либо ингибитор хэджхог может
25 вводиться первым. Композиция наночастиц таксана и ингибитор хэджхог содержатся в разных композициях, которые могут быть в одной или в разных упаковках.

В некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог является совпадающим, т.е. период введения композиции наночастиц таксана и период введения ингибитора хэджхог пересекаются. В некоторых вариантах введение
30 композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог является не совпадающим. Например, в некоторых вариантах введение композиции наночастиц таксана заканчивают до введения ингибитора хэджхог. В некоторых вариантах введение ингибитора хэджхог заканчивают до введения композиции наночастиц таксана. Период времени между этими двумя не совпадающими введениями может варьироваться от
35 приблизительно двух до восьми недель, например, приблизительно четырех недель.

Частота дозирования содержащей лекарственное средство композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог может варьироваться в курсе лечения, в зависимости от мнения лечащего врача. При отдельном введении, содержащая лекарственное средство композиция наночастиц таксана и ингибитор хэджхог могут вводиться с различной
40 частотой и интервалами. Например, содержащая лекарственное средство композиция наночастиц таксана может вводиться еженедельно, а ингибитор хэджхог может вводиться более или менее часто. В некоторых вариантах могут применяться композиции таксан-содержащих наночастиц и/или ингибитора хэджхог с замедленным высвобождением. Различные композиции для достижения замедленного высвобождения
45 известны в данной области техники.

Композиция наночастиц таксана и ингибитор хэджхог могут вводиться с применением одного и того же способа введения или различных способов введения. В некоторых вариантах (для одновременного и последовательного введения) таксан в композиции

наночастиц таксана и ингибитор хэджхог вводят в предварительно определенном соотношении. Например, в некоторых вариантах массовое соотношение таксана в композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог составляет приблизительно 1 к 1. В некоторых вариантах массовое соотношение может составлять от приблизительно 0,001 до приблизительно 1 и от приблизительно 1000 до приблизительно 1, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 и от 100 до приблизительно 1. В некоторых вариантах массовое соотношение таксана в композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог составляет менее приблизительно 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 и 1:1. В некоторых вариантах массовое соотношение таксана в композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог составляет более приблизительно 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Также рассматриваются другие соотношения.

Дозы, требуемые для таксана и/или ингибитора хэджхог, могут (но не обязательно) быть ниже, чем обычно требуется при введении каждого агента по отдельности. Таким образом, в некоторых вариантах вводится субтерапевтическое количество таксана в композиции наночастиц таксана и/или ингибитора хэджхог. "Субтерапевтическое количество" или "субтерапевтический уровень" относится к количеству, которое меньше терапевтического количества, то есть меньше количества, обычно применяемого при введении таксана в композиции наночастиц таксана и/или ингибитора хэджхог по отдельности. Снижение может быть выражено относительно количества, вводимого при данном способе введения и/или количества, вводимого в течение данного периода времени (сниженная частота).

В некоторых вариантах достаточное количество ингибитора хэджхог вводят для того, чтобы снизить обычную дозу таксана в композиции наночастиц таксана, требуемую для достижения той же степени лечения на, по меньшей мере, приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В некоторых вариантах достаточное количество таксана в композиции наночастиц таксана вводят для того, чтобы снизить обычную дозу ингибитора хэджхог, требуемую для достижения той же степени лечения на, по меньшей мере, приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более.

В некоторых вариантах доза таксана в композиции наночастиц таксана и ингибитора хэджхог снижена по сравнению с соответствующей обычно дозой каждого при введении по отдельности. В некоторых вариантах таксан в композиции наночастиц таксана и ингибитор хэджхог вводят в субтерапевтическом, т.е., сниженном количестве. В некоторых вариантах доза композиции наночастиц таксана и/или ингибитор хэджхог значительно меньше, чем установленная максимальная токсичная доза (МТД) соответствующего агента при введении по отдельности. Например, доза композиции наночастиц таксана и/или ингибитора хэджхог менее приблизительно 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от МТД соответствующего агента при введении по отдельности.

В некоторых вариантах доза таксана и/или доза ингибитора хэджхог выше, чем обычно требуется при введении каждого агента по отдельности. Например, в некоторых вариантах доза композиции наночастиц таксана и/или ингибитора хэджхог значительно выше установленной максимальной токсичной дозы (МТД) соответствующего агента при введении по отдельности. Например, доза композиции наночастиц таксана и/или ингибитора хэджхог составляет более приблизительно 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от МТД соответствующего агента при введении по отдельности.

В некоторых вариантах количество таксана (например, паклитаксела) в композиции находится в любом из представленных ниже интервалов: от приблизительно 0,5 до

приблизительно 5 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 15 до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 25 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 25 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 до

5 приблизительно 75 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 75 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 125 мг, от приблизительно 125 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 до приблизительно 175 мг, от приблизительно 175 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 225 мг, от приблизительно 225 до

10 приблизительно 250 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 350 мг, от приблизительно 350 до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 450 мг или от приблизительно 450 до приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах количество таксана (например, паклитаксела) или его производного в эффективном количестве

15 композиции (например, в стандартной лекарственной форме) составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг, например, от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах концентрация таксана (например, паклитаксела) в композиции является разбавленной (приблизительно 0,1 мг/мл) или концентрированной

20 (приблизительно 100 мг/мл), включая, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах концентрация таксана (например,

25 паклитаксела) составляет, по меньшей мере, приблизительно 0,5 мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл или 50 мг/мл.

Примерные эффективные количества таксана (например, паклитаксела) в композиции наночастиц таксана включают, но не ограничены ими, приблизительно 25 мг/м², 30

30 мг/м², 50 мг/м², 60 мг/м², 75 мг/м², 80 мг/м², 90 мг/м², 100 мг/м², 120 мг/м², 125 мг/м², 150 мг/м², 160 мг/м², 175 мг/м², 180 мг/м², 200 мг/м², 210 мг/м², 220 мг/м², 250 мг/м², 260 мг/м², 300 мг/м², 350 мг/м², 400 мг/м², 500 мг/м², 540 мг/м², 750 мг/м², 1000 мг/м² или

35 1080 мг/м² таксана (например, паклитаксела). В различных вариантах, композиция включает менее приблизительно 350 мг/м², 300 мг/м², 250 мг/м², 200 мг/м², 150 мг/м², 120 мг/м², 100 мг/м², 90 мг/м², 50 мг/м² или 30 мг/м² таксана (например, паклитаксела). В некоторых вариантах количество таксана (например, паклитаксела) на дозу составляет

40 менее приблизительно 25 мг/м², 22 мг/м², 20 мг/м², 18 мг/м², 15 мг/м², 14 мг/м², 13 мг/м², 12 мг/м², 11 мг/м², 10 мг/м², 9 мг/м², 8 мг/м², 7 мг/м², 6 мг/м², 5 мг/м², 4 мг/м², 3 мг/м², 2 мг/м² или 1 мг/м². В некоторых вариантах эффективное количество таксана (например, паклитаксела) в композиции попадает в любой из представленных ниже

45 интервалов: от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг/м², от приблизительно 10 до приблизительно 25 мг/м², от приблизительно 25 до приблизительно 50 мг/м², от приблизительно 50 до приблизительно 75 мг/м², от приблизительно 75 до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 100

до приблизительно 125 мг/м^2 , от приблизительно 125 до приблизительно 150 мг/м^2 , от приблизительно 150 до приблизительно 175 мг/м^2 , от приблизительно 175 до приблизительно 200 мг/м^2 , от приблизительно 200 до приблизительно 225 мг/м^2 , от приблизительно 225 до приблизительно 250 мг/м^2 , от приблизительно 250 до приблизительно 300 мг/м^2 , от приблизительно 300 до приблизительно 350 мг/м^2 или от приблизительно 350 до приблизительно 400 мг/м^2 . Предпочтительно, эффективное количество таксана (например, паклитаксела) в композиции составляет от приблизительно 5 до приблизительно 300 мг/м^2 , например, от приблизительно 100 до приблизительно 150 мг/м^2 , приблизительно 120 мг/м^2 , приблизительно 130 мг/м^2 или приблизительно 140 мг/м^2 .

В некоторых вариантах любого из указанных выше аспектов эффективное количество таксана (например, паклитаксела) в композиции включает, по меньшей мере, приблизительно 1 мг/кг , $2,5 \text{ мг/кг}$, $3,5 \text{ мг/кг}$, 5 мг/кг , $6,5 \text{ мг/кг}$, $7,5 \text{ мг/кг}$, 10 мг/кг , 15 мг/кг или 20 мг/кг . В различных вариантах эффективное количество таксана (например, паклитаксела) в композиции включает менее приблизительно 350 мг/кг , 300 мг/кг , 250 мг/кг , 200 мг/кг , 150 мг/кг , 100 мг/кг , 50 мг/кг , 25 мг/кг , 20 мг/кг , 10 мг/кг , $7,5 \text{ мг/кг}$, $6,5 \text{ мг/кг}$, 5 мг/кг , $3,5 \text{ мг/кг}$, $2,5 \text{ мг/кг}$ или 1 мг/кг таксана (например, паклитаксела).

Примеры частоты введения для композиции наночастиц таксана (и, как указано ниже, для ингибитора хэджхог) включают, но не ограничены ими, еженедельно без перерыва; еженедельно в течение трех из четырех недель; один раз каждые три недели; один раз каждые две недели; еженедельно, каждые две из трех недель. В некоторых вариантах композицию вводят один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели, один раз каждые 4 недели, один раз каждые 6 недель или один раз каждые 8 недель. В некоторых вариантах композицию вводят, по меньшей мере, приблизительно $1\times$, $2\times$, $3\times$, $4\times$, $5\times$, $6\times$ или $7\times$ (т.е., ежедневно) в течение недели. В некоторых вариантах интервалы между введениями составляют менее приблизительно 6 месяцев, 3 месяцев, 1 месяца, 20 дней, 15, дней, 12 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня. В некоторых вариантах интервалы между введениями составляют более приблизительно 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах в режиме дозирования нет перерывов. В некоторых вариантах интервал между введениями составляет не более приблизительно 35 недели.

Введение композиции наночастиц таксана (и ингибитора хэджхог) может проводиться в течение длительного периода времени, например, от приблизительно месяца до приблизительно семи лет. В некоторых вариантах композицию вводят в течение, по меньшей мере, приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 или 84 месяцев. В некоторых вариантах таксан (например, паклитаксел) вводят в течение, по меньшей мере, одного месяца, где интервал между введениями составляет не более приблизительно недели, и где доза таксана (например, паклитаксела) при каждом введении составляет от приблизительно $0,25 \text{ мг/м}^2$ до приблизительно 75 мг/м^2 , например, от приблизительно $0,25 \text{ мг/м}^2$ до приблизительно 25 мг/м^2 или от приблизительно 25 мг/м^2 до приблизительно 50 мг/м^2 .

В некоторых вариантах дозировка таксана (например, паклитаксела) в композиции наночастиц таксана может составлять $5\text{-}400 \text{ мг/м}^2$ при введении в течение 3 недель, или

5-250 мг/м² при введении в течение недели. Например, количество таксана (например, паклитаксела) составляет от приблизительно 60 до приблизительно 300 мг/м² (например, приблизительно 260 мг/м²).

5 Другие примерные расписания введения для композиции наночастиц таксана (например, композиции наночастиц таксана паклитаксела/альбумин) включают, но не ограничены ими, 100 мг/м², еженедельно, без перерыва; 75 мг/м² еженедельно, 3 из
 10 четырех недель; 100 мг/м², еженедельно, 3 из 4 недель; 125 мг/м², еженедельно, 3 из 4 недель; 125 мг/м², еженедельно, 2 из 3 недель; 130 мг/м², еженедельно, без перерыва; 175 мг/м², один раз каждые 2 недели; 260 мг/м², один раз каждые 2 недели; 260 мг/м², один раз каждые 3 недели; 180-300 мг/м², каждые три недели; 60-175 мг/м², еженедельно, без перерыва; 20-150 мг/м² два раза в неделю; и 150-250 мг/м² два раза в неделю. Частота
 15 введения композиции может меняться в курсе лечения в зависимости от мнения лечащего врача.

В некоторых вариантах индивидуума лечат за, по меньшей мере, приблизительно один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять циклов лечения. Описанные здесь композиции позволяют вливание индивидууму в течение времени
 20 вливания, которое меньше приблизительно 24 часов. Например, в некоторых вариантах композицию вводят в течение периода вливания менее приблизительно 24 часов, 12 часов, 8 часов, 5 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа, 30 минут, 20 минут или 10 минут. В некоторых вариантах композицию вводят в течение периода вливания от приблизительно 30 минут.

25 Другие примерные дозы таксана (в некоторых вариантах паклитаксела) в композиции наночастиц таксана включают, но не ограничены ими, приблизительно 50 мг/м², 60 мг/м², 75 мг/м², 80 мг/м², 90 мг/м², 100 мг/м², 120 мг/м², 160 мг/м², 175 мг/м², 200 мг/м², 210 мг/м², 220 мг/м², 260 мг/м² и 300 мг/м². Например, доза паклитаксела в композиции
 30 наночастиц таксана может составлять 100-400 мг/м² при введении в течение 3 недель или 50-250 мг/м² при введении в течение недели.

Другие примерные расписания введения композиция наночастиц таксана (такой как композиция наночастиц таксана паклитаксел/альбумин, например, Abraxane®) включают,
 35 но не ограничены ими, 100 мг/м², еженедельно, без перерыва; 75 мг/м² еженедельно, 3 из четырех недель; 100 мг/м², еженедельно, 3 из 4 недель; 125 мг/м², еженедельно, 3 из 4 недель; 125 мг/м², еженедельно, 2 из 3 недель; 130 мг/м², еженедельно, без перерыва; 175 мг/м², один раз каждые 2 недели; 260 мг/м², один раз каждые 2 недели; 260 мг/м²,
 40 один раз каждые 3 недели; 180-300 мг/м², каждые три недели; 60-175 мг/м², еженедельно, без перерыва. Кроме того, таксан (отдельно или в комбинированной терапии) может вводиться согласно метрономному расписанию введения, описанному здесь. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана (например, Abraxane®) вводят еженедельно в дозе приблизительно 10-200 мг/кг (включая, например, приблизительно
 45 10-40 мг/кг, 40-60 мг/кг, 60-80 мг/кг, 80-100 мг/кг, 100-120 мг/кг, 120-140 мг/кг, 140-160 мг/кг, 160-180 мг/кг и 180-200 мг/кг) на введение. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана (например, Abraxane®) вводят один раз каждые четыре дня в дозе приблизительно 10-200 мг/кг (включая, например, приблизительно 10-40 мг/кг, 40-60

мг/кг, 60-80 мг/кг, 80-100 мг/кг, 100-120 мг/кг, 120-140 мг/кг, 140-160 мг/кг, 160-180 мг/кг и 180-200 мг/кг) на введение. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана (например, Abрахане®) вводят ежедневно (например, в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней) в дозе приблизительно 10-30 мг/кг на введение. В некоторых вариантах

5 композицию наночастиц таксана (например, Abрахане®) вводят еженедельно в дозе приблизительно 50-150 мг/м² (включая, например, приблизительно 50-100 мг/м² и 100-150 мг/м²) на введение. В некоторых вариантах композицию наночастиц таксана (например, Abрахане®) вводят один раз каждые три недели в дозе приблизительно 50-

10 300 мг/м² (включая, например, приблизительно 50-100 мг/м², 100-150 мг/м², 150-200 мг/м², 200-250 мг/м² и 250-300 мг/м) на введение.

Частота введения ингибитора хэджхог может быть одинаковой или разной с частотой введения для композиции наночастиц таксана. Например, ингибитор хэджхог может вводиться ежедневно, 6 раз в неделю, 5 раз в неделю, 4 раза в неделю, 3 раза в неделю,

15 два раза в неделю или еженедельно. Примерные количества ингибитора хэджхог включают, но не ограничены ими, следующие интервалы: от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 15 до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 25 мг, от приблизительно 20 до приблизительно

20 50 мг, от приблизительно 25 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 75 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 75 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 125 мг, от приблизительно 125 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 до

25 приблизительно 175 мг, от приблизительно 175 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 225 мг, от приблизительно 225 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 350 мг, от приблизительно 350 до

30 приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 450 мг или от приблизительно 450 до приблизительно 500 мг. Например, ингибитор хэджхог может вводиться в дозе от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг (включая,

35 например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 60 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 80 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 120 мг/кг, от приблизительно 120 мг/кг до приблизительно 140 мг/кг, от приблизительно 140 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг). Например, в некоторых вариантах циклопамин вводят (например, перорально) в дозе приблизительно 1-20 мг/кг, 20-40 мг/кг, 40-60 мг/кг, 60-80 мг/кг, 80-100 мг/кг, 100-120 мг, ежедневно.

Композиция наночастиц таксана (и ингибитор хэджхог) описанная здесь, может

40 вводиться индивидууму (такому как человек) различными путями, включая, например, внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, внутрилегочный, пероральный, ингаляцией, интравезикулярный, внутримышечный, внутритрахеальный, подкожный, внутриглазной, интратекальный, через слизистую и через кожу. В некоторых вариантах могут применяться варианты композиции с непрерывным выделением. В одном варианте

45 данного изобретения наночастицы (такие как наночастицы альбумина) соединений в соответствии с данным изобретением могут вводиться любым приемлемым путем, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, внутримышечный, чрезкожный, внутривенный, через ингалятор или другие системы доставки с воздухом, и подобные.

Может применяться сочетание описанных здесь схем введения. Описанные здесь способы комбинированной терапии могут проводиться отдельно или в сочетании с другой терапией, такой как хирургия, облучение, химиотерапия, иммунотерапия, генная терапия, и подобные. Кроме того, человек, подверженный повышенному риску развития пролиферативного заболевания, может получать лечение, направленное на ингибирование и/или задержку развития заболевания.

Как понятно специалистам в данной области техники, подходящие дозы ингибиторов хэджхог приблизительно такие, которые уже применяются в клинической терапии, где ингибитор хэджхог вводят отдельно или в сочетании с ингибиторами хэджхог. Изменение дозы может потребоваться в зависимости от лечимого состояния. Как описано выше, в некоторых вариантах ингибиторы хэджхог могут вводиться в меньшей дозе.

Другие компоненты в композиции наночастиц

Описанные здесь наночастицы могут присутствовать в композиции, которая включает другие агенты, наполнители или стабилизаторы. Например, для повышения стабильности отрицательного зета потенциала наночастиц, могут быть добавлены определенные отрицательно заряженные компоненты. Такие отрицательно заряженные компоненты включают, но не ограничены ими, соли желчных кислот, включающие гликохолевую кислоту, холевую кислоту, хенодеоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, гликохенодеоксихолевую кислоту, таурохенодеоксихолевую кислоту, литохолевую кислоту, урсодеоксихолевую кислоту, дегидрохолевую кислоту и другие; фосфолипиды, включая фосфолипиды, основанные на лецитине (яичный желток), которые включают следующие фосфатидилхолины: пальмитоиллеоилфосфатидилхолин, пальмитоиллинолеилфосфатидилхолин, стеароиллинолеилфосфатидилхолин, стеароиллеоилфосфатидилхолин, стеароиларахидоилфосфатидилхолин и дипальмитоилфосфатидилхолин. Другие фосфолипиды включают L-α-димиристоилфосфатидилхолин (ДМФХ), диолеилфосфатидилхолин (ДОФХ), дистеароилфосфатидилхолин (ДСФХ), гидрированный соевый фосфатидилхолин (ГСФХ) и другие родственные соединения. Также в качестве добавок подходят отрицательно заряженные поверхностно-активные вещества или эмульгаторы, например, холестерилсульфат натрия и подобные.

В некоторых вариантах композиция подходит для введения человеку. В некоторых вариантах композиция подходит для введения млекопитающему, такому как, в ветеринарном контексте, домашние животные и сельскохозяйственные животные. Существует множество подходящих формул композиций наночастиц (см., например, патенты США №№ 5916596 и 6096331). Представленные ниже композиции и способы являются только примерными и не ограничивающими. Композиции, подходящие для перорального введения, могут включать (a) жидкие растворы, такие как эффективное количество соединения, растворенное в разбавителях, таких как вода, физиологический раствор или апельсиновый сок, (b) капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента, в виде твердого вещества или гранул, (c) суспензии в подходящей жидкости, и (d) подходящие эмульсии. Таблетированные формы могут включать одно или более из лактозы, маннита, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, аравийской камеди, желатина, коллоидной двуокиси кремния, кроскармеллозы натрия, талька, стеарата магния, стеариновой кислоты и других наполнителей, красителей, буферных агентов, увлажняющих агентов, консервантов, вкусовых добавок и фармакологически совместимых наполнителей. Пастилки могут включать активный ингредиент во вкусовой добавке, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте,

а также пастилки могут содержать активный ингредиент в инертном основании, таком как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь, эмульсии, гели, и подобные, содержащие, в дополнение к активному ингредиенту, такие наполнители, которые известны в данной области техники.

5 Примеры подходящих носителей и разбавителей включают, но не ограничены ими, лактозу, декстрозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат натрия, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, физиологический раствор, сироп, метилцеллюлозу, метил- и пропилгидроксibenзоаты, тальк, стеарат магния и
10 минеральное масло. Композиции могут дополнительно включать смазывающие агенты, увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, консерванты, подсластители или вкусовые добавки.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать
15 антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворы, которые делают композицию совместимой с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Композиции могут быть представлены в виде герметично закрытых контейнеров с одной или множеством доз, таких как ампулы
20 и флаконы, и могут храниться в высушенном вымораживании (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого наполнителя, например, воды, для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного применения растворы и суспензии для инъекций могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительны
25 композиции для инъекций.

В некоторых вариантах композиция составлена с интервалом pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 9,0, включая, например, интервалы pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 8,0, от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,5 и от
приблизительно 6,5 до приблизительно 7,0. В некоторых вариантах pH композиции
30 составляет не менее приблизительно 6, включая, например, не менее приблизительно 6,5, 7 или 8 (например, приблизительно 8). Композиция также может быть изотоничной к крови при добавлении подходящего модификатора тоничности, такого как глицерин.

Композиции и наборы

В данном описании представлены композиции для применения для лечения
35 пролиферативного заболевания (такого как рак, например, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), содержащие наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), где композицию применяют в сочетании с ингибитором хэджхог. В некоторых вариантах представлена композиция для применения в лечении пролиферативного заболевания (такого как рак, например, рак поджелудочной железы
40 или рак толстой кишки), содержащая наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), где композицию применяют в сочетании с ингибитором хэджхог. В некоторых вариантах представлена композиция для применения в лечении пролиферативного заболевания (такого как рак, например, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающая ингибитор хэджхог, где ингибитор хэджхог
45 применяют в сочетании с композицией, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), например, композиция, содержащая наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®). Также представлены композиции для применения для лечения пролиферативного заболевания

(такого как рак, например, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающая (а) наночастицы, содержащие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), и (b) ингибитор хэджхог. В некоторых вариантах представлена композиция для применения в лечении пролиферативного заболевания (такого как рак, например,

5 рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), включающая (а) наночастицы, содержащие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), и (b) ингибитор хэджхог. В некоторых вариантах представлено применение композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин) для производства лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания

10 (такого как рак, например, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), где наночастицы применяют в сочетании с ингибитором хэджхог. В некоторых вариантах представлено применение ингибитора хэджхог для производства лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания (такого как рак, например, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки), где ингибитор хэджхог применяют в

15 сочетании с композицией, содержащей наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), например, композицией, содержащей наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®). Также представлено применение композиций, содержащих 1) таксан и белок-носитель (такой как альбумин) и 2) ингибитор хэджхог для производства лекарственного средства для лечения

20 пролиферативного заболевания (такого как рак, например, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки).

В изобретении также представлены наборы для применения в способах в соответствии с данным изобретением и/или наборы, содержащие описанные здесь композиции. Наборы в соответствии с данным изобретением включают один или более контейнеров,

25 содержащих композиции наночастиц, содержащих таксан (или стандартные лекарственные формы и/или готовые изделия) и/или агент, который ингибирует сигнальный путь хэджхог и, в некоторых вариантах также содержат инструкции для применения для любого из описанных здесь способов. Набор также может включать описание выбора подходящего индивидуума или лечения. Инструкции, вложенные в

30 наборы в соответствии с данным изобретением, обычно представляют собой письменные инструкции на этикетке или вкладыше (например, бумажной листовке, вложенной в набор), также применяются машиночитаемые инструкции (например, инструкции на магнитном или оптическом диске).

В некоторых вариантах набор содержит а) композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективное количество агента, который ингибирует сигнальный путь хэджхог, и с) инструкции по введению наночастиц и ингибиторов хэджхог одновременно и/или последовательно для лечения пролиферативного заболевания (такого как рак). В некоторых вариантах таксаном является паклитаксел, доцетаксел и ортатаксел. В некоторых вариантах набор содержит

40 наночастицы, включающие а) композиции, содержащие наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abraxane®), б) эффективное количество агента, который ингибирует сигнальный путь хэджхог, и с) инструкции по введению наночастиц и ингибиторов хэджхог одновременно и/или последовательно, для эффективного лечения пролиферативного заболевания (такого как рак).

45 В некоторых вариантах набор также включает эффективное количество дополнительного терапевтического агента, такого как гемцитабин. Например, в некоторых вариантах набор содержит а) композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и белок-носитель (такой как альбумин), б) эффективное количество

агента, который ингибирует сигнальный путь хэджхог, с) эффективное количество гемцитабина, и d) инструкции по введению наночастиц, ингибиторов хэджхог и гемцитабина для лечения пролиферативного заболевания (такого как рак, например, рак поджелудочной железы). В некоторых вариантах таксаном является паклитаксел, доцетаксел и ортатаксел. В некоторых вариантах набор содержит наночастицы, включающие а) композицию, содержащую наночастицы, включающие паклитаксел и альбумин (такой как Abрахане®), b) эффективное количество агента, который ингибирует сигнальный путь хэджхог, с) эффективное количество гемцитабина, и d) инструкции по введению наночастиц, ингибиторов хэджхог и гемцитабина для эффективного лечения пролиферативного заболевания (такого как рак, например, рак поджелудочной железы).

Наночастицы и ингибиторы хэджхог могут присутствовать в отдельных контейнерах или в одном контейнере. Понятно, что набор может содержать одну отдельную композицию или две или более композиций, где одна композиция содержит наночастицы, и одна композиция содержит ингибитор хэджхог.

Наборы в соответствии с данным изобретением находятся в подходящей упаковке. Подходящая упаковка включает, но не ограничена ими, флаконы, бутылки, сосуды, гибкую упаковку (например, запечатанные сумки из полимера или майлара), и подобные. Наборы могут необязательно включать дополнительные компоненты, такие как буферы, и пояснительную информацию.

Инструкции, относящиеся к применению композиций наночастиц таксана, обычно включают информацию по дозированию, режиму дозирования и способу введения для предполагаемого лечения. Контейнеры могут представлять собой единичную дозу, объемные упаковки (например, многодозные упаковки) или субъединичные дозы. Например, могут быть представлены наборы, которые содержат достаточные дозы таксана (такого как таксан), такие, как описаны здесь, для получения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, такого как неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы также могут включать множество единичных доз таксана и фармацевтическую композицию и инструкции для применения, и упакованы в количестве, достаточном для хранения и применения в аптеках, например, в больничных аптеках и в аптеках, готовящих лекарственные формы.

Специалисты в данной области техники поймут, что в рамках объема и сути данного изобретения возможно множество вариантов. Далее данное изобретение описано более подробно со ссылкой на представленные ниже неограничивающие примеры.

Представленные ниже примеры также иллюстрируют изобретение, но, конечно, не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Лечение рака поджелудочной железы Abрахане® и ингибитором сигнального пути хэджхог

В этом примере описано лечение рака поджелудочной железы с применением Abрахане в сочетании с ингибитором сигнального пути хэджхог (соединение X) и необязательно с гемцитабином, которое тестируют на мышцах КРС (мышцы КРС описаны в S. R. Hingorani et al., *Cancer Cell*, 469 (2005)). Мыши КРС условно экспрессируют эндогенные мутантные аллели Kras и p53 в клетках поджелудочной железы, и у них развивается опухоль, патофизиологические и молекулярные характеристики которых совпадают с характеристиками аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека (АПП).

Ингибитор пути хэджхог (соединение X) растворяют в 5% водном растворе

гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPBCD) до концентрации 5 мг/мл, при обработке ультразвуком и встряхивании, и затем фильтруют в стерильных условиях. Раствор хранят при 4°C в течение одной недели. Соединение X вводят ежедневно через пероральный зонд в указанной дозе. Порошок гемцитабина повторно суспендируют в стерильном нормальном физиологическом растворе в дозе 5 мг/мл. Гемцитабин вводят внутривенной инъекцией два раза еженедельно в указанной дозе. Abрахане® получают в виде 5 мг/мл суспензии и вводят внутривенно в указанной дозе.

Мышей делят на пять лечимых групп следующим образом: 1) носитель; 2) Abr-Abрахане (10-200 мг/кг еженедельно, 10-180 мг/кг один раз каждые четыре дня, 10-30 мг/кг ежедневно или 30 мг/кг один раз каждые три недели); 3) X/gem - 40 мг/кг соединения X + 100 мг/кг гемцитабина; 4) X/Abr - 40 мг/кг соединения X + Abрахане (10-200 мг/кг еженедельно, 10-180 мг/кг один раз каждые четыре дня, 10-30 мг/кг ежедневно или 30 мг/кг один раз каждые три недели); 5) X/Abr/gem - 40 мг/кг соединения X + 100 мг/кг гемцитабин + Abрахане (10-200 мг/кг еженедельно, 10-180 мг/кг один раз каждые четыре дня, 10-30 мг/кг ежедневно или 30 мг/кг один раз каждые три недели).

Действие на гистопатологию опухоли и перфузии исследуют через 8-12 дней лечения ультразвуком с высоким разрешением, контрастным ультразвуком, ЯМР-томографией и ¹⁹фтор ядерным магнитным резонансом. Дополнительно, образцы ткани собирают в различные моменты времени, быстро замораживают в жидком азоте и хранят при -80°C. Образцы ткани анализируют ЖХ/МС, иммунофлуоресценцией, анализом пролиферации фосфо-гистона H3 (ФГЗ) и анализом апоптоза расщепленной каспазы 3 (РКЗ). Измеряют среднюю плотность сосудов и расстояние сосуд-опухоль в образцах ткани. Также проводят исследование выживания, во время которого рост опухоли и объем опухоли измеряют ультразвуком два раза в неделю до достижения конечных критериев. Конечные критерии включают развитие брюшного асцита, сильной кахексии, значительной потери веса, превышающей 20% от исходного веса или чрезмерной слабости или неактивности.

Пример 2. Лечение рака поджелудочной железы Abрахане® и гемцитабином

Хирургически резецированные резистентные к гемцитабину опухоли поджелудочной железы человека ксенотрансплантируют бестимусным мышам, создавая in vivo платформу для оценки гистологии и уровней лекарственного средства, близко схожих с биологией рака поджелудочной железы человека.

Порошок гемцитабина повторно суспендируют в стерильном нормальном физиологическом растворе в дозе 5 мг/мл. Гемцитабин вводят внутривенной инъекцией два раза еженедельно в указанной дозе. Abрахане® готовят в виде 5 мг/мл суспензии и вводят в указанной дозе.

Мышей делят на четыре лечимые группы следующим образом: 1) носитель - 20 мкл/г 0,85% NaCl + 8 мкл/г 5% HPBCD; 2) gem - 100 мг/кг гемцитабин + 8 мкл/г 5% HPBCD; 3) Abr - Abрахане (10-200 мг/кг еженедельно, 10-180 мг/кг один раз каждые четыре дня, 10-30 мг/кг ежедневно или 30 мг/кг один раз каждые три недели) + 20 мкл/г 0,85% NaCl; 4) Abr/gem - 100 мг/кг гемцитабин + Abрахане (10-200 мг/кг еженедельно, 10-180 мг/кг один раз каждые четыре дня, 10-30 мг/кг ежедневно или 30 мг/кг один раз каждые три недели).

Действие на гистопатологию опухоли и перфузию исследуют через 8-12 дней лечения ультразвуком с высоким разрешением, контрастным ультразвуком, ЯМР-томографией и ¹⁹фтор ядерным магнитным резонансом. Дополнительно, образцы ткани собирают и анализируют ЖХ/МС для определения уровней Abрахане® и/или гемцитабина в опухолях.

Abрахане® проникает в опухоль, вызывая коллапс стромы, и повышается в CD31+

сосудистой сети, тем самым повышая плотность микрососудов в опухоли. Более того, Abрахане® и гемцитабин демонстрируют синергию, где лечение Abрахане® повышает концентрацию гемцитабина в опухоли, тем самым позволяя более эффективное лечение гемцитабином опухолей, которые при других условиях резистентны к гемцитабину.

Пример 3. Лечение ксенотрансплантированных моделей поджелудочной железы сочетанием IPI-926 и Abрахане®

IPI-926 представляет собой мощный и селективный ингибитор Smoothed ("Smo"). Действие сочетания IPI-926 и Abрахане® (также описанного здесь как "nab-паклитаксел") изучают на моделях ксенотрансплантатов рака поджелудочной железы.

Способность IPI-926 регулировать экспрессии Gli1 исследуют на моделях ксенотрансплантатов рака поджелудочной железы L3.6pl и ASPC-I. Колонии клеток поджелудочной железы человека L3.6pl и ASPC-I имплантируют подкожно мышам. IPI-926 вводят перорально в дозе 40 мг/кг, и опухоли собирают через 24 часа. Анализ Q-ОТ-ПЦР показал ингибирование экспрессии Gli1 мРНК мышей при лечении IPI-926 ($p < 0,005$, t-критерий Стьюдента). См. Фиг.1. Определяют экспрессию Hh лиганда человека, и уровни Gli1 мРНК человека не модулируются при лечении (данные не показаны). Данные показывают, что сигнал Хэджхог (Hh) возникает паракринным образом в ксенотрансплантированных моделях поджелудочной железы, где клетки человеческой опухоли, обеспечивающие лиганд Хэджхог, активируют мышинный Gli1 в клетках стромы. Лечение IPI-926 ингибирует экспрессию мышинового Gli1 в клетках стромы.

Действие IPI-926 на перфузию опухоли исследуют на модели с ксенотрансплантатом L3.6pl рака поджелудочной железы. Колонию клеток опухоли L3.6pl впрыскивают подкожно, и начинают лечение IPI-926. IPI-926 или носитель вводят перорально в дозе 40 мг/кг в течение семи последовательных дней. Мышей исследуют с применением анализа эхограммы, используя контрастного усиления перфузии (микропузырьков) во время получения изображения. Животных, леченных IPI-926, исследуют ультразвуком, который показывает более контрастный агент в опухолях, по сравнению с животными, лечеными носителем. Измеряют время, требуемое для достижения пикового контраста, и отмечают снижение у мышей, леченных IPI-926 по сравнению с животными, лечеными носителем. В таблице ниже показано пиковое время, полученное при лечении носителем или IPI-926.

№ мыши	Лечение	*Пиковое время (сек)
C1M1	Контроль	16
C1M2	Контроль	13
C1M3	Контроль	8
C1M4	Контроль	7
C2M1	IPI-926	3
C2M2	IPI-926	4
C2M3	IPI-926	6
C2M4	IPI-926	6

В среднем, пиковое время для уровней контрастного агента снижается с 11,0 секунд до 4,75 секунд для носителя, по сравнению с животными, лечеными IPI-926, соответственно, ($p = 0,0321$). Данные показывают, что ингибирование пути Хэджхог в строме опухоли с применением IPI-926 вызывает повышение перфузии опухоли в подкожной ксенотрансплантированной модели L3.6pl рака поджелудочной железы.

Исследуют действие IPI-926 в сочетании с Abрахане® на рост опухоли на ксенотрансплантированной модели L3.6pl поджелудочной железы. Колонию человеческих клеток поджелудочной железы L3.6pl имплантируют подкожно мышам,

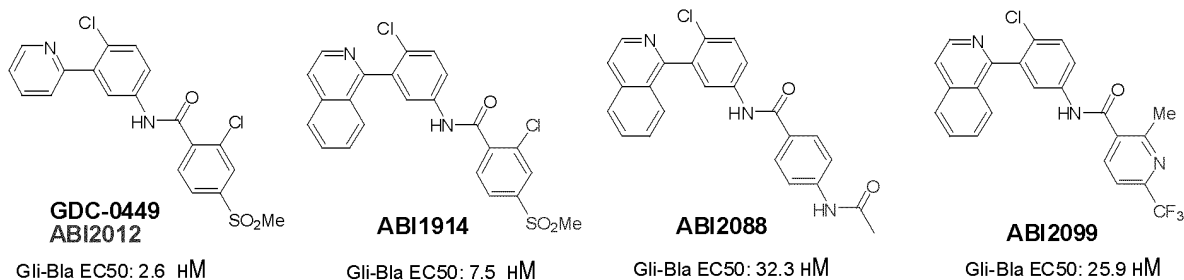
и лечение начинают на 10 день после имплантации. IPI-926 вводят перорально в дозе 40 мг/кг через день ("QOD"), и Abraxane® вводят в.в. в дозе 20 мг/кг один раз в неделю (QW1). На 26 день, по сравнению с контрольным носителем, группа, получавшая только Abraxane®, показала 61% ингибирование роста опухоли, а сочетание IPI-926 и Abraxane®
 5 дало 83% ингибирование роста опухоли ($p=0,0048$). См. Фиг.2А. Записывают мышей, оставшихся в лечении, и время для достижения 1000 мм^3 . Как только опухоли достигают 1000 мм^3 , мышей забирают из исследования. На Фиг.2В показан процент мышей, оставшихся в исследовании, как функция от дней после имплантации. Как показано на
 10 Фиг.2В, группа, получавшая комбинированное лечение, показала повышение среднего % мышей в исследовании (день 54), по сравнению с только Abraxane® (день 35) ($p<0,001$), а IPI-926 не оказывал действие при введении в качестве единственного агента. Таким образом, данные демонстрируют, что лечение IPI-926 в сочетании с Abraxane® дает увеличение ингибирования роста опухоли, и действие двух лекарственных средств
 15 является синергетическим.

Также изучают действие IPI-926 на уровень паклитаксела в опухолях L3.6pl, и действие на клеточный цикл. На 27 день, через 24 часа после последней дозы IPI-926 и Abraxane®, опухоли собирают для фармакокинетического анализа и иммуноокрашивания фосфорилированного гистона H3 ("ФГЗ"). Как показано на Фиг.3А, комбинированное
 20 лечение IPI-926 и Abraxane® дает уровни паклитаксела в опухолях на 28% выше, по сравнению с опухолями, леченными только Abraxane® ($p<0,001$). Полный количественный анализ образцов ФГЗ показал 33% повышение аккумуляции клеток опухоли на поздней фазе G_2/M в группе комбинированного лечения, по сравнению с группой только Abraxane® ($p=0,0014$). См. Фиг.3В и 3С. Поэтому сочетание IPI-926 и
 25 Abraxane® повышает уровни паклитаксела в опухоли, и повышает позднее аккумуляции G_2/M клеток опухоли. Эти данные, вместе с данными по повышению перфузии опухоли при применении IPI-926, показывают, что IPI-926 улучшает доставку лекарственного средства в опухоль при модели подкожной опухоли поджелудочной железы.

Действие сочетания IPI-926 и Abraxane® также изучают на модели опухоли поджелудочной железы человека ASPC-I. Колонию клеток поджелудочной железы человека ASPC-I имплантируют подкожно, и лечение начинают на 20 день после имплантации. IPI-926 вводят перорально в дозе 40 мг/кг QOD, и Abraxane® вводят в.в. в дозе 20 мг/кг QW1. Конечную в.в. дозу Abraxane® вводят на 34 день, и конечную дозу
 35 IPI-926 вводят на 41 день. Повторный рост отслеживают после остановки лечения. На Фиг.4 показано, что сочетание IPI-926 и Abraxane® вызывает увеличение ингибирования роста опухоли и задерживает повторный рост опухоли у мышей, имеющих опухоль ASPC-I. На 41 день, по сравнению с контрольным носителем, IPI-926 и Abraxane® показывают активность как отдельные агенты, дающие 38% и 34% ингибирование
 40 роста опухоли, соответственно. Сочетание IPI-926 и Abraxane® дает 77% ингибирование роста опухоли ($p=0,0048$). См. Фиг.4.

Пример 4. Лечение рака толстой кишки сочетанием Abraxane® и различных ингибиторов хэджхог

Структуры различных ингибиторов хэджхог ("Hh"), а именно, GDC-0449 (также известного как ABI2012), ABI1914, ABI2088 и ABI2099 показаны ниже. Исследуют действие ABI2012, ABI1914, ABI2088 и ABI2099 в анализе на основе клеток Gli-Bla, и значения EC_{50} показаны ниже. EC_{50} является показателем реакции.



10 Изучают действие различных ингибиторов хэджжог (ABI2012, ABI1914, ABI2008 и ABI1915) на ингибирование киназы. В таблице ниже показан % ингибирования киназы в клетках, леченных 1 мкМ каждого соединения. Ни одно из тестируемых соединений не показало значительное ингибирование киназы. Таким образом, ингибиторы хэджжог не ингибируют активность киназы. Соединения стабильны в микросомах.

15

	ABI1914	ABI1915	ABI2008	ABI2012
Ab1(h)	-18	-21	6	13
Aurora-A(h)	1	5	9	7
cKit(h)	-4	1	7	-4
cSRC(h)	3	0	15	-1
EGFR(h)	-3	3	6	-9
EphB4(h)	-12	-11	-7	-33
Flt3(h)	-14	-17	4	1

20

GSK3β(h)	3	12	-14	-4
GF-1R(h), активированный	-5	4	8	8
MEK1(h)	-9	-3	1	2
Met(h)	3	1	0	-19
mTOR(h)	6	-4	5	-6
PDGFRα(h)	-3	-3	4	0
PKBα(h)	5	-8	-5	-19
Ret(h)	-3	-4	7	1
TrkA(h)	-12	-14	-4	-7

25

30 Действие каждого из ABI2012, ABI1914, ABI2088 и ABI2099 на рост опухоли изучают на модели ксенографта аденокарциномы толстой кишки человека HT29. Мышам имплантируют клетки HT29, и ABI2012, ABI1914, ABI2088 и ABI2099 вводят мышам внутрибрюшинно ("в.б.") в двух дозах: 75 мг/кг qdx12 и 100 мг/кг qdx12. Как показано на Фиг.5А и 5С, ни один из ABI2012, ABI1914, ABI2088 и ABI2099 в качестве единственного агента не показывает значительное ингибирование опухоли на модели с ксенотрансплантатом HT29. Массу тела мышей с ксенотрансплантатом HT29, леченных ABI012, ABI1914, ABI2088 или ABI2099, отслеживают, как показано на Фиг.5В и 5D.

35 Действие сочетаний различных ингибиторов пути Хэджжог (ABI2012, ABI1914, ABI2088 или ABI2099) и Abraxane® изучают на модели ксенотрансплантата HT29. Каждый из ABI2012, ABI1914, ABI2088 и ABI2099 вводят в дозе 75 мг/кг qdx12, в.б. 40 Abraxane® вводят в дозе 10 мг/кг q4dx3, в.в. Объемы опухоли измеряют. Как показано на Фиг.6А, каждое из тестируемых соединений показывает ингибирование роста опухоли в сочетании с Abraxane®. ABI2088 и ABI2099 значительно улучшает противоопухолевое действие Abraxane®. См. Фиг.6А. ABI2088 показывает приблизительно 100% ингибирования роста опухоли ("ИРО") в сочетании с Abraxane® на модели с 45 ксенотрансплантатом HT29 на 22 день. Отслеживают массу тела мышей с ксенотрансплантатом HT29, леченных каждым из ABI2012, ABI1914, ABI2088 и ABI2099 в сочетании с Abraxane®, как показано на Фиг.6В.

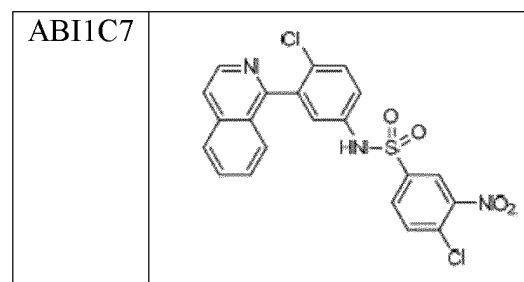
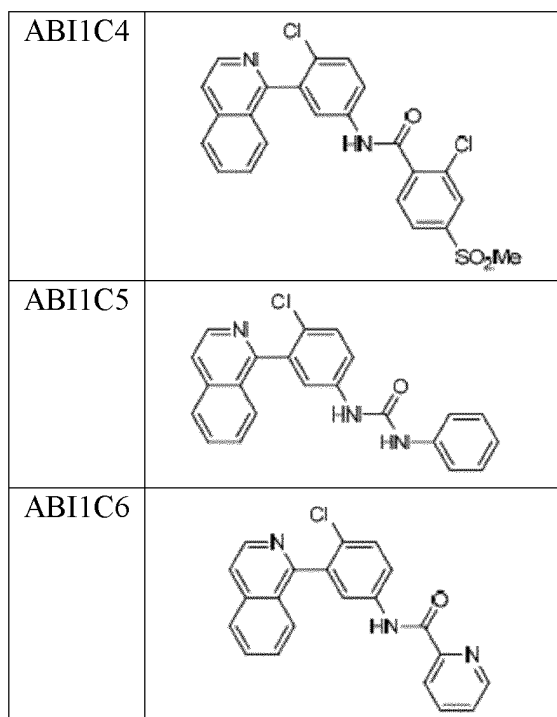
Изучают метаболизм и фармакокинетику ABI2012 (GDC-0449) и ABI2088, как

показано в таблице ниже.

		GDC-0449	ABI2088
	Доза	IV	IV
5	Носитель	30% ПЭГ 400	10% DMA:40% пропиленгликоль:30% ПЭГ 400
	CL (мл/мин/кг)	4,65±1,81	12,11±1,59
	AUC _{inf} (нг*ч/мл)	3980±1540	1392±164
	T _{1/2} (ч)	1,32±0,258	1,31±0,14
	V _{ss} (л/кг)	0,490±0,065	1,02±0,11
10	Доза	перорально	перорально
	Носитель	0,5% метилцеллюлоза:0,2% Tween 80	10% DMA: 40% пропиленгликоль:30% ПЭГ 400
	C _{max} (нг/мл)	2760±1020	1005±659
	t _{max} (ч)	0,667±0,289	0,5±0,0
15	AUC _{inf} (нг*ч/мл)	10500±3150	4313±1200
	F (%)	53%	62%

Пример 5. Лечение рака толстой кишки сочетанием Aбрахане® и различных ингибиторов хэджхог

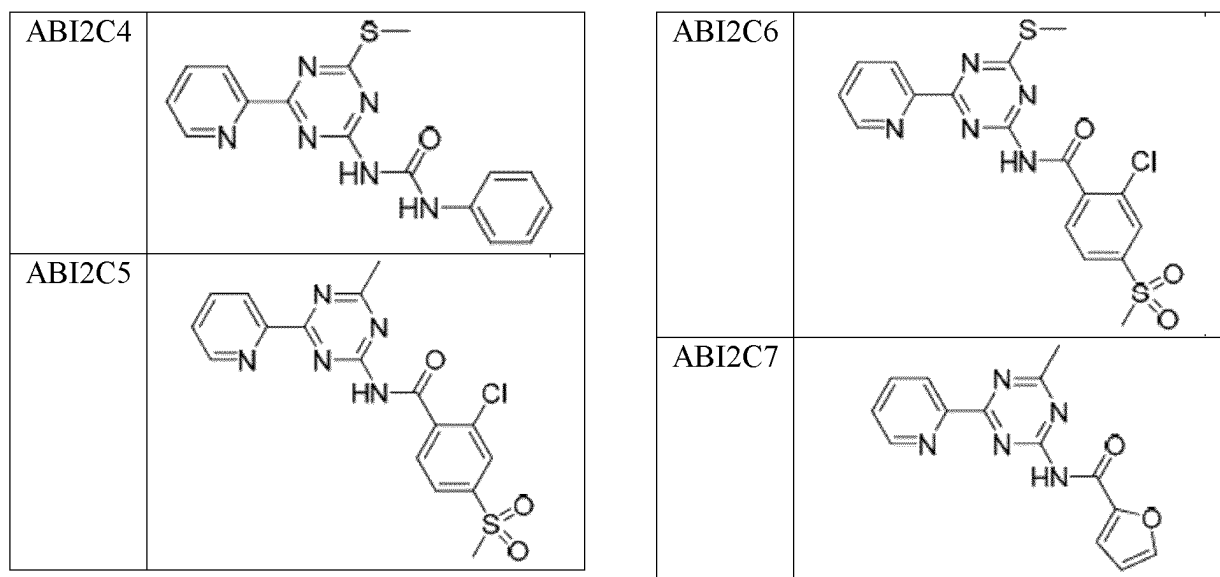
Структуры различных ингибиторов Хэджхог ("Hh"), а именно, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 и ABI1C7, показаны ниже. Исследуют действие этих соединений в анализе на основе клеток Gli-Bla.



Исследуют действие соединений ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 и ABI1C7 на ингибирование киназы. Действие каждого соединения на рост опухоли изучают на модели ксенотрансплантата аденокарциномы толстой кишки человека HT29. Мышам имплантируют клетки HT29, и ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 и ABI1C7 вводят внутрибрюшинно ("в.б.") мышам в двух дозах: 75 мг/кг qdx12 и 100 мг/кг qdx12, либо в виде отдельного агента, либо в сочетании с Aбрахане®, вводимым в дозе 10 мг/кг q4dx3, в.в. Измеряют объемы опухолей.

Пример 6. Лечение рака толстой кишки сочетанием Aбрахане® и различных ингибиторов хэджхог

Структуры различных ингибиторов Хэджхог ("Hh"), а именно, ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6 и ABI2C7 показаны ниже. Исследуют действие этих соединений в анализе на основе клеток Gli-Bla.



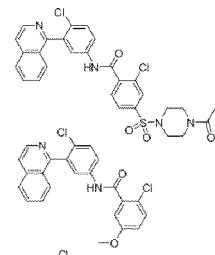
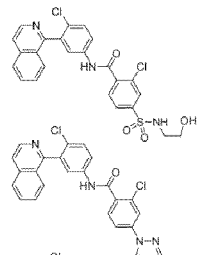
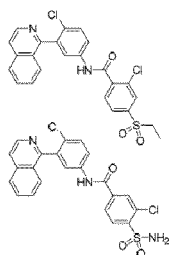
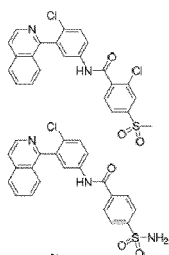
Изучают действие соединений ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6 и ABI2C7 на ингибирование киназы. Действие каждого соединения на рост опухоли изучают на модели ксенотрансплантата аденокарциномы толстой кишки человека HT29. Мышам имплантируют клетки HT29, и ABI2C4, ABI2C5, ABI2C6 и ABI2C7 вводят внутрибрюшинно ("в.б.") мышам в двух дозах: 75 мг/кг qdx12 и 100 мг/кг qdx12, либо в виде отдельного агента, либо в сочетании Abraxane®, вводимым в дозе 10 мг/кг q4dx3, в.в. Измеряют объемы опухолей.

Хотя изобретение описано более подробно с применением иллюстраций и примеров для целей ясности понимания, специалисту в данной области техники очевидно, что могут быть сделаны определенные незначительные изменения и модификации. Поэтому описание и примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения.

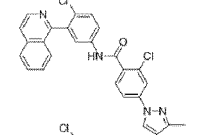
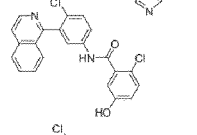
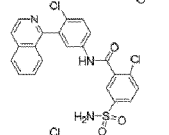
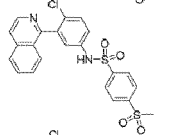
Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, указанные здесь, включены сюда в качестве ссылок до той степени, в какой каждая ссылка отдельно и конкретно указана как вставленная ссылка, и выложены здесь полностью.

Таблица 4

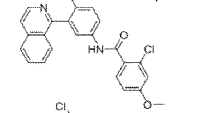
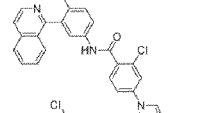
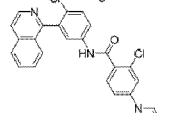
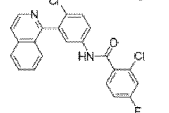
5



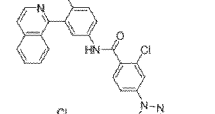
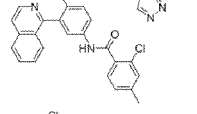
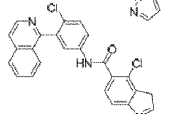
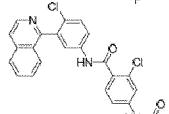
10



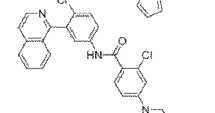
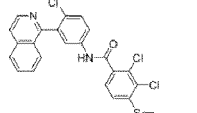
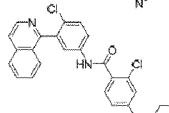
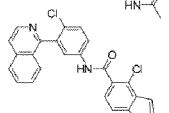
15



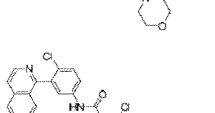
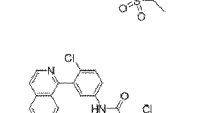
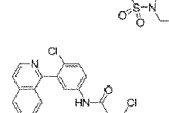
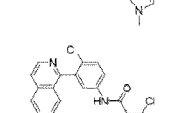
20



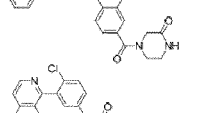
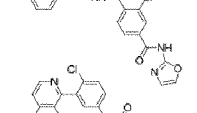
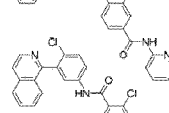
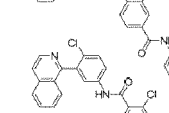
25



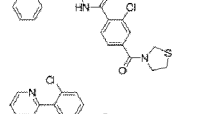
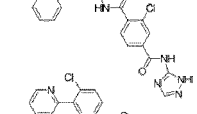
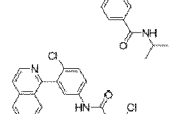
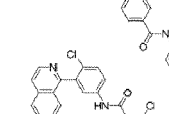
30



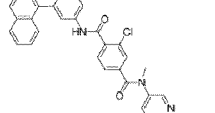
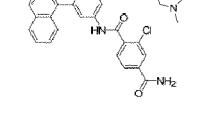
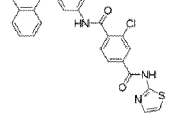
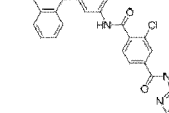
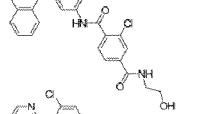
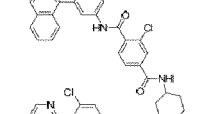
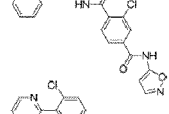
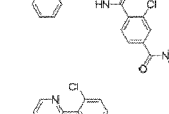
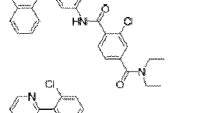
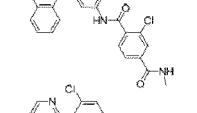
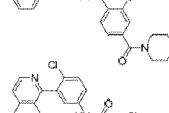
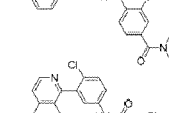
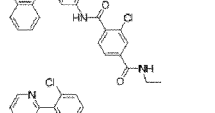
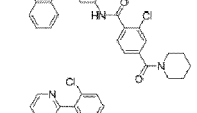
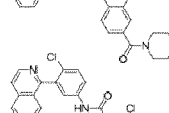
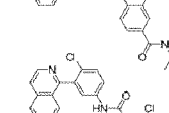
35



40



45



5

10

15

20

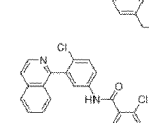
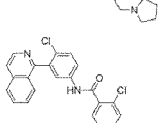
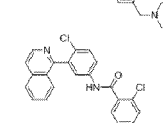
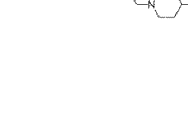
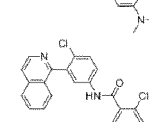
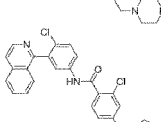
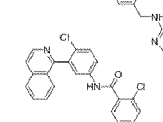
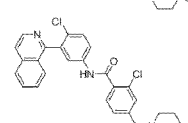
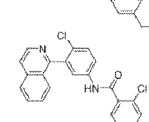
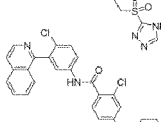
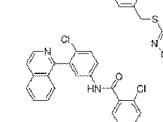
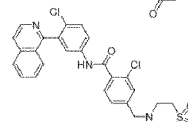
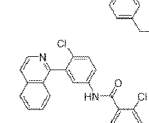
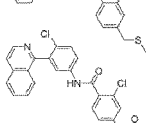
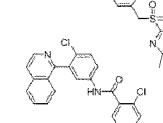
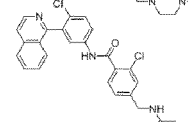
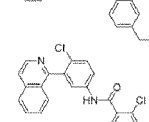
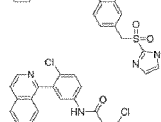
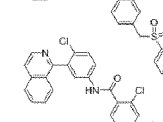
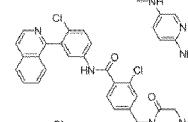
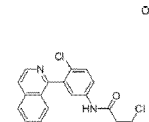
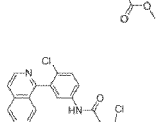
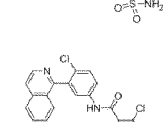
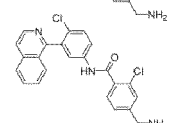
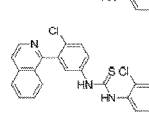
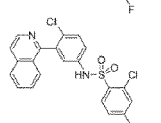
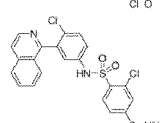
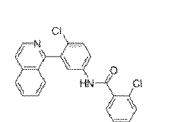
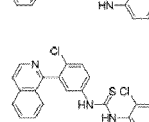
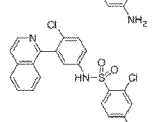
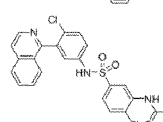
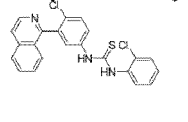
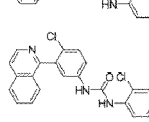
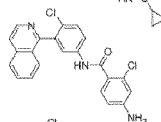
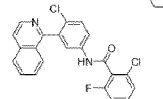
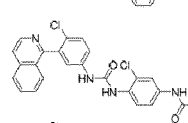
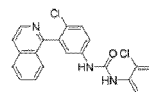
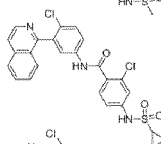
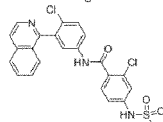
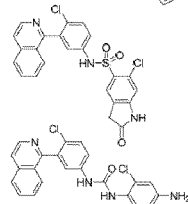
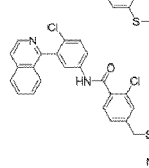
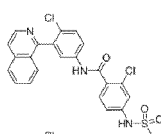
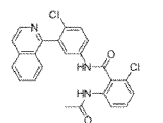
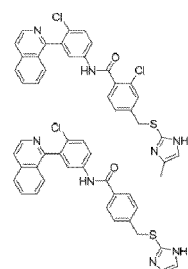
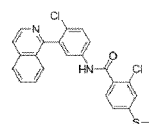
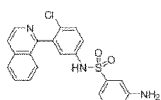
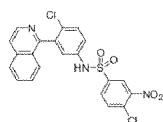
25

30

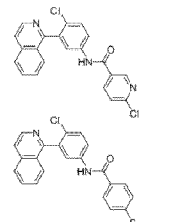
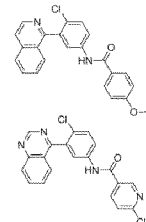
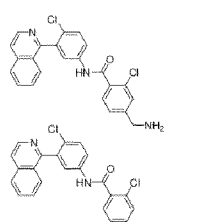
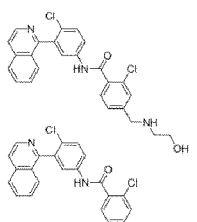
35

40

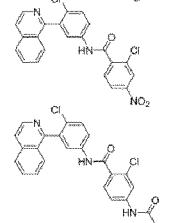
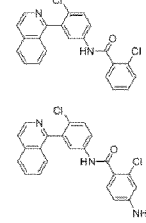
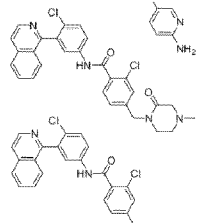
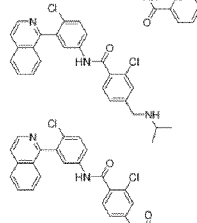
45



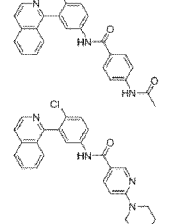
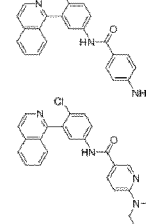
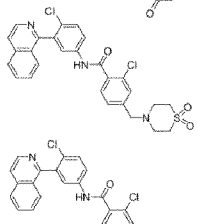
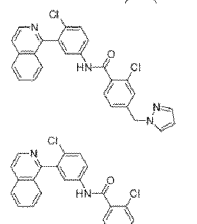
5



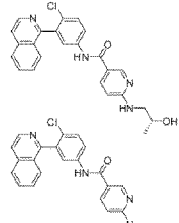
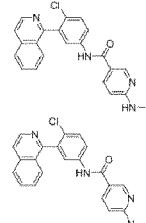
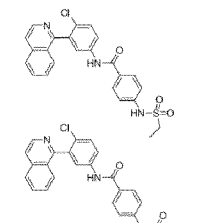
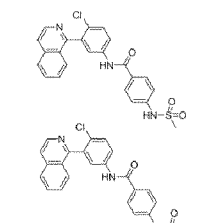
10



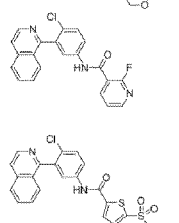
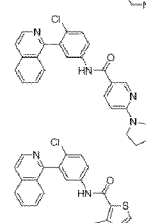
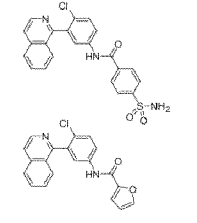
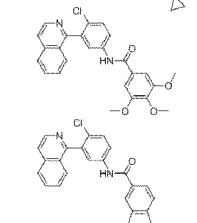
15



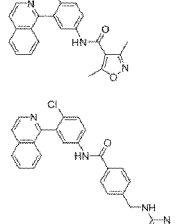
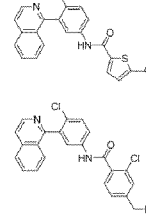
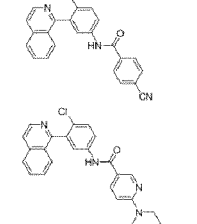
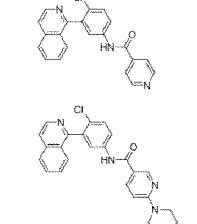
20



25



30



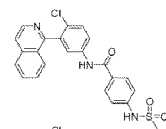
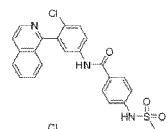
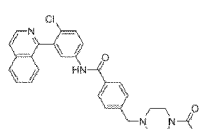
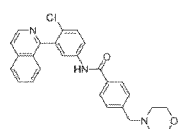
35



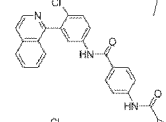
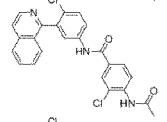
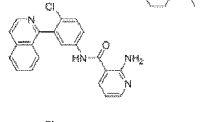
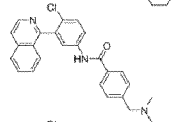
40

45

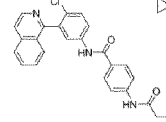
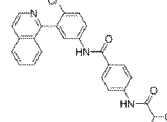
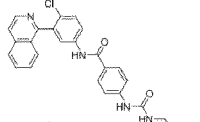
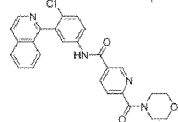
5



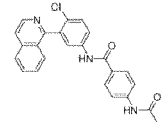
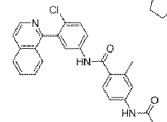
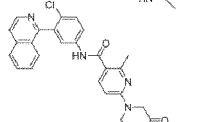
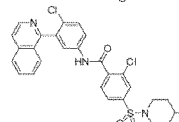
10



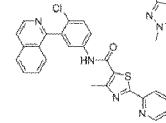
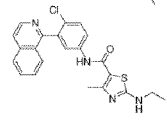
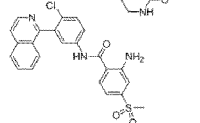
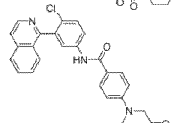
15



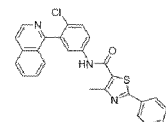
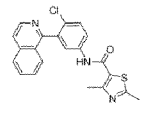
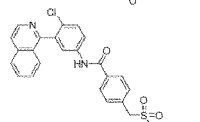
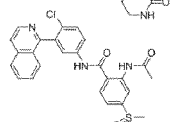
20



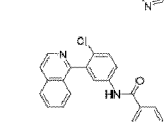
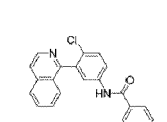
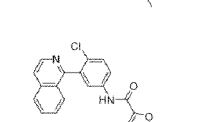
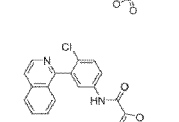
25



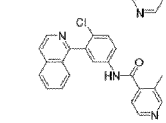
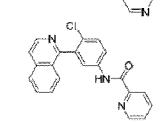
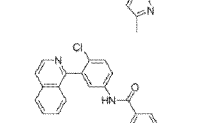
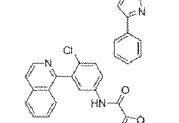
30



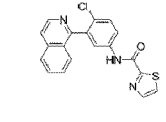
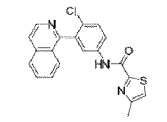
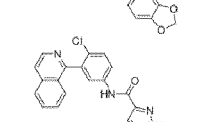
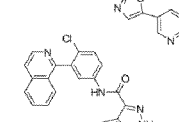
35



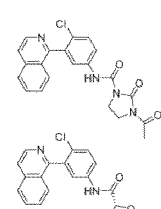
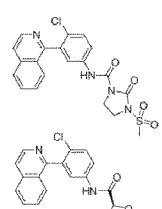
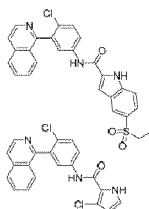
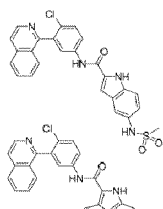
40



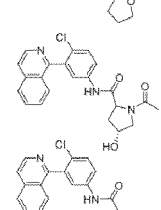
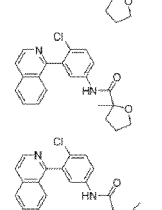
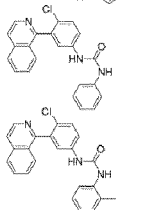
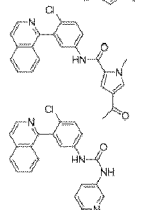
45



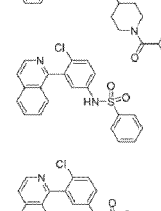
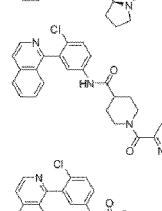
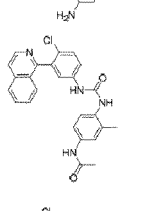
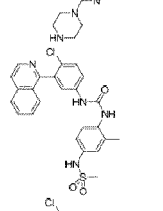
5



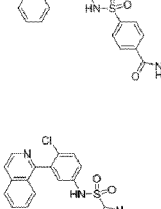
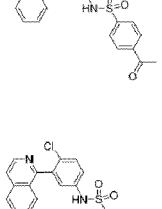
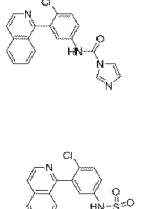
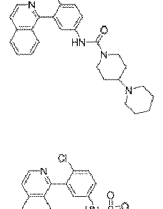
10



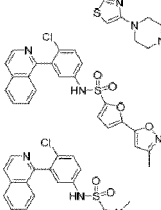
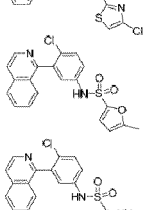
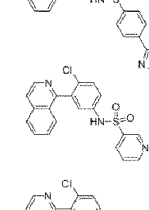
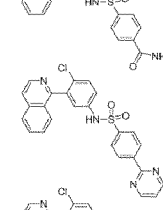
15



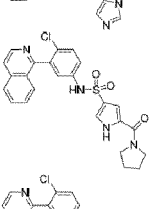
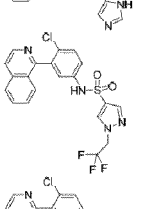
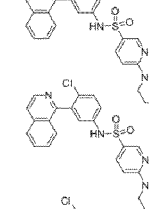
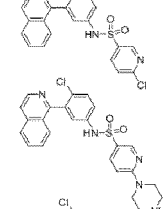
20



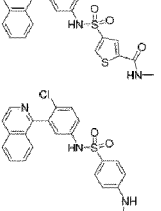
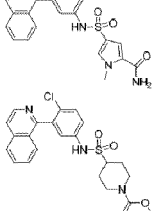
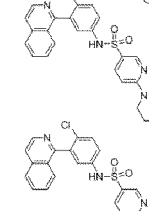
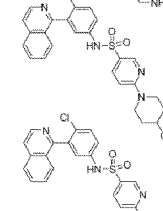
25



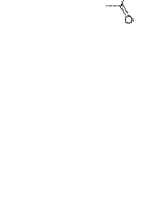
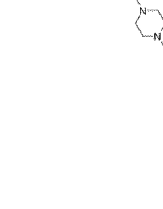
30



35



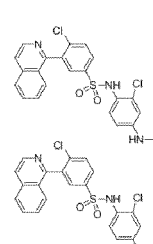
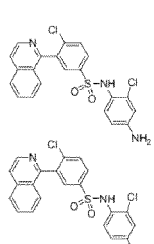
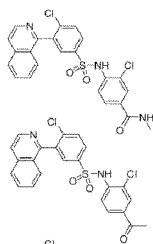
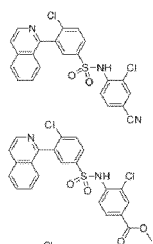
40



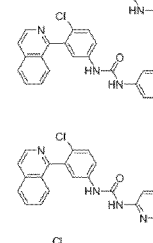
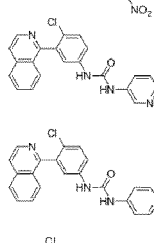
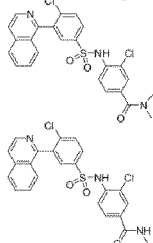
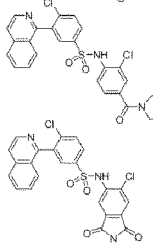
45



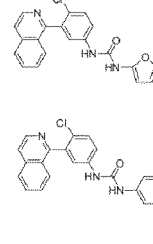
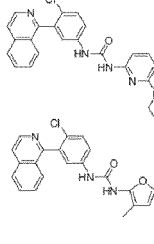
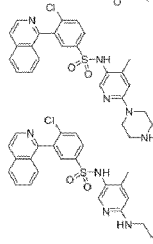
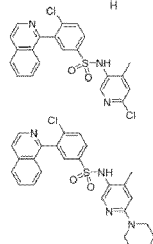
5



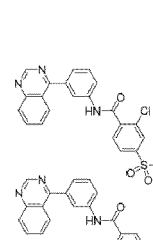
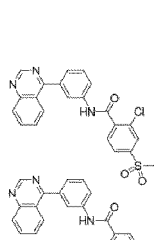
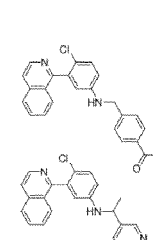
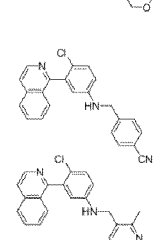
10



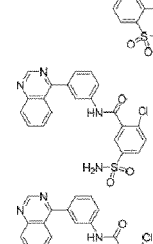
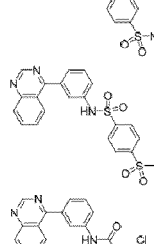
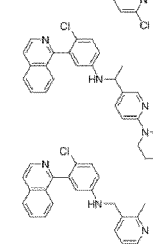
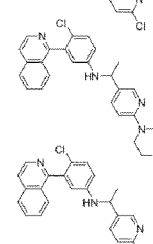
15



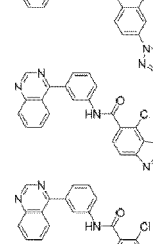
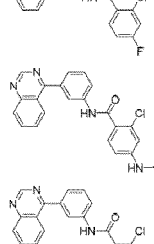
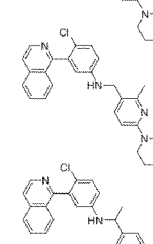
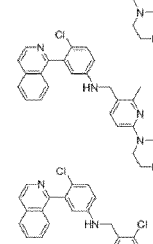
20



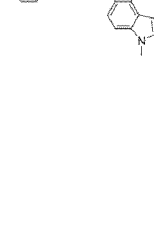
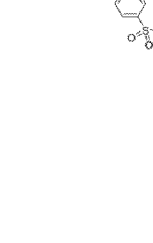
25



30



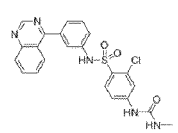
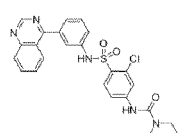
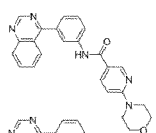
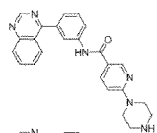
35



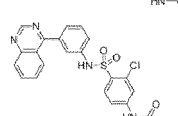
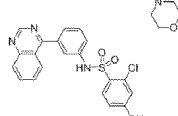
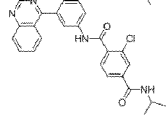
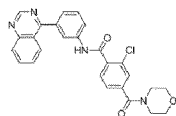
40

45

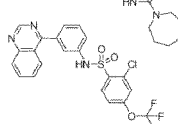
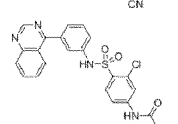
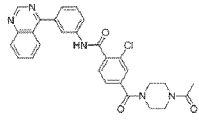
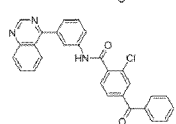
5



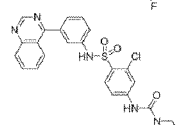
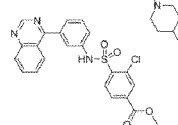
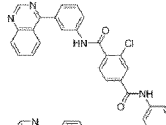
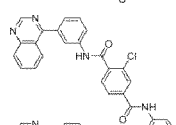
10



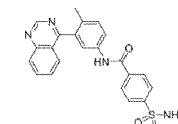
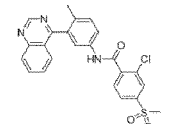
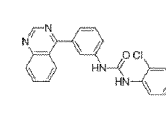
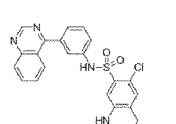
15



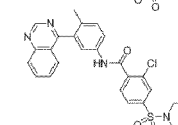
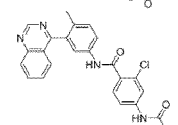
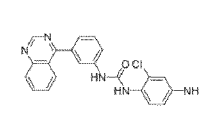
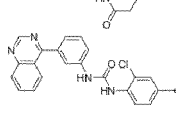
20



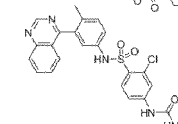
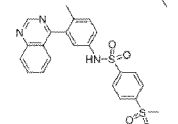
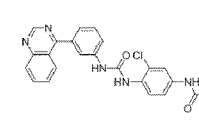
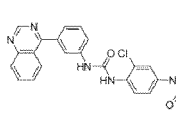
25



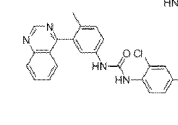
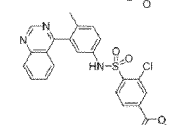
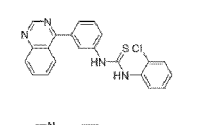
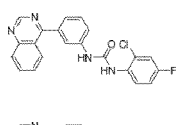
30



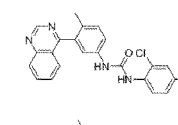
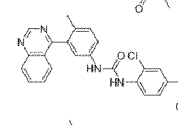
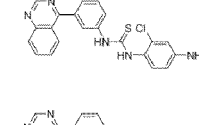
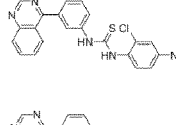
35



40



45



5

10

15

20

25

30

35

40

45

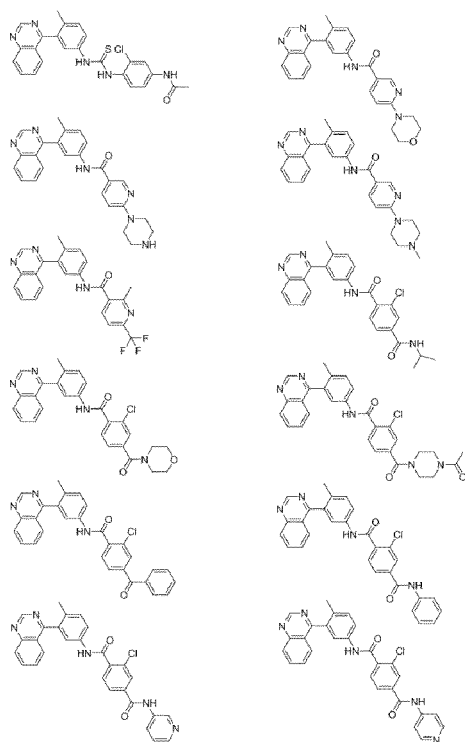
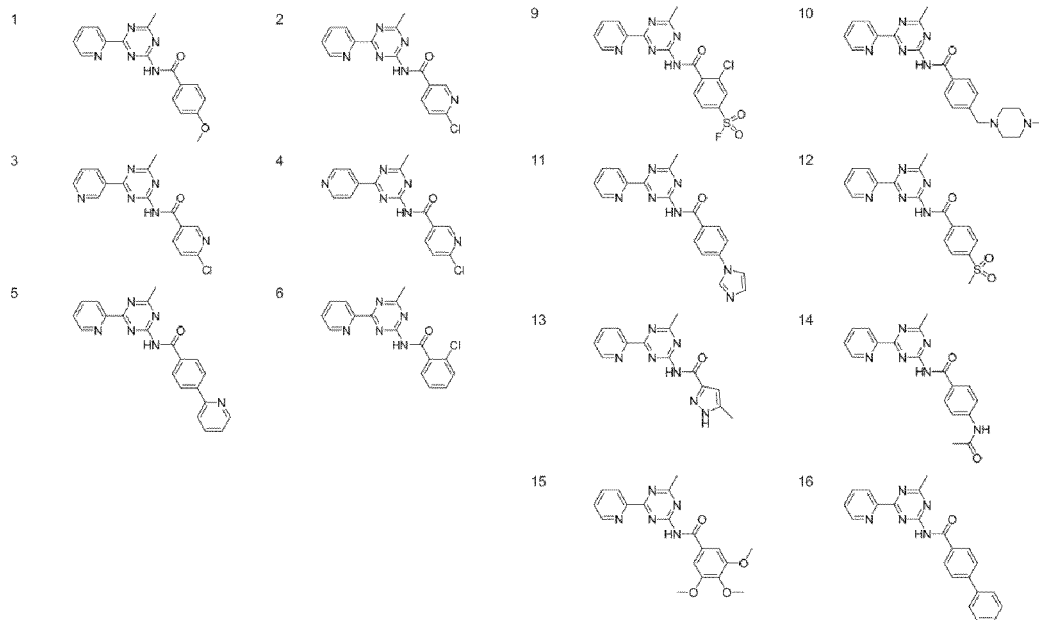
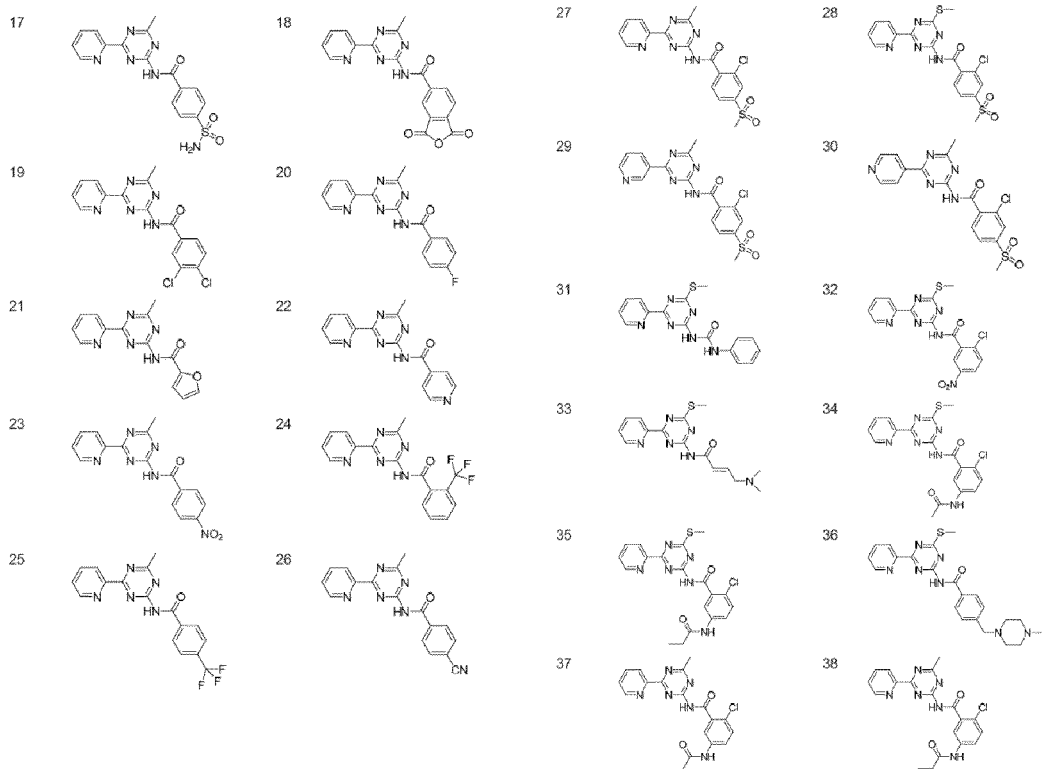
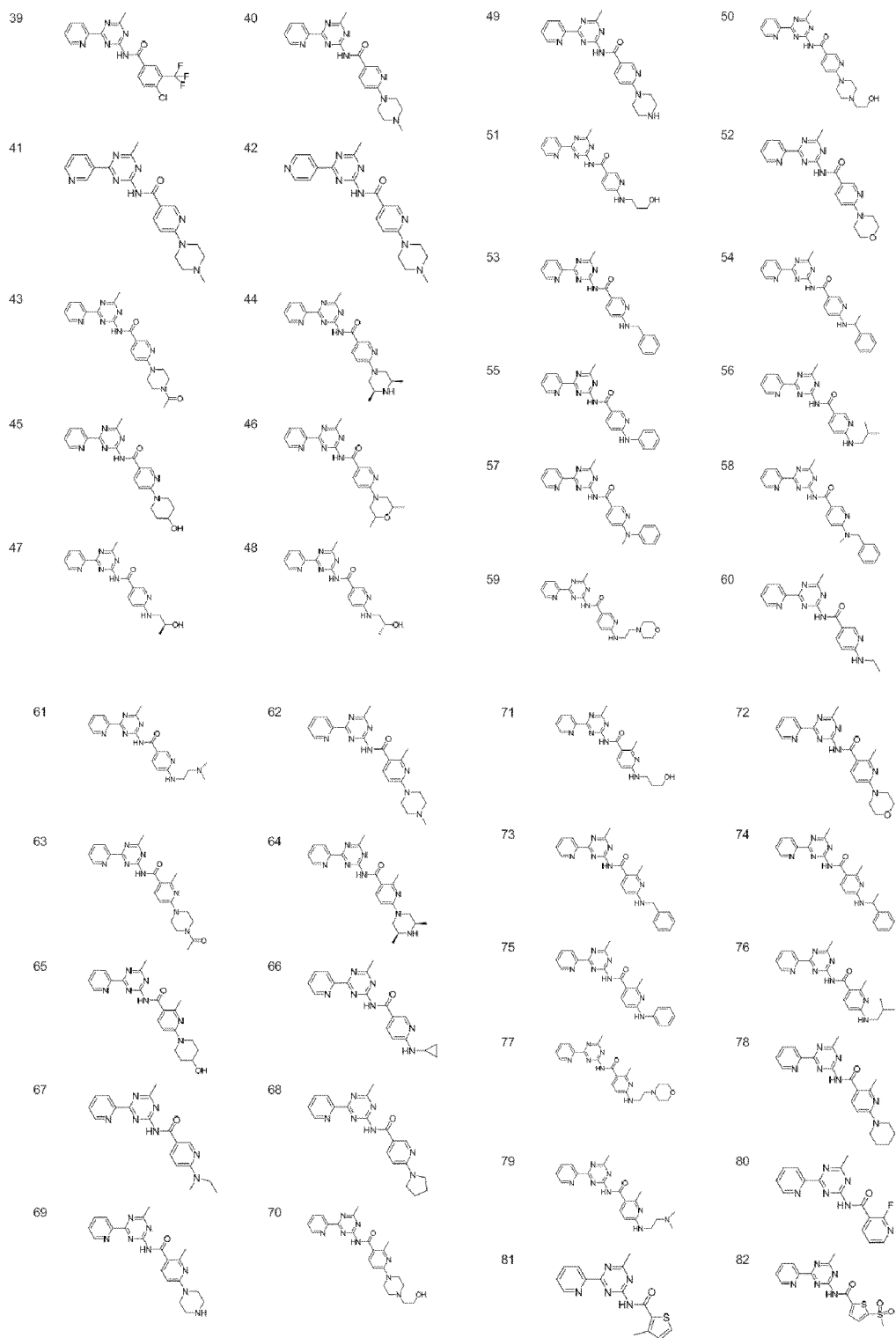
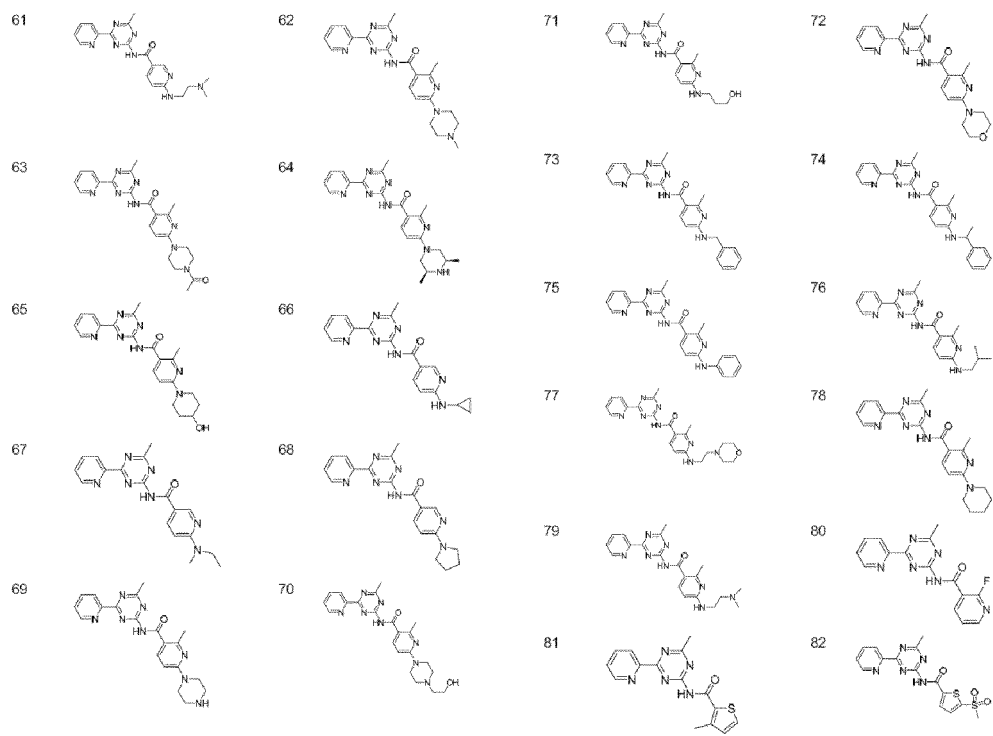


Таблица 5









5

10

15

20

25

30

35

40

45



5

10

15

20

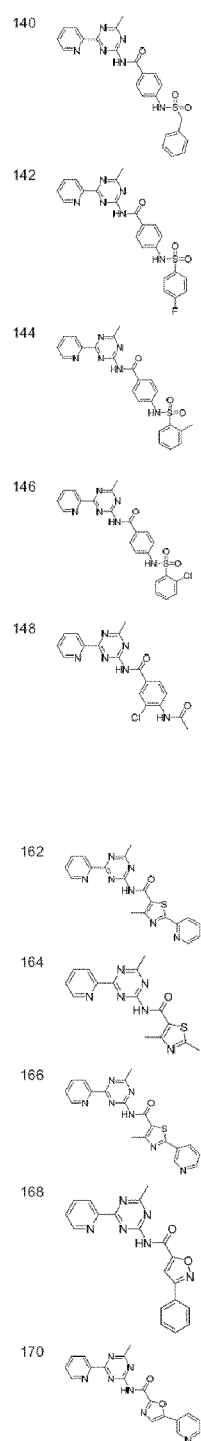
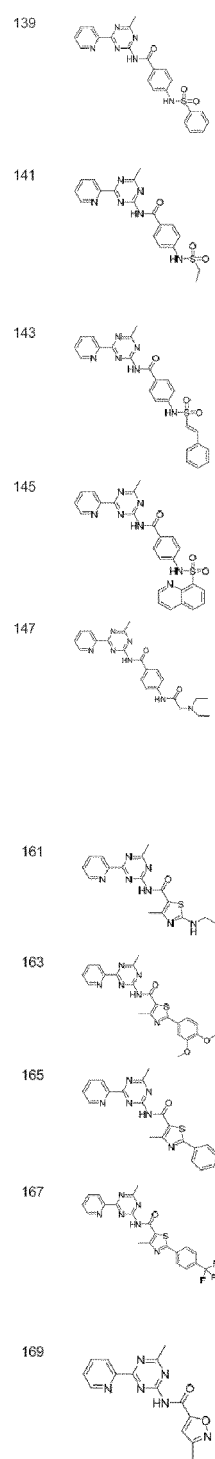
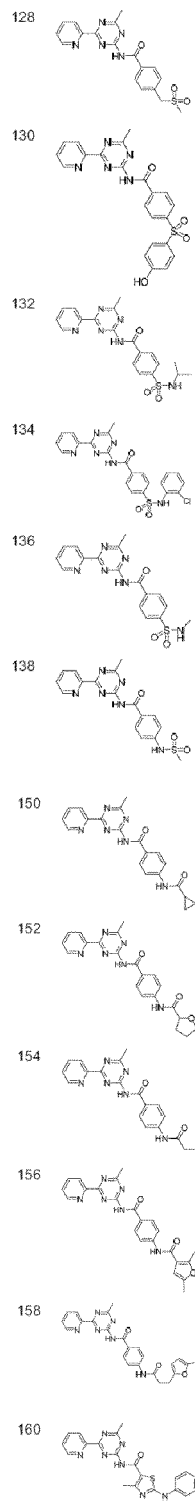
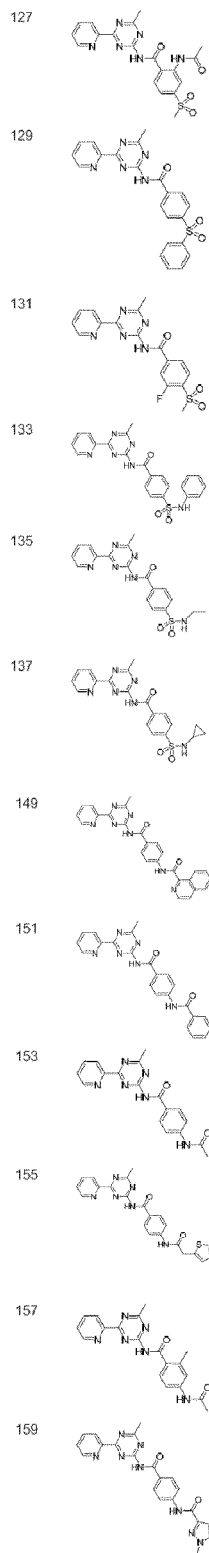
25

30

35

40

45



5

10

15

20

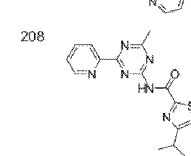
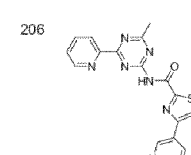
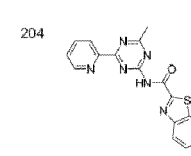
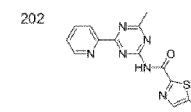
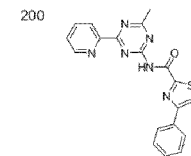
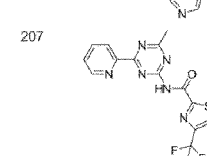
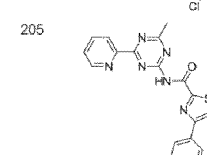
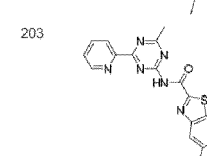
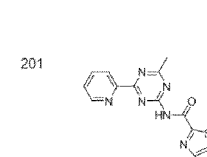
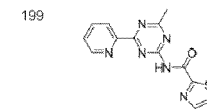
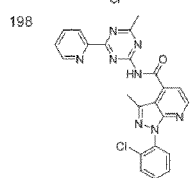
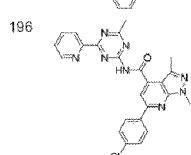
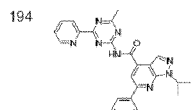
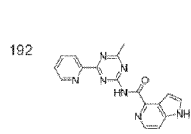
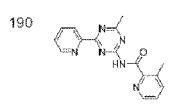
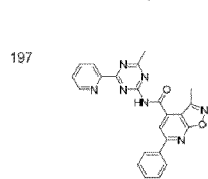
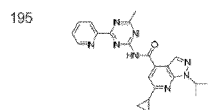
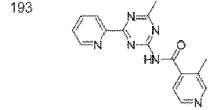
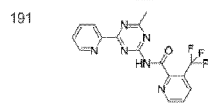
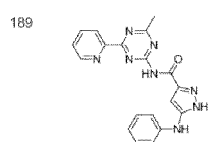
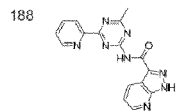
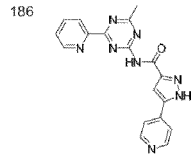
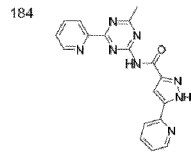
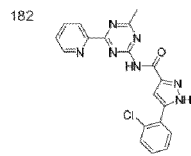
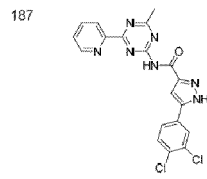
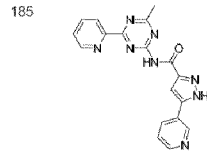
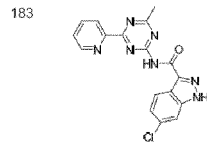
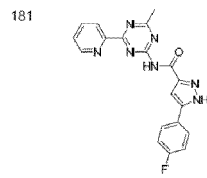
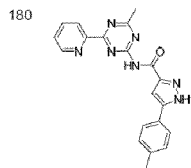
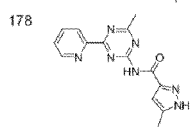
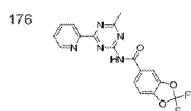
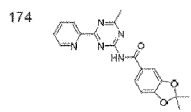
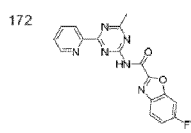
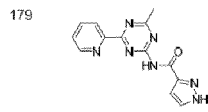
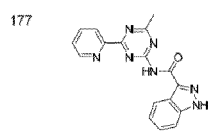
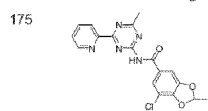
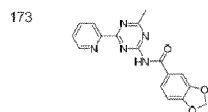
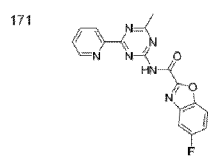
25

30

35

40

45



5

10

15

20

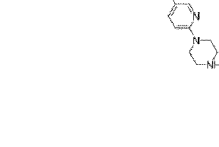
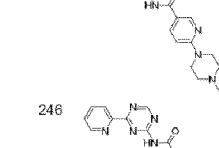
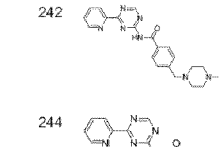
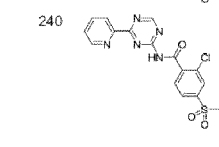
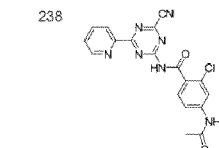
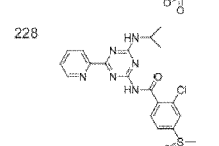
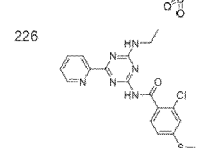
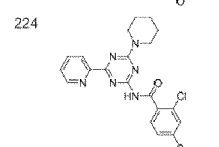
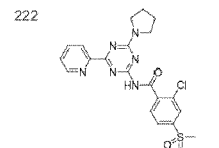
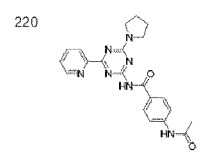
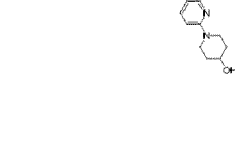
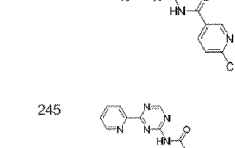
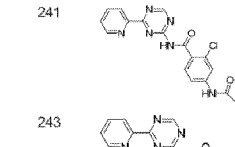
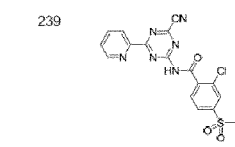
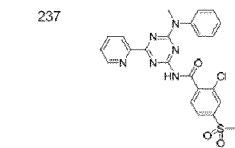
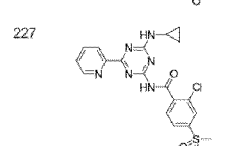
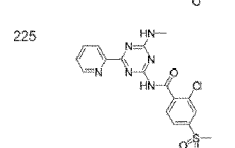
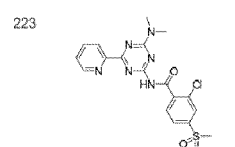
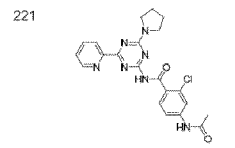
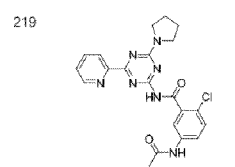
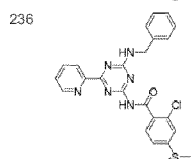
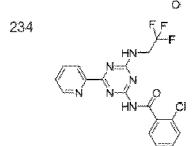
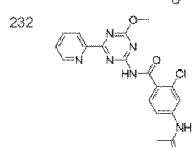
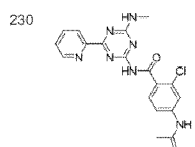
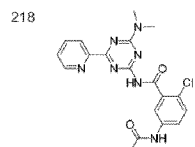
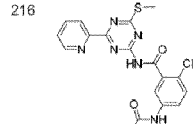
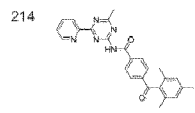
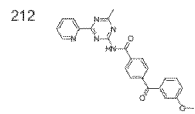
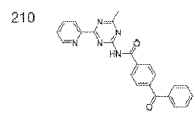
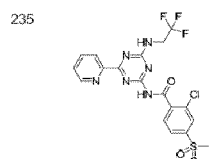
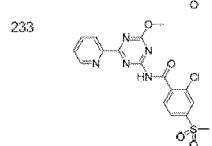
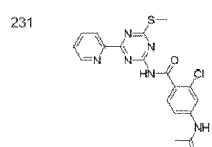
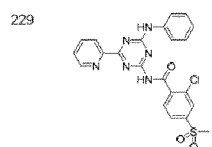
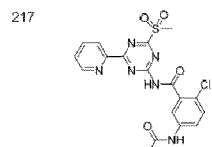
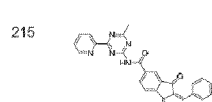
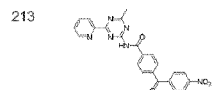
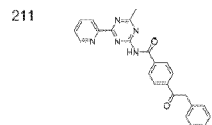
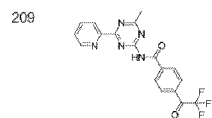
25

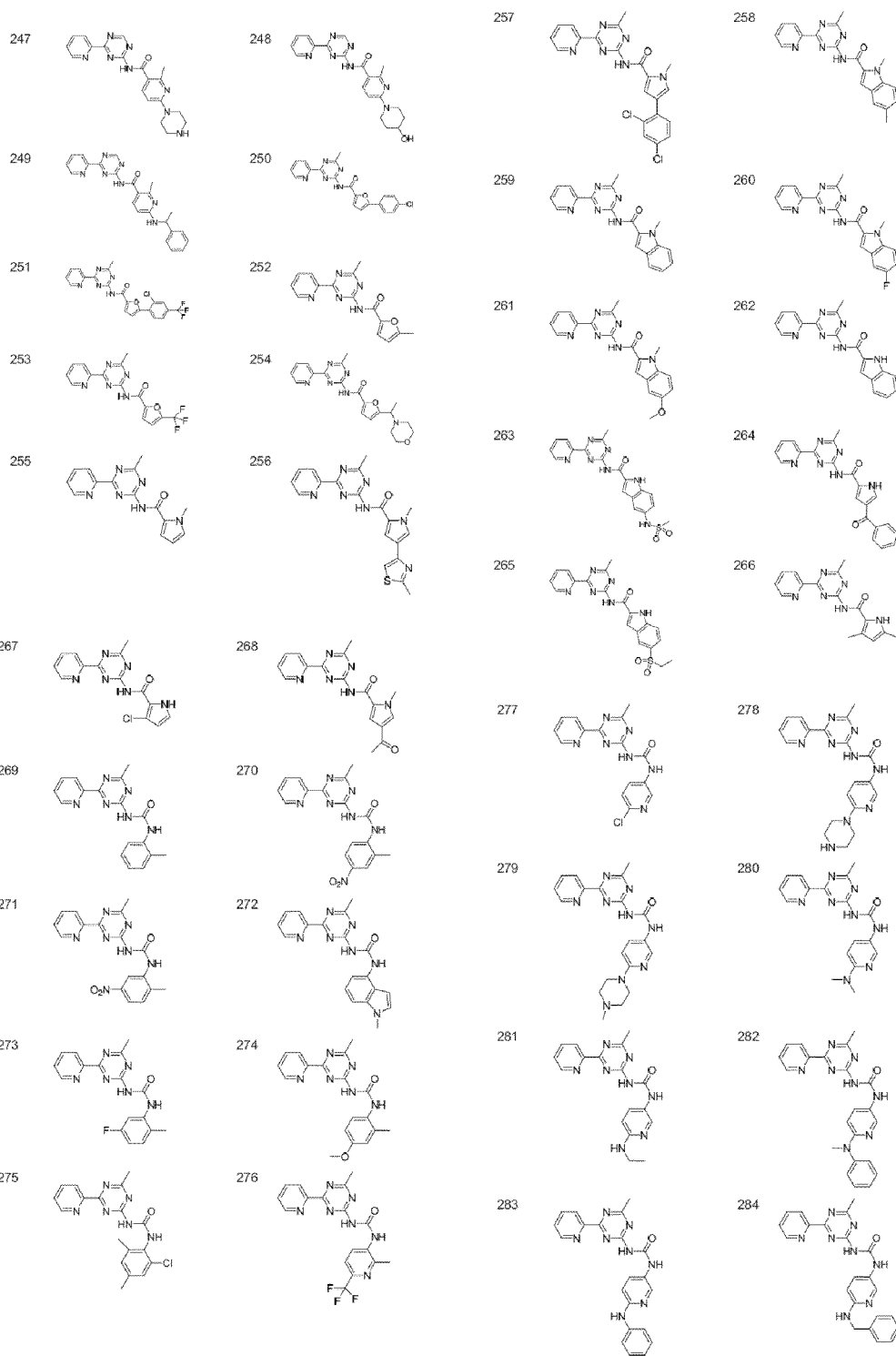
30

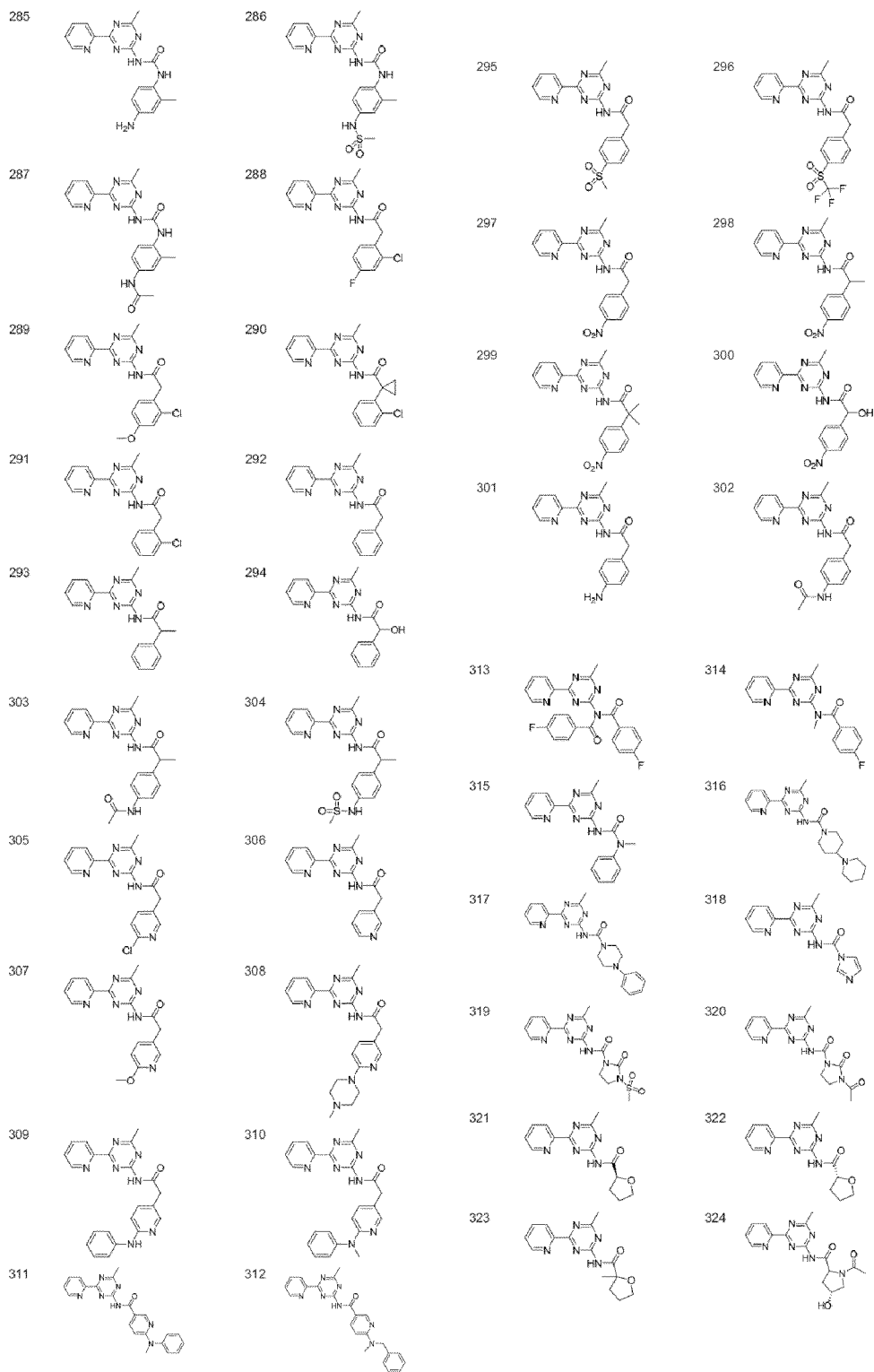
35

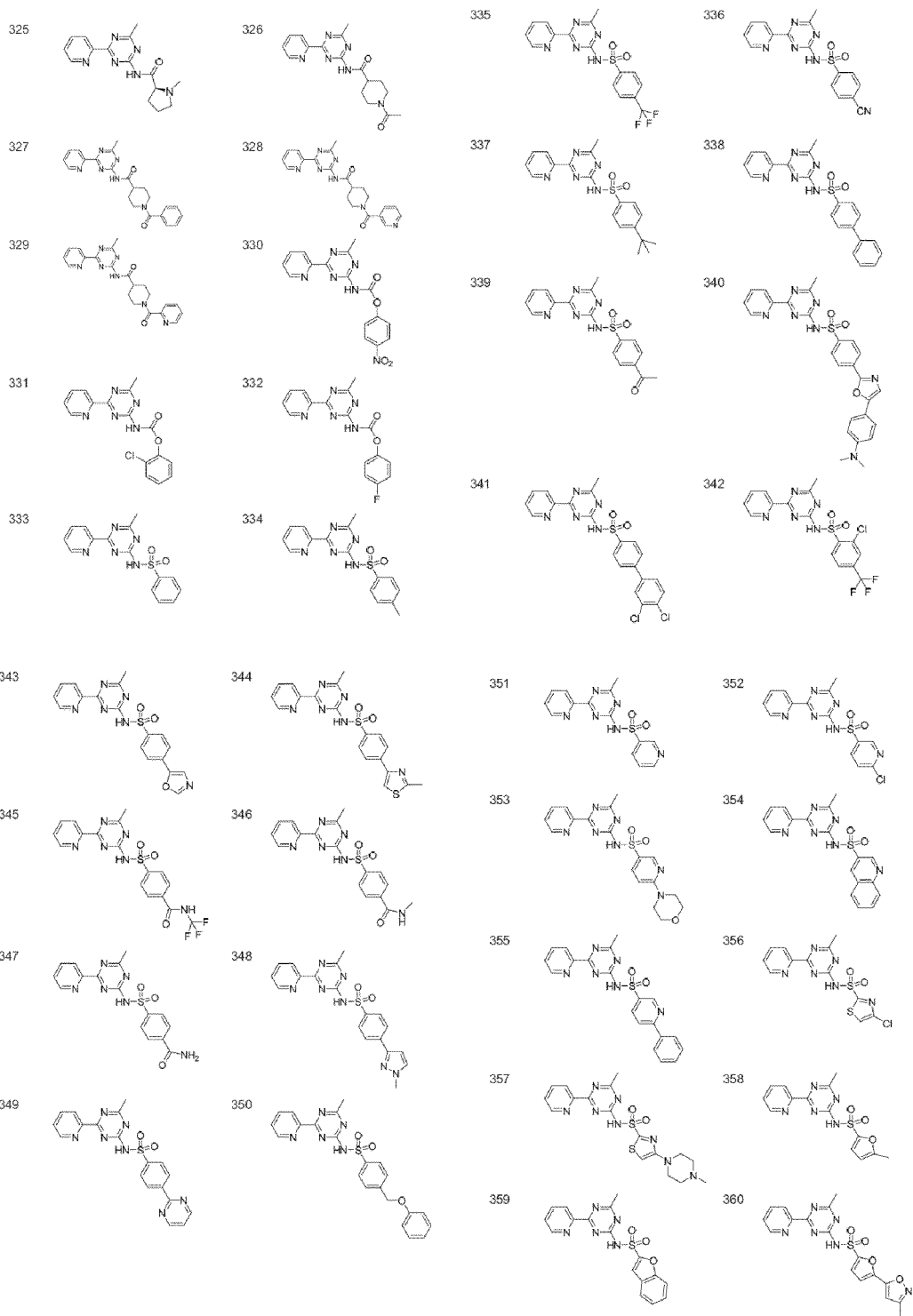
40

45







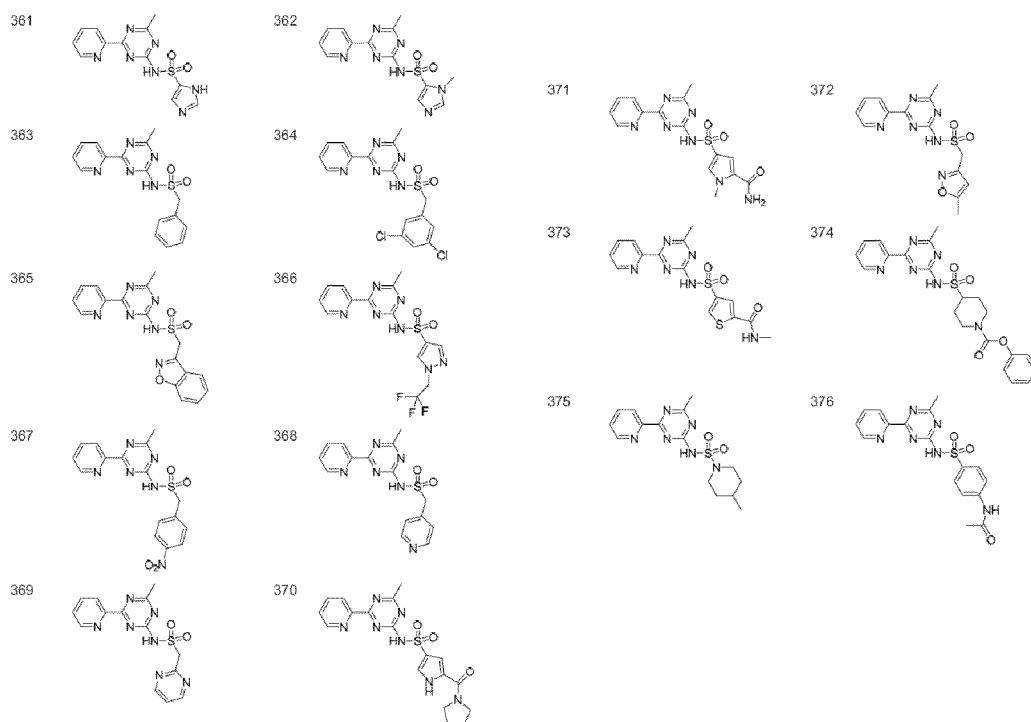


5

10

15

20



Формула изобретения

1. Способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму:

а) эффективного количества композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и альбумин, и

б) эффективного количества ингибитора хэджхог.

2. Способ по п.1, где указанный ингибитор хэджхог ингибирует активность Smoothened.

3. Способ по п.1, где указанным ингибитором хэджхог является циклопамин или его производное.

4. Способ по п.1, где указанный ингибитор хэджхог выбран из группы, включающей GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 и LDE225.

5. Способ по п.1, дополнительно в комбинации с эффективным количеством гемцитабина.

6. Способ по п.5, где указанный ингибитор хэджхог ингибирует активность Smoothened.

7. Способ по п.5, где указанным ингибитором хэджхог является циклопамин или его производное.

8. Способ по п.5, где указанный ингибитор хэджхог выбран из группы, включающей GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609 и LDE225.

9. Способ по п.1, где композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и альбумин, и ингибитор хэджхог, вводят одновременно.

10. Способ по п.1, где композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и альбумин, и ингибитор хэджхог, вводят последовательно.

11. Способ по п.1, где ингибитор хэджхог вводят до введения композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и альбумин.

12. Способ по п.1, где ингибитор хэджхог вводят после введения композиции, содержащей наночастицы, включающие таксан и альбумин.

13. Способ по п.1, где композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан

и альбумин, вводят внутривенно.

14. Способ по п.1, где ингибитор хэджхог вводят перорально.

15. Способ по любому из пп.1-14, где рак выбран из группы, включающей базальноклеточную карциному, медуллобластому, глиобластому, множественную миелому, хроническую миелогенную лейкемию (ХМЛ), острую миелогенную лейкемию, рак поджелудочной железы, рак легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), рак пищевода, рак желудка, билиарный рак, рак простаты, рак печени, печеночно-клеточный рак, желудочно-кишечный рак, рак желудка и рак яичников и мочевого пузыря.

16. Способ по п.15, где раком является рак поджелудочной железы.

17. Способ по п.15, где раком является базальноклеточная карцинома.

18. Способ по любому из пп.1-14, где таксаном является паклитаксел.

19. Способ по любому из пп.1-14, где таксаном является доцетаксел.

20. Способ по любому из пп.1-14, где средний диаметр наночастиц, включающих таксан и альбумин, составляет не более приблизительно 200 нм.

21. Способ по любому из пп.1-14, где наночастицы являются фильтруемыми в стерильных условиях.

22. Способ по любому из пп.1-14, где массовое отношение альбумина и таксана в композиции наночастиц составляет приблизительно 9:1 или менее.

23. Способ по п.22, где массовое отношение альбумина и таксана в композиции наночастиц составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 9:1.

24. Способ по любому из пп.1-14, где композиция содержит наночастицы, включающие таксану, покрытые альбумином.

25. Способ по любому из пп.1-14, где альбумином является альбумин человеческой сыворотки.

26. Способ по любому из пп.1-14, где альбумином является человеческий альбумин.

27. Способ по любому из пп.1-14, где композиция наночастиц практически не содержит Кремофор.

28. Способ по любому из пп.1-14, где индивидуумом является человек.

29. Способ по п.16, где наночастицы являются фильтруемыми в стерильных условиях.

30. Способ по п.16, где композиция содержит наночастицы, включающие таксан, покрытые альбумином.

31. Способ по п.16, где средний диаметр наночастиц в композиции составляет не более приблизительно 200 нм.

32. Способ по п.16, где альбумином является альбумин человеческой сыворотки.

33. Способ по п.16, где индивидуумом является человек.

34. Способ по п.18, где наночастицы являются фильтруемыми в стерильных условиях.

35. Способ по п.18, где композиция содержит наночастицы, включающие таксан, покрытые альбумином.

36. Способ по п.18, где средний диаметр наночастиц в композиции составляет не более приблизительно 200 нм.

37. Способ по п.18, где альбумином является альбумин человеческой сыворотки.

38. Способ по п.18, где индивидуумом является человек.

39. Способ по любому из пп.1-14, где эффективное количество таксана в композиции наночастиц составляет от приблизительно 45 мг/м² до приблизительно 350 мг/м².

40. Способ по любому из пп.1-14, где эффективное количество ингибитора хэджхог составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг.

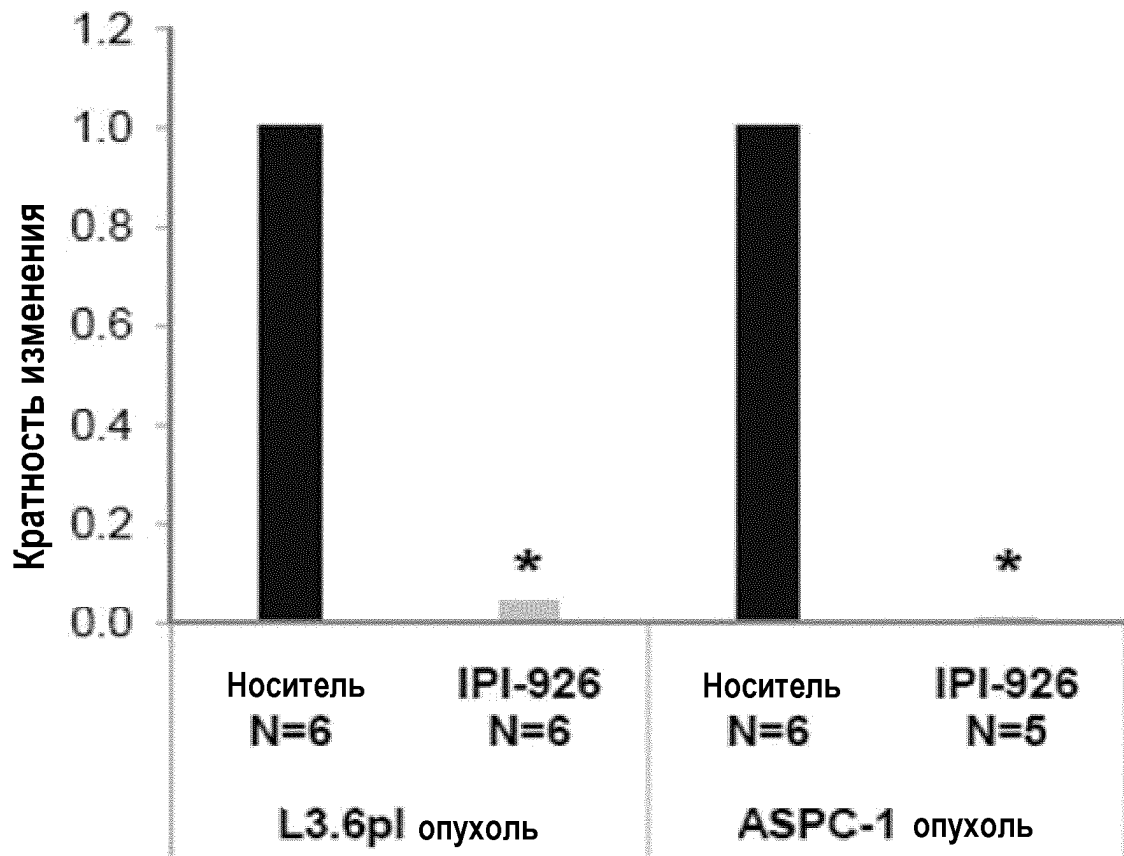
41. Способ по любому из пп.5-14, где эффективное количество гемцитабина составляет

от приблизительно 500 мг/м² до приблизительно 5000 мг/м².

42. Набор для лечения рака, содержащий (i) композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и альбумин, и (ii) ингибитор хеджхог, и (iii) инструкции по применению эффективного количества композиции в комбинации с эффективным количеством ингибитора хеджхог для лечения рака у индивидуума.

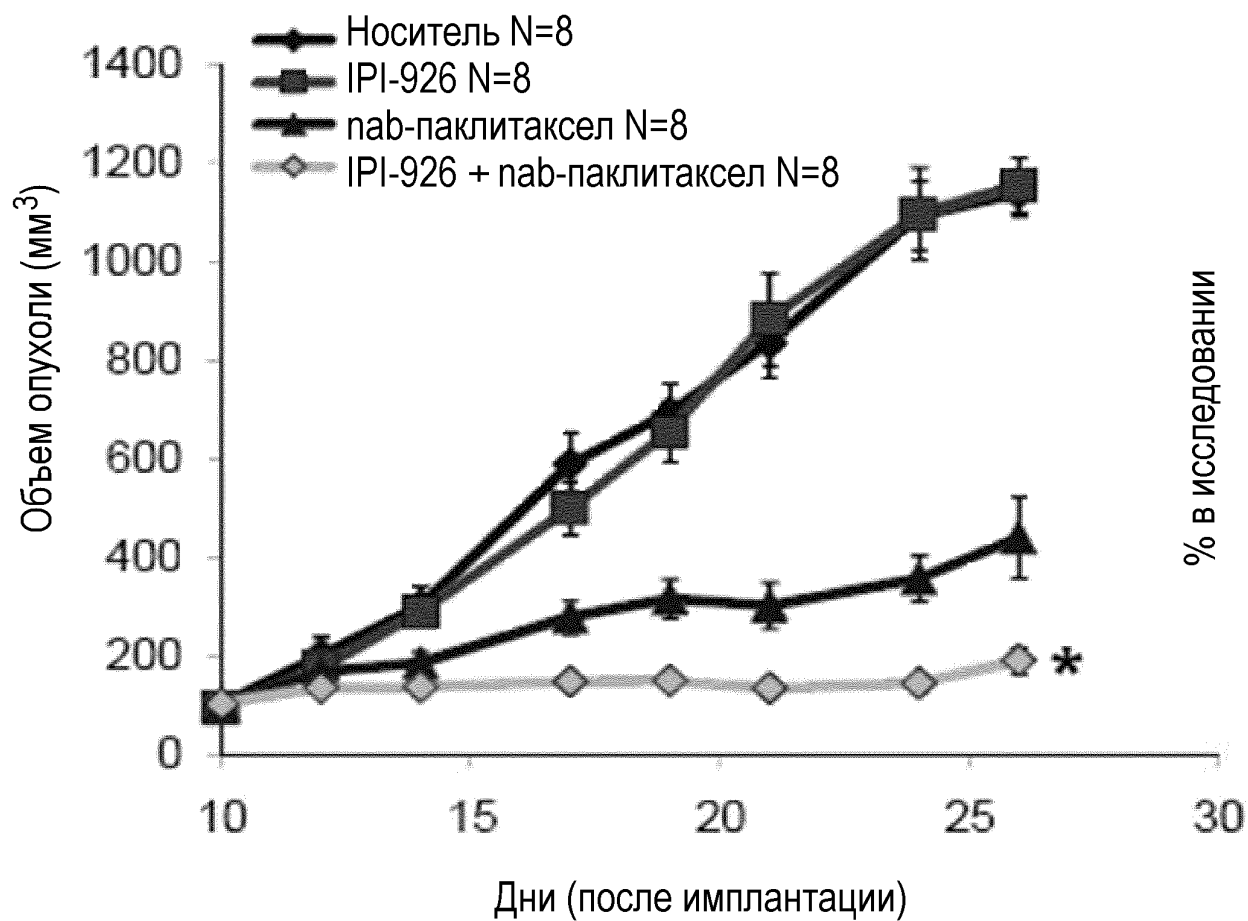
43. Набор для лечения рака, содержащий (i) композицию, содержащую наночастицы, включающие таксан и альбумин, и (ii) ингибитор хеджхог, и (iii) инструкции по применению эффективного количества композиции в комбинации с эффективным количеством ингибитора хеджхог и эффективным количеством гемцитабина для лечения рака у индивидуума.

44. Набор по п.43, где набор дополнительно включает гемцитабин.

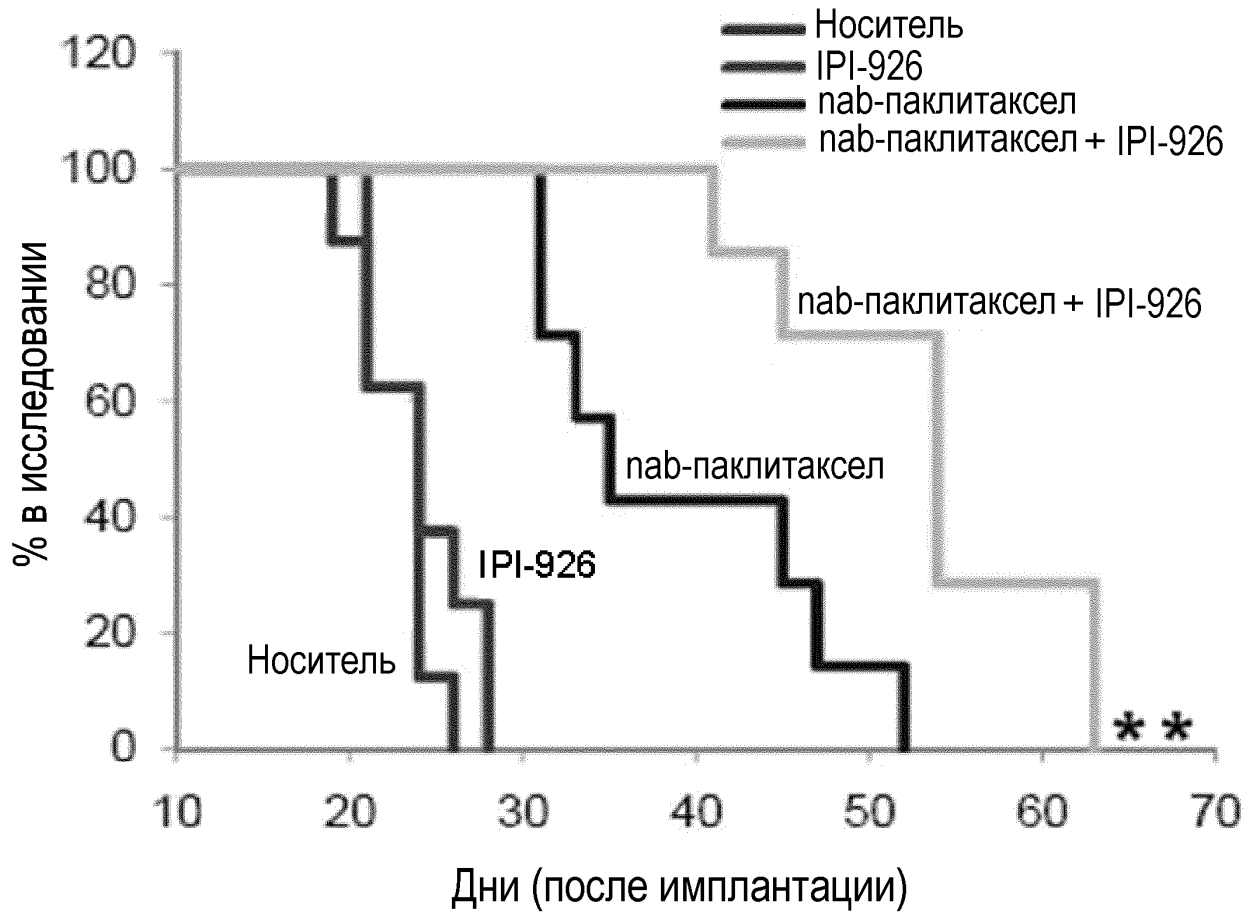


*($p < 0,005$) t-тест Стьюдента

ФИГ.1

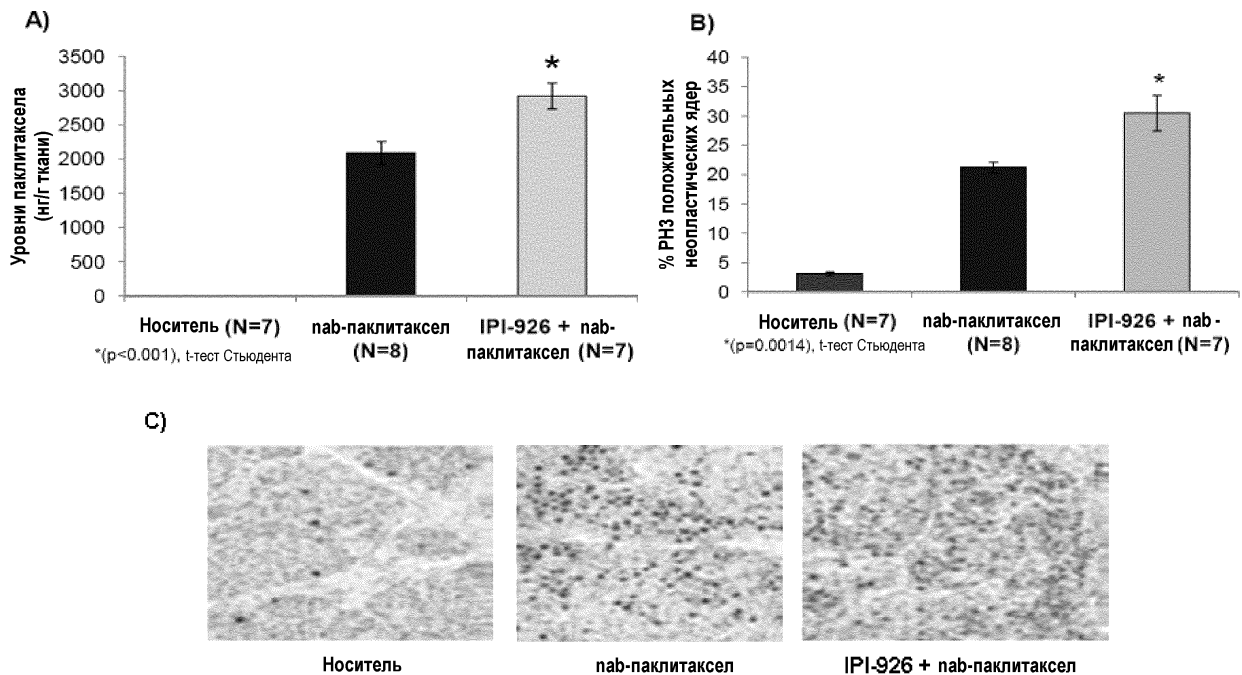


ФИГ.2А

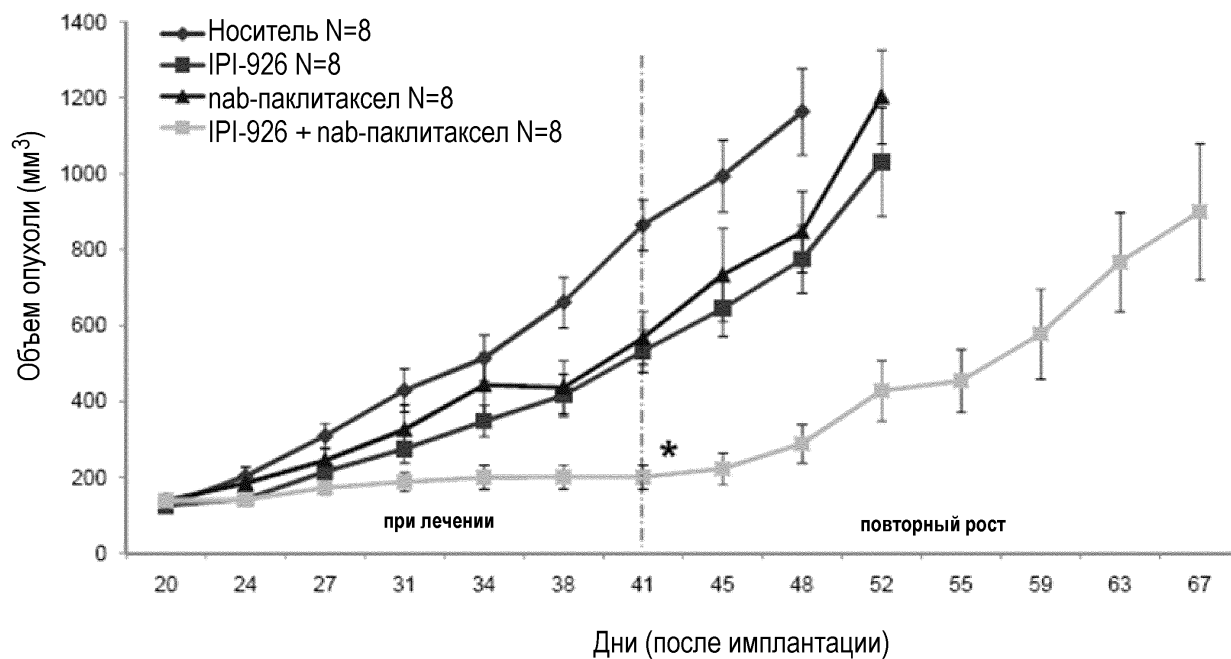


ФИГ.2В

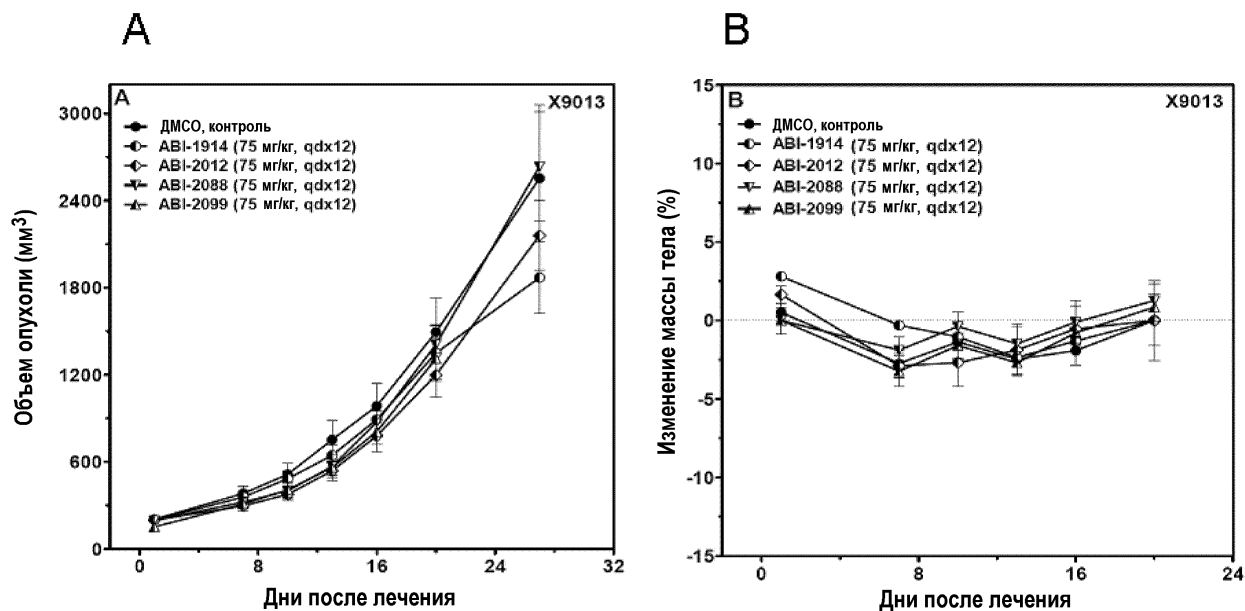
Более высокие уровни паклитаксела и повышенную позднюю остановку G₂/M определяют в опухолях, леченных IPI-926 и nab-паклитакселем



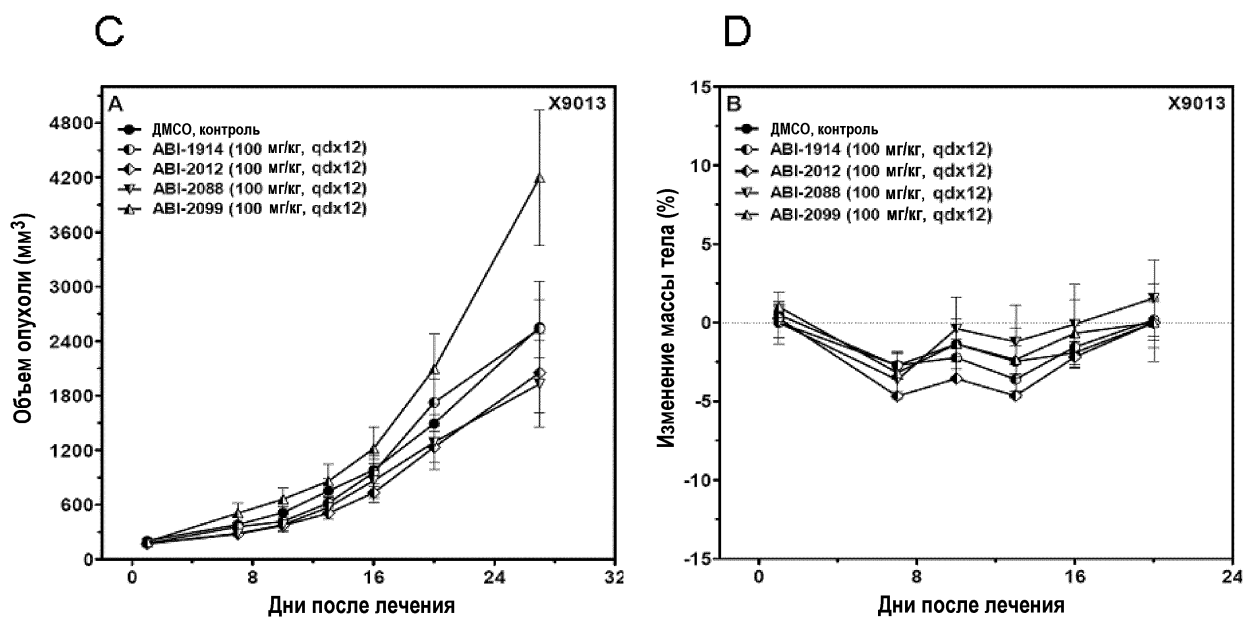
ФИГ.3



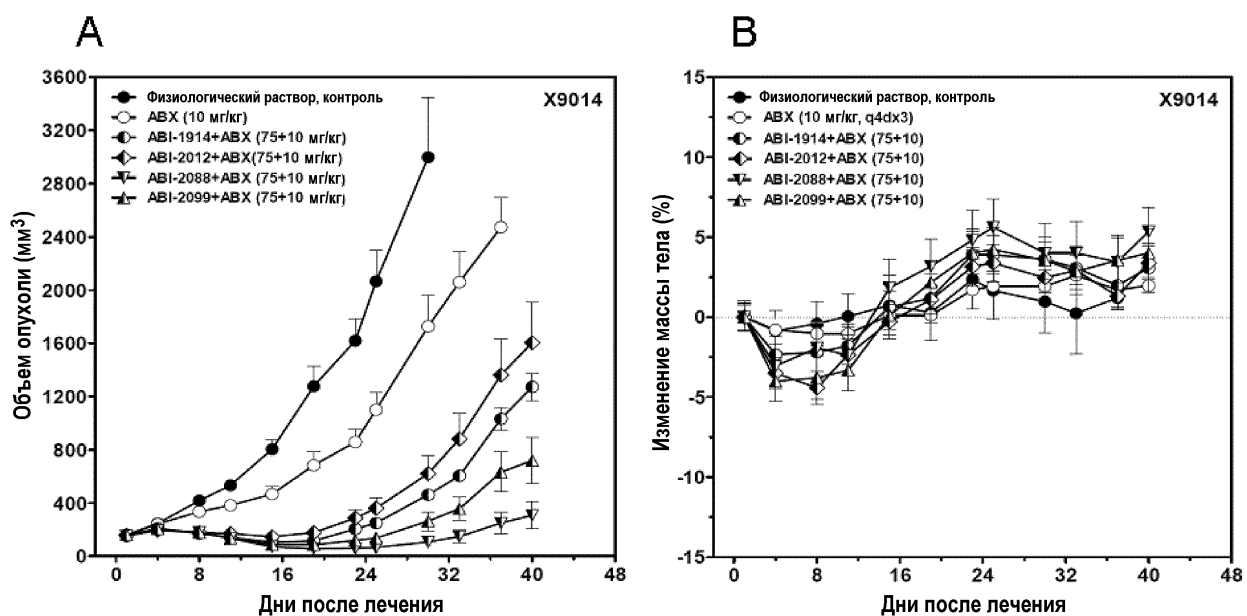
ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.5 (продолжение)



ФИГ.6