



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102573832 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 22

(21) 申请号 201080045983. 0

(22) 申请日 2010. 08. 25

(30) 优先权数据

61/236, 813 2009. 08. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 04. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/046684 2010. 08. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/025838 EN 2011. 03. 03

(73) 专利权人 阿布拉科斯生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·陶 N·P·德赛 P·孙雄

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 陆惠中

(51) Int. Cl.

A61K 31/337(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20070116761 A1, 2007. 05. 24, 说明书第0045、0046 和 0050 段.

US 20070281040 A1, 2007. 12. 06, 说明书第0008、0019、0040 和 0128 段.

US 20090123932 A1, 2009. 05. 14, 说明书第107 段.

审查员 卢立明

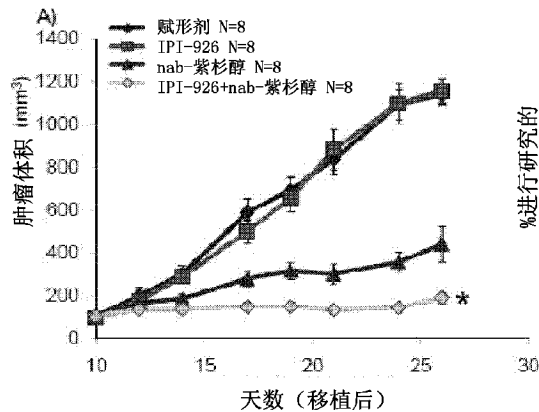
权利要求书1页 说明书69页 附图8页

(54) 发明名称

利用紫杉烷和刺猬抑制剂的纳米颗粒组合物的联合治疗

(57) 摘要

本发明提供治疗增生性疾病(如,癌)的联合治疗方法,其包括给个体施用有效量的纳米颗粒组合物中的紫杉烷和抑制刺猬信号传导途径的刺猬抑制剂。



1. 有效量的包含纳米颗粒的组合物与有效量的抑制 Smoothened 活性的刺猬抑制剂在制备用于抑制个体中实体肿瘤生长的药物组合中的用途,所述纳米颗粒含有紫杉醇和白蛋白,所述刺猬抑制剂选自 IPI-926、ABI2012、ABI1914、ABI2088 或 ABI2099。

2. 权利要求 1 所述的用途,其中所述抑制 Smoothened 活性的刺猬抑制剂是 IPI-926,并且其中与单独使用紫杉醇相比,所述 IPI-926 增加紫杉醇在所述肿瘤中的水平。

3. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述治疗进一步包括有效量的吉西他滨。

4. 根据权利要求 1 所述的用途,其中包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白——的所述组合物将被静脉内施用。

5. 根据权利要求 1 所述的用途,其中,所述实体肿瘤是结肠腺癌肿瘤。

6. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述实体肿瘤是胰腺肿瘤。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述组合物中所述纳米颗粒平均直径不大于 200nm。

8. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述纳米颗粒是无菌可过滤的。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物中所述白蛋白与所述紫杉醇的重量比为 9:1 或更小。

10. 根据权利要求 9 所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物中所述白蛋白与所述紫杉醇的重量比为 1:1 到 9:1。

11. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述组合物包含纳米颗粒,所述纳米颗粒包含所述白蛋白包被的所述紫杉醇。

12. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。

13. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述白蛋白是人白蛋白。

14. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物基本上不含克列莫佛。

15. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述个体是人。

16. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物中有效量的所述紫杉醇在  $45\text{mg}/\text{m}^2$  至  $350\text{mg}/\text{m}^2$  之间。

17. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其中所述有效量的抑制 Smoothened 活性的刺猬抑制剂为  $1\text{mg}/\text{kg}$  至  $200\text{mg}/\text{kg}$ 。

18. 根据权利要求 3-6 中任一项所述的用途,其中所述有效量的吉西他滨在  $500\text{mg}/\text{m}^2$  至  $5000\text{mg}/\text{m}^2$  之间。

19. 试剂盒,包括 (i) 包含纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒含有紫杉醇和白蛋白,(ii) 抑制 Smoothened 活性的刺猬抑制剂,所述刺猬抑制剂选自 IPI-926、ABI2012、ABI1914、ABI2088 或 ABI2099 ;和 (iii) 说明书,用于联合有效量的所述抑制 Smoothened 活性的刺猬抑制剂使用有效量的所述组合物来治疗个体中的癌症。

20. 试剂盒,包括 (i) 包含纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒含有紫杉醇和白蛋白,(ii) 抑制 Smoothened 活性的刺猬抑制剂,所述刺猬抑制剂选自 IPI-926、ABI2012、ABI1914、ABI2088 或 ABI2099 ;(iii) 吉西他滨和 (iv) 说明书,用于联合有效量的所述抑制 Smoothened 活性的刺猬抑制剂和有效量的吉西他滨使用有效量的所述组合物来治疗个体中的癌症。

## 利用紫杉烷和刺猬抑制剂的纳米颗粒组合物的联合治疗

### [0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本专利申请根据 35 U. S. C. § 119(e) 要求享有 2009 年 8 月 25 日提交的美国临时申请号 61/236, 813 的优先权权益, 该临时申请的全部内容通过引用其整体被并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及治疗增生性疾病的方法和组合物, 包括施用紫杉烷, 尤其是紫杉烷的纳米颗粒组合物, 以及涉及用于治疗增生性疾病的另外的治疗剂。

### [0004] 背景

[0005] 2005 年, 在美国将会诊断到约 140 万新的癌症病例, 并且超过 550, 000 人将会死于该疾病。美国癌症协会癌事实和数据 2005。Atlanta : 美国癌症协会, 2005 (American Cancer Society, Inc. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta : American Cancer Society, Inc., 2005)。癌症是全世界死亡的主要原因。癌症是在美国中死亡的第二主要原因。被诊断患有癌症的所有人中约 64% 在诊断后将存活 5 年。如由美国癌症协会 : 癌事实和数据 2010。Atlanta, Ga : 美国癌症协会, 2010 (American Cancer Society : Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga : American Cancer Society, 2010) 报道的, 通过 2010 年 40, 000 例或以上的年发生率估计所定义的, 最常见的癌症类型是膀胱癌、肺癌、乳癌、黑素瘤、结肠癌、非霍奇金淋巴瘤、子宫内膜癌、胰腺癌、肾 (肾细胞) 癌、前列腺癌、白血病和甲状腺癌。尽管在化学治疗领域有显著的进步, 但许多最普遍的癌症形式仍然抵抗化学治疗干预。

[0006] 在所有癌症当中, 胰腺癌作为美国死亡的主要原因居于第四位。据估计, 在美国仅在 2009 年, 约 42, 470 个个体将被诊断患有胰腺癌。因为它通常在晚期被诊断, 所以与其它类型的癌症相比存活率很低。被诊断患有胰腺癌的个体中只有 5% 以下的个体在诊断后 5 年仍然活着。完全消除该疾病的可能性非常小。尽管在开发胰腺癌疗法中所做的努力, 但总体胰腺癌发生率和死亡率在过去的三十年中变化很小。

[0007] 紫杉烷 (如, 紫杉醇和多西紫杉醇) 已经在很多癌症中表现出显著的抗肿瘤和抗癌效应。例如, 紫杉醇 (paclitxel) 通过干扰微管破裂的正常功能而发挥作用。紫杉醇与微管蛋白的  $\beta$  亚单位——微管构件结合, 导致微管结构超稳定。产生的紫杉醇 / 微管结构不能解开, 从而阻碍有丝分裂并抑制血管发生。然而, 紫杉烷的水溶性差, 这给开发有效的基于紫杉烷的癌症疗法提出了重大挑战。此外, 不同的紫杉烷制剂与联合治疗中的其它治疗剂之间的相互作用仍待研究。

[0008] 基于白蛋白的纳米颗粒组合物已经作为药物递送系统被开发, 用于递送基本上不溶于水的药物如, 紫杉烷。参见, 例如, 美国专利号 5, 916, 596 ; 6, 506, 405 ; 6, 749, 868 和 6, 537, 579 以及美国专利公布号 2005/0004002 和 2007/0082838。基于白蛋白的纳米颗粒技术利用蛋白质——白蛋白的天然特性来运输和递送基本上不溶于水的药物到疾病部位。这些纳米颗粒容易参与到身体自身的运输过程中, 并能够利用肿瘤对白蛋白的吸引, 使包封在纳米颗粒中的较高浓度的活性药物能够递送到目标部位。另外, 基于白蛋白的纳米颗粒技术提供了通过在施用过程中避免对毒性化学物质如, 溶剂的需要来提高药物溶解性的

能力,因而通过消除与溶剂相关的副作用而潜在地提高安全性。

[0009] 需要对癌症如,胰腺癌更有效的治疗。

[0010] 本文所参考的所有公布物、专利、专利申请和公布的专利申请的公开内容通过引用其整体被并入本文。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明提供治疗增生性疾病,如癌的方法。本发明提供治疗增生性疾病(如,癌)的联合治疗方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂(hedgehog inhibitor)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如,Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。

[0013] 本文中描述的方法对于患有癌症,包括例如以下癌症中的任一种的个体是特别有用的:基底细胞癌、成神经管细胞瘤、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病、胰腺癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食管癌、胃癌、胆癌(biliary cancer)、前列腺癌、肝癌、肝细胞癌、胃肠癌、胃癌以及卵巢癌和膀胱癌。在一些实施方式中,癌症选自:胰腺导管腺癌、结肠腺癌和卵巢囊腺癌。

[0014] 在一些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,包括例如胰腺腺癌、胰腺腺鳞癌、胰腺鳞状细胞癌和胰腺巨细胞癌。因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如,Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,所述胰腺癌是外分泌胰腺癌。在一些实施方式中,所述胰腺癌是内分泌胰腺癌(如,胰岛细胞癌)。在一些实施方式中,所述胰腺癌是晚期转移性胰腺癌。

[0015] 本文描述的方法通常要求施用刺猬抑制剂。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂直接靶向Smoothed。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是异喹啉或喹啉化合物,如根据通式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)任意之一的化合物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂选自表1中所提供的化合物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂选自表4中所提供的化合物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是四嗪化合物,如根据通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)任意之一的化合物。在一些实施方式中,抑制剂选自表2中所提供的化合物。在一些实施方式中,抑制剂选自表5中所提供的化合物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂选自表3中所提供的化合物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是蒜藜芦碱、GANT61、purmorphamine、SAG、SANT-2、番茄碱、花姜酮或其衍生物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是GDC-0449、XL139、IPI926、IPI609(IPI269609)或LDE225。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是环杷明或其衍生物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是以纳米颗粒(如,包含刺猬抑制剂和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒)形式提供的。

[0016] 包含紫杉烷纳米颗粒的组合物(也称为“纳米颗粒紫杉烷组合物”)和刺猬抑制剂可以同时施用——在相同的组合物中或在单独的组合物中。可选地,纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂被相继施用,即纳米颗粒紫杉烷组合物先于或后于刺猬抑制剂的施用而被

施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物先于刺猬抑制剂的施用而被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物后于刺猬抑制剂的施用而被施用。

[0017] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂的施用是同时发生的,即纳米颗粒紫杉烷组合物的施用周期与刺猬抑制剂的施用周期相互重叠。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物被施用至少一个周期(例如,至少 2、3 或 4 个周期中的任意之一),然后施用刺猬抑制剂。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂被施用至少 1、2、3 或 4 周中的任意之一。

[0018] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂的施用不是同时发生的。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物的施用在施用刺猬抑制剂之前结束。在一些实施方式中,刺猬抑制剂的施用在施用纳米颗粒紫杉烷组合物之前结束。

[0019] 在一些实施方式中,方法进一步包括施用有效量的抗代谢药(如,吉西他滨)。因此,例如,在一些实施方式中,提供治疗增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物, b) 有效量的刺猬抑制剂;和 c) 有效量的抗代谢药(如,吉西他滨)。在一些实施方式中,提供治疗增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的刺猬抑制剂,和 c) 有效量的吉西他滨。

[0020] 在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物, b) 有效量的刺猬抑制剂;和 c) 有效量的抗代谢药(如,吉西他滨)。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的刺猬抑制剂,和 c) 有效量的吉西他滨。

[0021] 在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的异喹啉或喹啉化合物(如,通式(I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ic) 任意之一的化合物,或表 1 中提供的化合物,或表 4 中提供的化合物),和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的四嗪化合物(如,通式(II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 任意之一的化合物,或表 2 中提供的化合物,或表 5 中提供的化合物),和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的选自以下的化合物:蒜藜芦碱、GANT61、purmorphamine、SAG、SANT-2、番茄碱、花姜酮及其衍生物,和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的选自以下的化合物:GDC-0449、XL139、IPI926、IPI609(IPI269609) 和 LDE225,和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的环杷明或其衍生物(如, IPI926),和 c) 有效量的

吉西他滨。

[0022] 本文中描述的方法通常包括施用包含含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物包含含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒。在一些实施方式中,本文描述的组合物中的纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,包括例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中所有的纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少约 60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一) 的直径不大于约 200nm,包括例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中所有的纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少 60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一) 在约 20 至约 200nm 的范围内,包括例如,约 30 至约 180nm、约 40 至约 150、约 50 至约 120 和约 60 至约 100nm 任意之一。

[0023] 在一些实施方式中,载体蛋白含有能形成二硫键的硫氢基(巯基)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒部分中的载体蛋白的至少约 5% (包括例如,至少约 10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 任意之一) 是交联的(例如,通过一个或多个二硫键交联)。

[0024] 在一些实施方式中,纳米颗粒包含以载体蛋白,如白蛋白(例如,人血清白蛋白)包被的紫杉烷(如,紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物同时包含纳米颗粒形式和非纳米颗粒形式的紫杉烷,其中,组合物中至少约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一的紫杉烷是纳米颗粒形式的。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷以重量计占纳米颗粒的约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一以上。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合基体。在一些实施方式中,纳米颗粒包含基本上不含聚合材料(如,聚合基体)的紫杉烷核心。

[0025] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物基本上不含(如,不含)表面活性剂(如,克列莫佛® (Cremophor®)、吐温 80、或用于施用紫杉烷的其它有机溶剂)。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物含有约 20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5% 或 1% 任意一下的有机溶剂。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与紫杉烷的重量比约为 18 : 1 或更小,如约 15 : 1 或更小,例如约 10 : 1 或更小。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与紫杉烷的重量比在约 1 : 1 至约 18 : 1、约 1 : 1 to 9 : 1、约 2 : 1 至约 15 : 1、约 3 : 1 至约 13 : 1、约 4 : 1 至约 12 : 1、约 5 : 1 至约 10 : 1 任意之一的范围内。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白与纳米颗粒部分中的紫杉烷的重量比约为 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 或更少中的任意之一。

[0026] 在一些实施方式中,颗粒组合物包含一种或多种以上特征。

[0027] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物是 Abraxane®。包含其它紫杉烷(如,多西紫杉醇和 ortataxel) 的纳米颗粒紫杉烷组合物也可以包含一种或多种以上特征。

[0028] 同样提供了对于本文描述的方法有用的试剂盒和组合物。

[0029] 通过接下来的详细描述和所附权利要求书,本发明的这些和其它方面以及优势将变得显而易见。应该理解,本文所描述的各个实施方式中的一个、一些或所有特性可以被组合,以形成本发明的其它实施方式。

## 附图简介

[0030] 图 1 显示在 L3.6p1 和 ASPC-1 的胰腺癌异种移植模型中刺猬抑制剂 IPI-926 对鼠 Gli1 mRNA 的表达的影响。

[0031] 图 2A 显示在 L3.6p1 胰腺异种移植模型中通过赋形剂单独地 (N = 8)、IPI-926 (N = 8)、Abraxane® (也称为“nab-紫杉醇”) (N = 8) 和 Abraxane® + IPI-926 (N = 8) 治疗的的肿瘤体积 (mm<sup>3</sup>)。图 2B 显示保持用赋形剂单独地、IPI-926、Abraxane® 和 Abraxane® + IPI-926 治疗进行研究的具有 L3.6p1 胰腺异种移植植物的小鼠的百分比。当肿瘤达到 1000mm<sup>3</sup>时,将小鼠从研究中去掉。

[0032] 图 3 显示在 IPI-926 和 nab-紫杉醇治疗的肿瘤中较高的紫杉醇水平和提高的 G2/M 晚期阻滞。图 3A 显示在用赋形剂、Abraxane® 单独地、和 IPI-926 与 Abraxane® 的组合治疗的 L3.6p1 肿瘤中紫杉醇的水平。图 3B 显示用赋形剂、Abraxane® 单独地、以及 IPI-926 与 Abraxane® 的组合治疗的磷酸化的组蛋白 H3 (“PH3”) 阳性肿瘤细胞的百分比。图 3C 显示用赋形剂、Abraxane® 单独地、以及 IPI-926 与 Abraxane® 的组合 (200×) 治疗的肿瘤细胞的 PH3 免疫染色。

[0033] 图 4 显示在 ASPC-1 胰腺肿瘤模型中用赋形剂单独地 (N = 8)、IPI-926 (N = 8)、Abraxane® (N = 8) 和 Abraxane® + IPI-926 (N = 8) 治疗的肿瘤体积 (mm<sup>3</sup>)。

[0034] 图 5A 和 5B 显示用 DMSO、ABI1914 (75mg/kg, qd×12)、ABI2012 (75mg/kg, qd×12)、ABI2088 (75mg/kg, qd×12) 和 ABI2099 (75mg/kg, qd×12) 治疗的肿瘤体积 (mm<sup>3</sup>) (图 5A) 和 % 体重变化 (图 5B)。图 5C 和 5D 显示在 HT29 异种移植模型中用 DMSO、ABI1914 (100mg/kg, qd×12)、ABI2012 (100mg/kg, qd×12)、ABI2088 (100mg/kg, qd×12) 和 ABI2099 (100mg/kg, qd×12) 治疗的肿瘤体积 (mm<sup>3</sup>) (图 5C) 和 % 体重变化 (图 5D)。

[0035] 图 6A 和 6B 显示在 HT29 异种移植模型中用盐水 (q4d×3)、Abraxane® (10mg/kg, q4d×3)、ABI1914 (75mg/kg, qd×12)+Abraxane® (10mg/kg, q4d×3)、ABI2012 (75mg/kg, qd×12)+Abraxane® (10mg/kg, q4d×3)、ABI2088 (75mg/kg, qd×12)+Abraxane® (10mg/kg, q4d×3) 和 ABI2099 (75mg/kg, qd×12)+Abraxane® (10mg/kg, q4d×3) 治疗的肿瘤体积 (mm<sup>3</sup>) (图 6A) 和 % 体重变化 (图 6B)。

## [0036] 发明详述

[0037] 本发明提供联合治疗的方法,包括将包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒与刺猬抑制剂以及任选地与抗代谢药(如,吉西他滨)联合施用。本文中描述的方法对于治疗增生性疾病,尤其是癌症通常是有用的。

[0038] 应该理解,本文所描述的本发明的方面和实施方式包括由各方面和各实施方式“组成”和/或“基本组成”。

## [0039] 定义

[0040] 如本文中所述的,“治疗”是获得有益或期望的临床结果的方法。对于本发明目的,有益或期望的临床结果包括但不限于下列任一个或多个:一个或多个症状的减轻、疾病程度的减小、预防或延迟疾病的扩散(例如,转移,例如转移到肺或转移到淋巴结)、预防或延迟疾病的复发、延迟或减缓疾病进展、改善疾病状态和缓和疾病(不论是部分或全部的)。“治疗”也包括增生性疾病的病理后果减轻。本发明方法考虑了这些治疗方面中的任一种或

多种。

[0041] 如本文中所述的，“增生性疾病”包括肿瘤疾病（包括良性的或癌的）和 / 或任何转移。增生性疾病可以包括过度增生性状况，如超常增生、纤维化（尤其是肺部纤维化，还有其它类型的纤维化，如肾纤维化）、血管发生、牛皮癣、动脉粥样硬化和血管中的平滑肌增生，如血管成形术之后的狭窄或再狭窄。在一些实施方式中，增生性疾病是癌症。在一些实施方式中，增生性疾病是非癌疾病。在一些实施方式中，所述增生性疾病是良性或恶性肿瘤。

[0042] 本文使用的术语“有效量”是指化合物或组合物的量足以治疗指定的病症、状况或疾病，如改善、缓和、减轻和 / 或延迟一种或多种它的症状。就癌症或其它有害的细胞增殖而言，有效量包括足以引起肿瘤收缩和 / 或足以降低肿瘤生长率（如，抑制肿瘤生长）或足以预防或延迟其它有害的细胞增殖的量。在一些实施方式中，有效量是足以延迟发展的量。在一些实施方式中，有效量是足以预防或延迟复发的量。有效量可以在一次或多次施用中被施用。

[0043] 术语“个体”指哺乳动物——包括人。个体包括但不限于：人、牛、马、猫科动物、犬科动物、啮齿动物或灵长类动物。

[0044] “辅助治疗 (Adjuvant setting)”是指其中个体已经有增生性疾病，尤其是癌症病史，并且通常（但不是必然地）对治疗——包括、但不限于外科手术（如，手术切除术）、放射治疗和化学治疗——有应答的临床治疗 (setting)。然而，由于这些个体有增生性疾病（如，癌症）的病史，因此他们被认为处于发展疾病的风险中。“辅助治疗”中的治疗或给药是指随后的治疗方式。危险程度（即，当辅助治疗下的个体被认为是“高风险”或“低风险”时）取决于几个因素，最通常为首次治疗时的疾病程度。

[0045] “新辅助治疗”指在主要的 / 决定性的治疗之前实施该方法的临床治疗。

[0046] 本文中使用的“刺猬抑制剂”指，例如通过直接或间接影响刺猬信号传导途径的一种或多种成分的活性而抑制刺猬信号传导途径的剂。

[0047] 如本文中所述的，“刺猬”通常指果蝇刺猬蛋白的任何哺乳动物同系物，包括至少 Sonic 刺猬 (Shh)、Desert 刺猬 (Dhh) 和 Indian 刺猬 (Ihh)。

[0048] 如本文所用的术语“刺猬信号传导途径”指刺猬及其受体介导的（或下游的）信号传导级联放大，所述刺猬及其受体导致对刺猬活性而言典型的基因表达变化和其它表型变化。

[0049] 可互换使用的术语“刺猬信号传导途径的组分”或“刺猬信号传导组分”指参与刺猬信号传导途径的分子。刺猬信号传导组分常常影响刺猬信号在细胞或组织中的传递，从而影响与刺猬通道活化有关的下游基因表达水平和 / 或其它表型变化。

[0050] 术语“蛋白质”是指多肽或者任何长度（包括全长或者片段）的氨基酸的聚合物，其可以是线性的或分枝的，包括修饰的氨基酸和 / 或被非氨基酸中断。该术语也包括已经天然或通过介入而修饰的氨基酸聚合物；例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰。该术语也包括，例如含有一种或多种氨基酸（包括，例如非天然氨基酸等）类似物的多肽，以及本领域中已知的其它修饰。

[0051] 在将纳米颗粒组合物施用给个体时，如果克列莫佛或表面活性剂在组合物中的量不足以在个体中引起一种或多种副作用，则组合物“基本上不含克列莫佛”或“基本上不含



表面活性剂”。

[0052] 本文中使用的“联合”指除了一种治疗形式以外,还施用另一种治疗形式,如除了施用本文所述的纳米颗粒组合物之外还给相同的个体施用其它剂。因此,“联合”指在施用一种治疗形式之前、期间或之后,给予个体其它治疗形式。

[0053] 提及“约”时,本文的值或参数包括(并且描述)针对该值或参数本身的实施方式。例如,提及“约 X”的描述包含对“X”的描述。

[0054] 如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一(a)”、“或(or)”和“该(the)”包括复数指代,除非上下文另有明确说明。应该理解,本文所描述的本发明的方面和实施方式包括由各方面和各实施方式“组成”和/或“基本组成”。

[0055] 本发明的方法

[0056] 本发明提供治疗个体中增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用:a)有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物;和b)有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇(例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是 Abraxane®)。在一些实施方式中,增生性疾病是癌症。在一些实施方式中,提供治疗灌注差和/或血管化差的肿瘤的方法。在一些实施方式中,所述癌是胰腺癌。

[0057] 本发明提供治疗增生性疾病,如癌的方法。本发明提供治疗增生性疾病(如,癌)的联合治疗方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。

[0058] 在一些实施方式中,提供治疗增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的含有纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包含以载体蛋白(如,白蛋白)包被的紫杉烷,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的含有纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如, Abraxane®),和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中,组合物中所有纳米颗粒的至少约 50%(例如,至少约 60%、70%、80%、90%或更多任意之一)的直径不大于约 200nm。

[0059] 本文描述的方法对于患有癌症的个体特别有用,所述癌症包括,例如以下癌症任意之一:胰腺癌、结肠癌、基底细胞癌、成神经管细胞瘤、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食管癌、胃癌、胆癌、前列腺癌、肝癌、肝细胞癌、胃肠癌、胃癌以及卵巢癌和膀胱癌。在一些实施方式中,癌症选自:胰腺导管腺癌、结肠腺癌和卵巢囊腺瘤。在一些实施方式中,癌症选自:成神经管细胞瘤、横纹肌肉瘤、黑素瘤、基底细胞癌、乳癌、肺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、结肠癌和胰腺癌。在一些实施方式中,所述癌是胰腺癌。在一些实施方式中,所述癌是结肠癌。在一些实施方式中,所述癌是灌注差和/或血管化差的肿瘤。

[0060] 在一些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,包括例如胰腺腺癌、胰腺腺鳞癌、胰腺鳞状细胞癌或胰腺巨细胞癌。因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个

体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，所述胰腺癌是外分泌胰腺癌。在一些实施方式中，所述胰腺癌是内分泌胰腺癌（如，胰岛细胞癌）。在一些实施方式中，所述胰腺癌是晚期转移性胰腺癌。

[0061] 在一些实施方式中，提供了治疗胰腺癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的含有纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包含以载体蛋白（如，白蛋白）包被的紫杉烷，和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，提供了治疗胰腺癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的含有纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包含以白蛋白（如，Abraxane®）包被的紫杉醇，和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中，组合物中所有纳米颗粒的至少约 50%（例如，至少约 60%、70%、80%、90% 或更多任意之一）的直径不大于约 200nm。

[0062] 在一些实施方式中，所述癌是结肠癌，包括例如，结肠腺癌、结肠黑素瘤、结肠淋巴瘤或结肠类癌。在一些实施方式中，结肠癌处于 I 期、II 期、III 期或 IV 期。在一些实施方式中，结肠癌是局部晚期或转移性的。因此，例如，在一些实施方式中，提供治疗结肠癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，提供治疗结肠癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，结肠癌是结肠腺癌。在一些实施方式中，结肠癌是晚期转移性结肠癌。

[0063] 在一些实施方式中，提供治疗结肠癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的含有纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包含以载体蛋白（如，白蛋白）包被的紫杉烷，和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，提供治疗结肠癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的含有纳米颗粒的组合物，所述纳米颗粒包含以白蛋白（如，Abraxane®）包被的紫杉醇，和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在一些实施方式中，组合物中所有纳米颗粒的至少约 50%（例如，至少约 60%、70%、80%、90% 或更多任意之一）的直径不大于约 200nm。

[0064] 在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的异喹啉或喹唑啉化合物，如根据通式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ic) 任意之一的化合物。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂是四嗪化合物，如根据通式 (II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 任意之一的化合物。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的选自表 1 和 / 或表 4 中提供的化合物的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的有效量的组合物，和 b) 有效量的选自表 2 和 / 或表 5 中提供的化合物的刺猬抑制剂。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉

烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的选自表 3 中提供的化合物的刺猬抑制剂。

[0065] 在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂是环杷明或其衍生物（如，IPI926）。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂是吡啶或其衍生物（如，GDC-0449 或 NVP-LDE225）。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂是蒜藜芦碱、GANT61、purmorphamine、SAG、SANT-2、番茄碱、花姜酮或其衍生物。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂是 GDC-0449、XL139、IPI926、IPI609 (IPI269609) 或 LDE225。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂是 GDC-0449、IPI926、NVP-LDE225 或 BMS-833923/XL139。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 IPI926。

[0066] 在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C4。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C5。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C6。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C7。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C4。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C5。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C6。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C7。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的有

效量的组合物,和 b) 有效量的 ABI2012。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI1914。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2088。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2099。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是以纳米颗粒形式提供的(如,包含刺猬抑制剂和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒)。

[0067] 在一些实施方式中,本发明提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的异喹啉或喹啉化合物,如根据通式(I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ic) 任意之一的化合物。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中所述刺猬抑制剂是四嗪化合物,如根据通式(II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 任意之一的化合物。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的选自表 1 和 / 或表 4 中提供的化合物的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的选自表 2 和 / 或表 5 中提供的化合物的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的选自表 3 中提供的化合物的刺猬抑制剂。

[0068] 在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中所述刺猬抑制剂是环杷明或其衍生物(如, IPI926)。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中所述刺猬抑制剂是吡啶或其衍生物(如, GDC-0449 或 NVP-LDE225)。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中所述刺猬抑制剂是蒜藜芦碱、GANT61、purmorphamine、SAG、SANT-2、番茄碱、花姜酮或其衍生物。在一些实施方式中,提供治疗个体中的增生性疾病(如,癌)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中所述刺猬抑制剂是 GDC-0449、XL139、IPI926、IPI609(IPI269609) 或 LDE225。在一些实施方式中,提供治疗个

体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂是 GDC-0449、IPI926、NVP-LDE225 或 BMS-833923/XL139。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 IPI926。

[0069] 在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C4。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C5。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C6。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1C7。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C4。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C5。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C6。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的有效量的组合物，和 b) 有效量的 ABI2C7。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2012。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI1914。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2088。在一些实施方式中，提供治疗个体中的增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的 ABI2099。在一些实施方式中，所述刺猬抑制剂是以纳米颗粒形式提供的（如，包含刺猬抑制剂和载体蛋白（如，白蛋白）的纳米颗粒）。

[0070] 在一些实施方式中，提供了治疗胰腺癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的异喹啉或喹啉化合物（如，通式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ic) 任意之一的化合物或表 1 中提供的化合物或表 4 中提供的化合物）。在一些实施方式中，提供了治疗胰腺癌的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b) 有效量的四嗪化合物（如，通式 (II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 任意之一的

化合物或表 2 中提供的化合物或表 5 中提供的化合物)。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的表 3 中提供的化合物。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的选自以下的化合物:蒜藜芦碱、GANT61、purmorphamine、SAG、SANT-2、番茄碱、花姜酮及其衍生物。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的选自以下的化合物:GDC-0449、XL139、IPI926、IPI609(IPI269609) 和 LDE225。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的选自以下的化合物:GDC-0449、IPI926、NVP-LDE225 和 BMS-833923/XL139。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用有效量的 a) 包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的环杷明或其衍生物(如, IPI926)。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 IPI926。

[0071] 在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI1C4。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI1C5。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI1C6。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI1C7。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2C4。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2C5。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2C6。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2C7。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2012。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI1914。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的 ABI2088。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的

包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，和 b）有效量的 ABI2099。在一些实施方式中，所述刺猬抑制剂是以纳米颗粒形式提供的（如，包含刺猬抑制剂和载体蛋白（如，白蛋白）的纳米颗粒）。

[0072] 包含紫杉烷纳米颗粒的组合物（也称为“纳米颗粒紫杉烷组合物”）和刺猬抑制剂可以同时施用——在相同的组合物中或在单独的组合物中。可选地，所述纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂被相继施用，即纳米颗粒紫杉烷组合物先于或后于刺猬抑制剂的施用而被施用。在一些实施方式中，纳米颗粒紫杉烷组合物先于刺猬抑制剂的施用被施用。在一些实施方式中，纳米颗粒紫杉烷组合物后于刺猬抑制剂的施用被施用。

[0073] 在一些实施方式中，纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂的施用是同时发生的，即纳米颗粒紫杉烷组合物的施用周期与刺猬抑制剂的施用周期相互重叠。在一些实施方式中，纳米颗粒紫杉烷组合物被施用至少一个周期（例如，至少 2、3 或 4 个周期中的任意之一），然后使用刺猬抑制剂。在一些实施方式中，所述刺猬抑制剂被施用至少 1、2、3 或 4 周中的任意之一。

[0074] 在一些实施方式中，纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂的施用不是同时发生的。例如，在一些实施方式中，纳米颗粒紫杉烷组合物的施用在施用刺猬抑制剂之前结束。在一些实施方式中，刺猬抑制剂的施用在施用纳米颗粒紫杉烷组合物之前结束。

[0075] 在一些实施方式中，方法进一步包括施用有效量的抗代谢药（如，吉西他滨）。因此，例如，在一些实施方式中，提供治疗增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，b）有效量的刺猬抑制剂；和 c）有效量的抗代谢药（如，吉西他滨）。在一些实施方式中，提供治疗增生性疾病（如，癌）的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b）有效量的刺猬抑制剂，和 c）有效量的吉西他滨。

[0076] 在一些实施方式中，提供了治疗胰腺癌的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）——的组合物，b）有效量的刺猬抑制剂；和 c）有效量的抗代谢药（如，吉西他滨）。在一些实施方式中，提供了治疗胰腺癌的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b）有效量的刺猬抑制剂，和 c）有效量的吉西他滨。

[0077] 在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b）有效量的异喹啉或喹啉化合物（如，通式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ic) 任意之一的化合物或表 1 中提供的化合物或表 4 中提供的化合物），和 c）有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b）有效量的四嗪化合物（如，通式 (II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 任意之一的化合物或表 2 中提供的化合物或表 5 中提供的化合物），和 c）有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b）有效量的表 3 中提供的化合物，和 c）有效量的吉西他滨。

[0078] 在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a）有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b）

有效量的选自以下的化合物：蒜藜芦碱、GANT61、purnorphamine、SAG、SANT-2、番茄碱、花姜酮及其衍生物，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的选自以下的化合物：GDC-0449、XL139、IPI926、IPI609 (IPI269609) 和 LDE225，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的选自以下的化合物：GDC-0449、IPI926、NVP-LDE225 和 BMS-833923/XL139，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的环杷明或其衍生物（如，IPI926），和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 IPI926，和 c) 有效量的吉西他滨。

[0079] 在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI1C4，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI1C5，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI1C6，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI1C7，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI2C4，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI2C5，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI2C6，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI2C7，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI2012，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效量的 ABI1914，和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，提供治疗癌（如，胰腺癌或结肠癌）的方法，包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物，b) 有效



量的 ABI2088, 和 c) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中, 提供治疗癌 (如, 胰腺癌或结肠癌) 的方法, 包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的 ABI2099, 和 c) 有效量的吉西他滨。

[0080] 在一些实施方式中, 提供治疗癌的方法, 包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, 和 b) 有效量的 GDC-0449, 其中所述癌是局部晚期实体瘤或转移性实体瘤。在一些实施方式中, 提供治疗癌的方法, 包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, 和 b) 有效量的 GDC-0449, 其中所述癌是晚期基底细胞癌、转移性结直肠癌或晚期卵巢癌。在一些实施方式中, 提供治疗晚期和 / 或转移性实体瘤的方法, 包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, 和 b) 有效量的 IPI926。

[0081] 在一些实施方式中, 提供治疗局部晚期或转移性实体瘤的方法, 包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, 和 b) 有效量的 NVP-LDE225。在一些实施方式中, 提供治疗局部晚期或转移性实体瘤的方法, 包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, 和 b) 有效量的 BMS-833923/XL139。

[0082] 本文还提供增强紫杉烷向肿瘤递送的方法, 包括给个体施用有效量的刺猬抑制剂, 反之亦然。在一些实施方式中, 提供增强紫杉烷向肿瘤的递送的方法, 该方法是通过给个体施用以下物质来进行的: a) 包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白 (如, 白蛋白)——的组合物, 和 b) 刺猬抑制剂。在一些实施方式中, 提供增强紫杉醇向肿瘤的递送的方法, 该方法是通过给个体施用以下物质来进行的: a) 包含纳米颗粒——含有紫杉醇 - 和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, 和 b) 刺猬抑制剂。在一些实施方式中, 提供增强刺猬抑制剂向肿瘤的递送的方法, 该方法是通过给个体施用以下物质来进行的: a) 包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白 (如, 白蛋白)——的组合物, 和 b) 刺猬抑制剂。在一些实施方式中, 提供增强化合物向肿瘤的递送的方法, 该方法是通过给个体施用以下物质来进行的: a) 包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, 和 b) 刺猬抑制剂。在一些实施方式中, 提供增强化合物向肿瘤的递送的方法, 该方法是通过给个体施用以下物质来进行的: a) 包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白 (如, Abraxane®)——的组合物, b) 有效量的刺猬抑制剂, 和 c) 化合物。

[0083] 在一些实施方式中, 肿瘤具有广泛的间质。在一些实施方式中肿瘤是胰腺瘤、肺癌、结肠瘤或黑素瘤。在一些实施方式中, 所述肿瘤灌注差和 / 或血管化差。

[0084] 在一些实施方式中, 提供抑制肿瘤在个体中转移的方法, 包括给个体施用: a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物, 和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中, 有效量的紫杉烷纳米颗粒组合物和刺猬抑制剂协同抑制肿瘤转移。在一些实施方式中, 至少约 10% (包括例如, 至少约 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90% 或 100% 任意之一) 的转移被抑制。在一些实施方式中, 提供抑制向淋巴结转移的方

法。在一些实施方式中,提供抑制向肺转移的方法。在一些实施方式中,所述紫杉烷是紫杉醇。

[0085] 在一些实施方式中,提供延长患有癌症的个体存活(如,无病存活)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供延长患有癌症的个体存活(如,无病存活)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如,Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,所述存活被延长至少约 2、3、4、5、6、12 或 24 个月。

[0086] 在一些实施方式中,提供导致患有癌症的个体疾病缓和(部分的或完全的)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供导致患有癌症的个体疾病缓和(部分的或完全的)的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如,Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。

[0087] 在一些实施方式中,提供提高患有增生性疾病(如,癌)的个体的生活质量的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,提供提高患有增生性疾病(如,癌)的个体的生活质量的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如,Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,所述存活被延长至少约 2、3、4、5、6、12 或 24 个月。

[0088] 在一些实施方式中,提供抑制个体中间质结缔组织生成的方法,包括给个体施用 : a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。

[0089] 在一些实施方式中,提供抑制个体中癌干细胞生长的方法,包括给个体施用 : a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。

[0090] 在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用 : a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中与未处理的对照个体相比,Gli(如,Gli-1)的表达被减少(例如,减少至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99% 或 100% 任意之一)。

[0091] 在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用 : a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中作为治疗的结果个体的肿瘤血管系统密度增加。在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用 : a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中作为治疗的结果个体的肿瘤血管系统密度降低。

[0092] 在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用 : a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中作为治疗的结果个体的血管发生增加。在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用 : a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,

和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中作为治疗的结果个体的血管发生减少。

[0093] 在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用:a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中作为治疗的结果个体具有萎缩的间质 (collapsed stroma)。在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用:a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂,其中作为治疗的结果个体肿瘤中的微血管密度增加(例如,增加至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%任意之一)。

[0094] 在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用:a) 有效量的包含含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物,b) 有效量的刺猬抑制剂,其中,与未施用有效量的刺猬抑制剂的个体相比,个体在肿瘤部位处的紫杉烷浓度增加。在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用:a) 有效量的包含含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物,b) 有效量的刺猬抑制剂,其中,与未施用有效量的紫杉烷的个体相比,个体在肿瘤部位处的刺猬抑制剂浓度增加。

[0095] 在一些实施方式中,提供治疗个体中的癌症的方法,包括给个体施用:a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白——的组合物,b) 有效量的刺猬抑制剂,和 c) 有效量的第三抗癌化合物(如,吉西他滨),其中与未施用有效量的包含含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物和有效量的刺猬抑制剂的个体相比,个体在肿瘤部位处的抗癌化合物浓度增加。

[0096] 在一些实施方式中,药物(如,刺猬抑制剂或纳米颗粒紫杉烷组合物)的量在一些实施方式中可以足以:(i) 减少癌细胞数目;(ii) 减小肿瘤大小;(iii) 在一定程度上抑制、阻止、延缓和优选终止癌细胞浸润到周围器官中;(iv) 抑制(即,在一定程度上减缓和优选终止)肿瘤转移;(v) 抑制肿瘤生长;(vi) 防止和延迟肿瘤和/或复发;(vii) 在一定程度上减轻与癌相关的一种或多种症状;(viii) 延长总存活;(ix) 延长无病存活;(x) 导致疾病轻微 (particle) 消退;和/或 (xi) 导致疾病完全消退。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂的量足以:(i) 抑制间质结缔组织生成;(ii) 抑制癌干细胞生长;(iii) 抑制刺猬自分泌信号传导;(iv) 抑制刺猬旁分泌信号传导;和/或 (v) 与未处理的对照个体相比,降低 Gli(如, Gli-1) 的表达水平(例如,降低至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%任意之一)。

[0097] 在一些实施方式中,刺猬抑制剂或纳米颗粒紫杉烷组合物的量能有效地:(i) 引起间质萎缩,(ii) 当与吉西他滨或其它抗癌化合物组合施用,增加肿瘤中吉西他滨或另外的抗癌化合物的浓度(例如,增加至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%任意之一),和/或 (iii) 增加肿瘤中的微血管密度(例如,增加至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%任意之一)。在一些实施方式中,刺猬抑制剂与纳米颗粒紫杉烷组合物一起的量能有效地:(i) 引起间质萎缩,(ii) 当与吉西他滨或其它抗癌化合物组合施用,增加肿瘤中吉西他滨或另外的抗癌化合物的浓度(例如,增加至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%任意之一),和/或 (iii) 增加肿瘤中微血管密度(例如,增加至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%任意之一)。在

一些实施方式中, 刺猬抑制剂和纳米颗粒紫杉烷组合物的量能协同有效地: (i) 引起间质萎缩, (ii) 当与吉西他滨或其它抗癌化合物组合施用, 增加肿瘤中吉西他滨或另外的抗癌化合物的浓度 (例如, 增加至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99% 或 100% 任意之一), 和 / 或 (iii) 增加肿瘤中微血管密度 (例如, 增加至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99% 或 100% 任意之一)。

[0098] 在一些实施方式中, 有效量的紫杉烷纳米颗粒组合物和刺猬抑制剂协同抑制肿瘤生长。在一些实施方式中, 至少约 10% (包括, 例如至少约 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90% 或 100% 任意之一) 的肿瘤生长被抑制。在一些实施方式中, 所述紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中, 组合物纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被施用。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂通过腹腔内给药被施用。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂通过口服给药被施用。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物通过静脉内给药被施用, 并且所述刺猬抑制剂通过口服给药被施用。

[0099] 在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中有效量的紫杉烷在约  $45\text{mg}/\text{m}^2$  至约  $350\text{mg}/\text{m}^2$  之间, 并且有效量的刺猬抑制剂为约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$  (包括, 例如约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $20\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $20\text{mg}/\text{kg}$  至约  $40\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $40\text{mg}/\text{kg}$  至约  $60\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $60\text{mg}/\text{kg}$  至约  $80\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $80\text{mg}/\text{kg}$  至约  $100\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $100\text{mg}/\text{kg}$  至约  $120\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $120\text{mg}/\text{kg}$  至约  $140\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $140\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$ )。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中有效量的紫杉烷在约  $80\text{mg}/\text{m}^2$  至约  $150\text{mg}/\text{m}^2$  之间, 并且有效量的刺猬抑制剂为约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$  (包括, 例如约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $20\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $20\text{mg}/\text{kg}$  至约  $40\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $40\text{mg}/\text{kg}$  至约  $60\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $60\text{mg}/\text{kg}$  至约  $80\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $80\text{mg}/\text{kg}$  至约  $100\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $100\text{mg}/\text{kg}$  至约  $120\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $120\text{mg}/\text{kg}$  至约  $140\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $140\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$ )。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中有效量的紫杉烷 (例如, 紫杉醇) 为约  $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中有效量的紫杉烷在约  $170\text{mg}/\text{m}^2$  至约  $200\text{mg}/\text{m}^2$  之间, 并且有效量的刺猬抑制剂为约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$  (包括, 例如约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $20\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $20\text{mg}/\text{kg}$  至约  $40\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $40\text{mg}/\text{kg}$  至约  $60\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $60\text{mg}/\text{kg}$  至约  $80\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $80\text{mg}/\text{kg}$  至约  $100\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $100\text{mg}/\text{kg}$  至约  $120\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $120\text{mg}/\text{kg}$  至约  $140\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $140\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$ )。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中有效量的紫杉烷在约  $200\text{mg}/\text{m}^2$  至约  $350\text{mg}/\text{m}^2$  之间, 并且有效量的刺猬抑制剂为约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$  (包括, 例如约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $20\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $20\text{mg}/\text{kg}$  至约  $40\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $40\text{mg}/\text{kg}$  至约  $60\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $60\text{mg}/\text{kg}$  至约  $80\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $80\text{mg}/\text{kg}$  至约  $100\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $100\text{mg}/\text{kg}$  至约  $120\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $120\text{mg}/\text{kg}$  至约  $140\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $140\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$ )。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中有效量的紫杉烷 (例如, 紫杉醇) 为约  $260\text{mg}/\text{m}^2$ 。在任何上述方法的一些实施方式中, 有效量的刺猬抑制剂为约  $1\text{--}5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{--}10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{--}15\text{mg}/\text{kg}$ 、 $15\text{--}20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\text{--}30\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $30\text{--}40\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $40\text{--}50\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $50\text{--}60\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $60\text{--}70\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $70\text{--}80\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $80\text{--}100\text{mg}/\text{kg}$  或约  $100\text{--}120\text{mg}/\text{kg}$ 。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷每周被施用一次。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷每两周被施用一次。在一些实施方式中, 纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷每三周被施用一次。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂每周被施用  $1\times$ 、 $2\times$ 、 $3\times$ 、 $4\times$ 、 $5\times$ 、 $6\times$  或  $7$  次。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂每日被施用。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂每周被施用 2、3、4、5、6 次。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂是每两周被

使用一次或每三周施用两次。

[0100] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括施用一种或多种额外的剂。所述额外的剂可以是抑制刺猬信号传导途径的另一种剂,如本文中所述的剂。可选地,所述额外的剂是化学治疗剂,如通过引用其整体被并入本文的美国专利申请号 2006/0263434 中所述的化学治疗剂。在一些实施方式中,所述额外的剂是以下的任意一种:地塞米松、硼替佐米 (bortezomib)、伊马替尼、索拉非尼、吉西他滨、来那度胺 (lenalidomide)、舒尼替尼 (sunitinib)、特罗凯、紫杉醇和多西紫杉醇。

[0101] 例如,在一些实施方式中,提供治疗增生性疾病的方法,包括:a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷(如,紫杉醇)和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,b) 有效量的刺猬抑制剂,和 c) 有效量的额外的剂,其选自:地塞米松、硼替佐米、伊马替尼、索拉非尼、吉西他滨、来那度胺、舒尼替尼、紫杉醇和多西紫杉醇。

[0102] 在一些实施方式中,提供治疗增生性疾病的方法,包括:a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷(如,紫杉醇)和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,b) 有效量的刺猬抑制剂,和 c) 有效量的抗代谢药。在一些实施方式中,提供治疗增生性疾病的方法,包括施用:a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷(如,紫杉醇)和载体蛋白(如,白蛋白)——的组合物,b) 有效量的刺猬抑制剂,和 c) 有效量的吉西他滨。

[0103] 在一些实施方式中,吉西他滨以约 500-5000mg/m<sup>2</sup>的剂量,包括例如约 1000-2000mg/m<sup>2</sup>中任意之一(包括,例如约 1000-1200mg/m<sup>2</sup>、1200-1400mg/m<sup>2</sup>、1400-1600mg/m<sup>2</sup>、1600-1800mg/m<sup>2</sup>和 1800-2000mg/m<sup>2</sup>任意之一)的剂量被施用。在一些实施方式中,吉西他滨以约 1mg/kg 至约 200mg/kg(包括,例如约 1mg/kg 至约 20mg/kg、约 20mg/kg 至约 40mg/kg、约 40mg/kg 至约 60mg/kg、约 60mg/kg 至约 80mg/kg、约 80mg/kg 至约 100mg/kg、约 100mg/kg 至约 120mg/kg、约 120mg/kg 至约 140mg/kg、约 140mg/kg 至约 200mg/kg)的剂量被施用。在一些实施方式中,吉西他滨的施用频率为每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每三周两次和每四周三次。

[0104] 在一些实施方式中,提供治疗患有增生性疾病的患者的方法,包括施用:a) 约 100 至约 150mg/m<sup>2</sup> Abraxane®,每周一次,b) 约 1000 至约 2000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨,每四周一次,和 c) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂被口服施用,例如每日剂量为约 4-120mg/kg(例如,4-40mg/kg、40-75mg/kg 或 75-100mg/kg)。吉西他滨的施用可以与纳米颗粒紫杉烷组合物的施用同时发生,或者与纳米颗粒紫杉烷组合物的施用相继发生。例如,可以在施用吉西他滨之后或之前立即施用吉西他滨。

[0105] 在一些实施方式中,提供治疗患有增生性疾病的患者的方法,包括施用:a) 约 10 至约 200mg/kg Abraxane®,每周一次(或者,约 10 至约 180mg/kg,每四天一次,约 10 至约 30mg/kg,每日一次,或约 30mg/kg,每三周一次),和 b) 约 30-100mg/kg(如,约 30 至约 50mg/kg 或约 75-100mg/kg)的刺猬抑制剂,每日一次。在一些实施方式中,Abraxane®通过静脉内注射被施用。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂被口服施用。在一些实施方式中,方法进一步包括通过腹腔内注射施用 80 至约 120mg/kg 吉西他滨,每周两次。吉西他滨的施用可以与纳米颗粒紫杉烷组合物的施用同时发生,或者与纳米颗粒紫杉烷组合物的施用相继发生。例如,可以在施用纳米颗粒紫杉烷组合物之后或之前立即施用吉西他滨。

[0106] 吉西他滨的施用可以与刺猬抑制剂的施用同时发生,或者与刺猬抑制剂的施用相

继发生。例如,可以在施用刺猬抑制剂之后或之前立即施用吉西他滨。

[0107] 在一些实施方式中,所述方法(在吉西他滨存在或不在的情况下)进一步包括施用特罗凯(erlotinib)。特罗凯以约 20-200mg/kg/天(包括,例如约 50mg/kg/天、80mg/kg/天、100mg/kg/天、120mg/kg/天、140mg/kg/天、180mg/kg/天中任意之一)的剂量被施用(例如,通过腹腔内给药)。

[0108] 在一些实施方式中,本发明提供药物组合物——包括包含紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒——在治疗增生性疾病(如,癌)中的用途,其中所述用途包括同时和/或相继施用刺猬抑制剂。在一些实施方式中,本发明提供药物组合物——包含刺猬抑制剂——在治疗增生性疾病(如,癌)中的用途,其中所述用途包括同时和/或相继施用包含含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,本发明提供含有紫杉烷的纳米颗粒紫杉烷组合物和包含刺猬抑制剂的组合物在同时和/或相继用于治疗增生性疾病(如,癌)中的用途。

[0109] 在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包括含紫杉醇的纳米颗粒——包含紫杉醇和白蛋白(如,Abraxane®)——的组合物,和 b) 有效量的包括包含刺猬抑制剂(如,IPI926)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗胰腺癌的方法,包括给个体施用 a) 有效量的包括含紫杉醇的纳米颗粒——包含紫杉醇和白蛋白(如,Abraxane®)——的组合物,b) 有效量的包括包含刺猬抑制剂(如,IPI926)的纳米颗粒的组合物,和 c) 有效量的吉西他滨。

[0110] 在一些实施方式中,提供治疗个体中癌症的方法,包括给个体施用:a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和白蛋白的组合物,和 b) 有效量的刺猬抑制剂。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂抑制 Smoothened 的活性。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是环杷明或其衍生物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂选自:GDC-0449、XL139、IPI926、IPI609 和 LDE225。在根据任意上述方法的一些实施方式中,方法进一步包括施用有效量的吉西他滨。在根据任意上述方法的一些实施方式中,待治疗的癌选自:基底细胞癌、成神经管细胞瘤、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病、胰腺癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食管癌、胃癌、胆癌、前列腺癌、肝癌、肝细胞癌、胃肠癌、胃癌以及卵巢癌和膀胱癌。在一些实施方式中,所述癌是胰腺癌。在一些实施方式中,所述癌是基底细胞癌。

[0111] 在根据任意上述方法的一些实施方式中,包含纳米颗粒——含有紫杉烷和白蛋白——的所述组合物和所述刺猬抑制剂被同时施用。在一些实施方式中,包含紫杉烷纳米颗粒——含有白蛋白——的所述组合物与所述刺猬抑制剂被相继施用。

[0112] 在根据任意上述方法的一些实施方式中,所述紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,所述紫杉烷是多西紫杉醇。

[0113] 在根据任意上述方法的一些实施方式中,所述组合物中所述纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm。在根据任意上述方法的一些实施方式中,所述纳米颗粒组合物中所述白蛋白与所述紫杉烷的重量比小于约 1:1 至 9:1。在根据任意上述方法的一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含克列莫佛。在根据任意上述方法的一些实施方式中,所述个体是人。在根据任意上述方法的一些实施方式中,所述刺猬抑制剂被口服施用。在根据任意上述方法的一些实施方式中,所述刺猬抑制剂在施用纳米颗粒组合物之前被施用。在一

些实施方式中,所述刺猬抑制剂在施用纳米颗粒组合物之后被施用。

[0114] 待治疗个体中的增生性疾病

[0115] 本文所述的方法对于治疗增生性疾病是有用的,所述方法通常包括给个体施用纳米颗粒紫杉烷 (taxane) 组合物与刺猬抑制剂的组合。

[0116] 在一些实施方式中,所述个体是人。在一些实施方式中,所述个体是男人。在一些实施方式中,所述个体是女人。在一些实施方式中,所述个体的年龄大于约 50 岁,如大于约 55、60、65、70 岁任意之一。在一些实施方式中,所述个体之前已被诊断患有糖尿病。

[0117] 个体(如,人)可以患有晚期疾病或程度较轻的疾病,如低肿瘤负荷。在一些实施方式中,所述个体处于增生性疾病的早期(如,癌)。在一些实施方式中,所述个体处于增生性疾病的晚期(如,晚期癌)。在一些实施方式中,所述个体为 HER2 阳性。在一些实施方式中,所述个体是 HER2 阴性。在一些实施方式中,所述个体是 SPARC 阳性。在一些实施方式中,所述个体是 SPARC 阴性。在一些实施方式中,所述个体具有导致组成型激活刺猬信号传导途径的突变(例如,在 Patched 或 Smoothed 中)。在一些实施方式中,所述个体的 Gli 蛋白(如, Gli-1) 表达增加。

[0118] 在一些实施方式中,所述个体患有用紫杉烷的纳米颗粒组合物单独和 / 或紫杉烷的纳米颗粒组合物与除刺猬抑制剂以外的剂的组合难以治疗的疾病。在一些实施方式中,所述个体患有用刺猬抑制剂单独和 / 或刺猬抑制剂与除紫杉烷的纳米颗粒组合物以外的剂(如,紫杉烷的非纳米颗粒组合物,例如, Taxol<sup>®</sup>) 的组合难以治疗的疾病。在一些实施方式中,所述个体用吉西他滨单独和 / 或吉西他滨与除刺猬抑制剂或紫杉烷的纳米颗粒组合物以外的剂的组合难以治疗的疾病。

[0119] 在一些实施方式中,所述个体并不应答(或部分地应答)紫杉烷的纳米颗粒组合物单独治疗和 / 或紫杉烷的纳米颗粒组合物与除刺猬抑制剂以外的剂的组合治疗。在一些实施方式中,所述个体并不应答(或部分地应答)刺猬抑制剂单独治疗和 / 或刺猬抑制剂与除紫杉烷的纳米颗粒组合物以外的剂的组合治疗。在一些实施方式中,提供治疗患有疾病的个体的方法,所述个体并不应答吉西他滨和 / 或吉西他滨与除刺猬抑制剂或紫杉烷的纳米颗粒组合物以外的剂(如,非紫杉烷的纳米颗粒组合物,例如, Taxol<sup>®</sup>) 的组合治疗。

[0120] 可以在辅助治疗中实施所述方法。本文所提供的方法也可以在新辅助治疗中实施。在一些实施方式中,所述个体之前已被治疗过。在一些实施方式中,所述个体之前未被治疗过。在一些实施方式中,所述治疗是一线治疗。

[0121] 本文所述的方法对于治疗增生性疾病是有用的。在一些实施方式中,提供减少细胞增殖和 / 或细胞迁移的方法。在一些实施方式中,提供治疗以下任意疾病的方法:再狭窄、狭窄、纤维化、血管发生、牛皮癣、动脉粥样硬化和平滑肌细胞增殖。本发明也提供了延迟本文所描述的任何增生性疾病的发展的方法。

[0122] 在一些实施方式中,提供治疗原发性肿瘤的方法。在一些实施方式中,提供治疗转移性癌(即,已经从原发性肿瘤转移的癌症)的方法。在一些实施方式中,提供了治疗处于晚期(一个或多个)的增生性疾病(如,癌)的方法(而从更广泛的方面来说,是治疗增生性疾病的方法)。

[0123] 在一些实施方式中,所述疾病是以下任意之一的癌症:基底细胞癌、成神经管细胞瘤、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病、胰腺癌、肺癌

(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食管癌、胃癌、胆癌、前列腺癌、肝癌、肝细胞癌、胃肠癌、胃癌以及卵巢癌和膀胱癌。在一些实施方式中,癌症选自;胰腺导管腺癌、结肠腺癌和卵巢囊腺瘤。在一些实施方式中,所述癌是胰腺导管腺癌。在一些实施方式中,所述癌是灌注差和/或血管化差的肿瘤。

[0124] 在一些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,包括例如胰腺腺癌、胰腺腺鳞癌、胰腺鳞状细胞癌和胰腺巨细胞癌。在一些实施方式中,所述胰腺癌是外分泌胰腺癌。在一些实施方式中,所述胰腺癌是内分泌胰腺癌(如,胰岛细胞癌)。在一些实施方式中,所述胰腺癌是晚期转移性胰腺癌。

[0125] 在一些实施方式中,所述癌是乳癌(其可以是HER2阳性或HER2阴性的),包括,例如晚期乳癌、IV期乳癌、局部晚期乳癌和转移性乳癌。

[0126] 在一些实施方式中,所述癌是肺癌,包括例如,非小细胞肺癌(NSCLC,如晚期NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC,如晚期SCLC)和肺中的晚期实体恶性肿瘤。

[0127] 在一些实施方式中,所述癌是成神经管细胞瘤、横纹肌肉瘤、黑素瘤、基底细胞癌、结肠癌、乳癌、肺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌或胰腺癌。

[0128] 可以由本发明的方法治疗的癌症的其它例子包括、但不限于肾上腺皮质癌(adenocortical carcinoma)、原因不明的髓样化生、AIDS相关的癌症(例如,AIDS相关的淋巴瘤)、肛癌、阑尾癌、星形细胞瘤(例如,小脑的和大脑的)、基底细胞癌、胆管癌(例如,肝外的)、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤(例如,神经胶质瘤、脑干神经胶质瘤、小脑或大脑星形细胞瘤(例如,毛细胞性星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性(anaplastic)(恶性)星形细胞瘤)、恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤(oligodenglioma)、脑膜瘤、颅咽管瘤、成血管细胞瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始(supratentorial primitive)神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤和恶性胶质瘤)、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、类癌瘤(例如,胃肠类癌瘤)、未知的初级癌、中枢神经系统淋巴瘤、子宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、慢性骨髓增生性疾病、子宫内膜癌(例如,子宫癌)、室管膜瘤、食管癌、尤因家系肿瘤、眼癌(例如,眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤)、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞癌瘤(例如,颅外、性腺外、卵巢)、妊娠滋养层肿瘤、头颈癌、肝细胞(肝)癌(例如,肝癌和肝癌(hepatic carcinoma和heptoma))、下咽癌、胰岛细胞癌(内分泌胰腺)、喉癌、喉癌、白血病、唇及口腔癌、口癌(oral cancer)、肝癌、肺癌(小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌)、淋巴赘生物(例如淋巴瘤)、成神经管细胞瘤、黑素瘤、间皮瘤、转移性颈部鳞状细胞癌、口腔癌(mouth cancer)、多发性内分泌瘤形成综合征、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、神经内分泌癌、口咽癌、卵巢癌(例如卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌瘤、卵巢低恶性潜在瘤(potential tumor))、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、胸膜肺的胚细胞瘤、淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤(小神经胶质细胞瘤)、肺淋巴管肌瘤病、直肠癌、肾癌、肾盂及输尿管癌(过渡细胞癌)、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌(例如,非黑素瘤(例如,鳞状细胞癌)、黑素瘤和梅克尔细胞癌)、小肠癌、鳞状细胞癌、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、结节性硬化症、尿道癌、阴道癌、外阴癌、维尔姆瘤和移植后淋巴组织增生紊乱(PTLD)、与瘢痕病相关的异常血管增生、水肿



(如,与脑瘤相关的水肿)和梅格斯氏综合征。

[0129] 在一些实施方式中,所述癌是实体瘤(如,晚期实体瘤)。实体肿瘤包括但不限于:肉瘤和癌,如,纤维肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、卡波西氏肉瘤、软组织肉瘤、子宫滑膜肉瘤(uterine sacronomasynovioma)、间皮瘤、尤文氏肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌(包括,例如,腺癌、透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、嫌色细胞肾细胞癌、收集管肾细胞癌、粒状肾细胞癌、混合粒状肾细胞癌、肾血管肌脂瘤或纺锤肾细胞癌)、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯氏肿瘤、子宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤。

[0130] 在一些实施方式中,淋巴赘生物(例如,淋巴瘤)是B-细胞赘生物。B-细胞赘生物的例子包括但不限于:前体B-细胞赘生物(例如前体B-成淋巴细胞白血病/淋巴瘤)和外周B-细胞赘生物(例如,B-细胞慢性淋巴细胞白血病/幼淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(小淋巴细胞(SL)NHL)、淋巴浆细胞样淋巴瘤/免疫细胞瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、滤泡淋巴瘤(例如,细胞学等级:I(小细胞)、II(混合的小细胞和大细胞)、III(大细胞)和/或亚型:弥漫性和主要地小细胞型)、低级别/滤泡非霍奇金淋巴瘤(NHL)、中间级别/滤泡NHL、边缘区B-细胞淋巴瘤(例如,结外(例如,MALT-型+/-单核细胞样B细胞)和/或节(例如,+/-单核细胞样B细胞))、脾边缘区淋巴瘤(例如,+/-绒毛淋巴细胞)、毛细胞白血病、浆细胞瘤/浆细胞性骨髓瘤(例如,骨髓瘤和多发性骨髓瘤)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(例如,原发性纵隔(胸腺)B-细胞淋巴瘤)、中间级别弥漫性NHL、伯基特淋巴瘤、高级别B-细胞淋巴瘤、伯基特样、高级别成免疫细胞NHL、高级别成淋巴细胞NHL、高级别小型无裂隙细胞NHL、肿块性病变NHL、AIDS相关淋巴瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)。

[0131] 在一些实施方式中,淋巴赘生物(例如,淋巴瘤)是T-细胞和/或推定的NK-细胞赘生物。T-细胞和/或推定的NK-细胞赘生物的例子包括、但不限于前体T-细胞赘生物(前体T-成淋巴细胞淋巴瘤/白血病)和外周T-细胞和NK-细胞赘生物(例如T-细胞慢性淋巴细胞白血病/幼淋巴细胞白血病和大颗粒淋巴细胞白血病(LGL)(例如,T-细胞型和/或NK-细胞型)、皮肤T-细胞淋巴瘤(例如,蕈样真菌病(mycosis fungoids)/塞扎里综合征)、非特异的原发性T-细胞淋巴瘤(例如,细胞学类别(例如,中等大小的细胞、混合的中等细胞和大细胞)、大细胞、淋巴上皮细胞、亚型肝脾 $\gamma$ d T-细胞淋巴瘤和皮下脂膜炎(panniculitic)T-细胞淋巴瘤)、血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤(AILD)、血管中心淋巴瘤、肠T-细胞淋巴瘤(例如,+/-肠病相关的)、成人T-细胞淋巴瘤/白血病(ATL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)(例如,CD30+、T-和裸细胞型)、间变性大细胞淋巴瘤和霍奇金样)。

[0132] 在一些实施方式中,淋巴样赘生物(例如,淋巴瘤)是霍奇金病。例如,霍奇金病可以是淋巴细胞为主型、结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞减少型和/或淋巴细胞富集型。

[0133] 在一些实施方式中,所述癌是白血病。在一些实施方式中,白血病是慢性白血病。慢性白血病的例子包括但不限于:慢性髓细胞性I(粒细胞性)白血病、慢性骨髓性白血病

和慢性淋巴细胞白血病 (CLL)。在一些实施方式中,白血病是急性白血病。急性白血病的例子包括但不限于:急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、急性髓细胞样白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病 (例如,原始粒细胞性、前髓细胞性、粒-单核细胞性、单核细胞性和红白血病)。

[0134] 在一些实施方式中,癌症是液状瘤 (liquid tumor) 或浆细胞瘤。浆细胞瘤包括但不限于骨髓瘤。骨髓瘤包括但不限于:髓外浆细胞瘤、孤立性骨髓瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,浆细胞瘤是多发性骨髓瘤。

[0135] 在一些实施方式中,所述癌是多发性骨髓瘤。多发性骨髓瘤的例子包括但不限于:IgG 多发性骨髓瘤、IgA 多发性骨髓瘤、IgD 多发性骨髓瘤、IgE 多发性骨髓瘤和非分泌性多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是 IgG 多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是 IgA 多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是隐袭性 (smoldering) 或无痛性 (indolent) 多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是进行性多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤对药物,如但不限于硼替佐米、地塞米松 (Dex-)、阿霉素 (Dox-) 和美法仑 (LR) 可以是有抗性的。

[0136] 刺猬抑制剂

[0137] 本文所述的方法包括施用刺猬抑制剂,即,例如通过直接或间接影响刺猬信号传导途径的一种或多种成分的活性来抑制刺猬信号传导途径的剂。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂存在于纳米颗粒组合物中,如本文所述的纳米颗粒组合物。

[0138] 通常,刺猬信号传导通过刺猬蛋白与刺猬受体——Patched 与共受体 Smoothened——相互作用而发生。至少有两种哺乳动物 Patched 同系物——Ptch-1 和 Ptch-2,两者均是含有固醇敏感多肽区 (sterol sensing domain) 的跨膜蛋白 12。刺猬与 Patched 的结合激活 Smoothened——跨膜 G 偶联蛋白 7 (seven transmembrane G-coupled protein),其反过来触发导致 Gli 家族 (Gli-1、Gli-2 和 Gli-3) 锌指转录因子的转录调节的信号传导级联放大。

[0139] 在癌症的背景下,刺猬信号传导途径可以在刺猬不存在的情况下通过激活下游成分,例如,通过过表达 / 激活 Smoothened 和 / 或 Patched 中失去功能的突变而被激活,这导致在刺猬不存在的情况下刺猬信号传导的组成型激活。

[0140] 在一些实施方式中,刺猬抑制剂抑制 Sonic 刺猬信号传导途径。在一些实施方式中,刺猬抑制剂抑制 Indian 刺猬信号传导途径。在一些实施方式中,刺猬抑制剂抑制 Desert 刺猬信号传导途径。在一些实施方式中,刺猬抑制剂抑制 Sonic 刺猬信号传导途径、Indian 刺猬信号传导途径和 Desert 刺猬信号传导途径中的两种或多种。

[0141] 根据其生物学功能和对下游基因活化或表达的最终结果的影响,每个刺猬信号组分可以被划分为正调节因子或负调节因子。正调节因子是积极影响刺猬信号传播,即在刺猬存在时刺激下游生物事件的刺猬信号传导组分。负调节因子是消极影响刺猬信号传播,即在刺猬存在时抑制下游生物事件的刺猬信号传导组分。本文所述的刺猬抑制剂可以通过抑制刺猬信号传导途径的正调节因子或者通过激活或增强刺猬信号传导途径的负调节因子而起作用。

[0142] 因此,例如,刺猬抑制剂可以通过以下任意一种或多种来抑制刺猬信号传导途径: 1) 阻断刺猬转导信号的能力,如通过阻断原生刺猬配体 (例如,Shh、Dhh、Ihh) 与受体结合;

2) 阻断刺猬受体 (例如, Ptc-1、Ptc-2、Smo 等) 将信号传播到刺猬信号传导途径中的下游成分; 3) 阻断正调节刺猬信号传导组分的加强或刺激活性; 或 4) 激活或增强负调节刺猬信号传导组分的抑制活性。

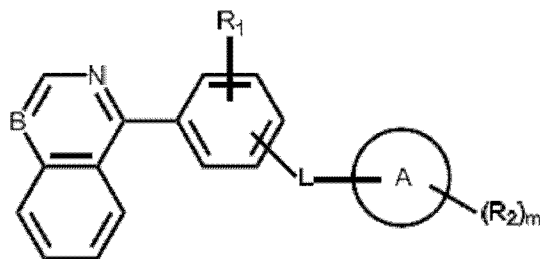
[0143] 在一些实施方式中, 刺猬抑制剂阻断刺猬及其受体 (如, Ptc-1 或 Ptc-2) 之间的相互作用。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂抑制 Smoothened 的活性。在一些实施方式中, 刺猬抑制剂影响刺猬信号传导途径成分——包括, 例如 Patched (如, Ptc-1 或 Ptc-2)、Smoothened、Gli (包括 Gli-1、Gli-2 和 Gli-3)、Bmi-1、Fused、融合阻抑蛋白 (Suppressor of Fused)、Costal2 (Cos2)、HIP1 (刺猬相互作用蛋白) 和 Rab23 的活性。

[0144] 在一些实施方式中, 刺猬抑制剂抑制由 Smoothened 活化引起的信号传导事件。在一些实施方式中, 所述刺猬抑制剂直接靶向 Smoothened。在一些实施方式中, 刺猬抑制剂抑制 Smoothened 下游的一种或多种成分。例如, 在一些实施方式中, 提供治疗个体中增生性疾病 (如, 癌) 的方法, 包括给个体施用: a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白 (如, 白蛋白)——的组合物; 和 b) 有效量的抑制 Smoothened 活性的剂。在一些实施方式中, 提供治疗个体中增生性疾病 (如, 癌) 的方法, 包括给个体施用: a) 有效量的包含纳米颗粒——含有紫杉烷和载体蛋白 (如, 白蛋白)——的组合物; 和 b) 有效量的直接靶向 Smoothened 的剂。

[0145] 刺猬抑制剂已经公开在 PCT 专利申请号 PCT/US2010/037986 和 PCT/US2010/037717 中, 其每一个的内容通过引用其整体被并入本文。

[0146] 本发明的刺猬抑制剂包括式 (I) 的异喹啉和喹啉化合物:

[0147]



(I)

[0148] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0149] B 为 N 或 CH;

[0150]  $R_1$  代表氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基、链烯基、烷氧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫代、磺酰基、亚磺酰基、环烷基或杂环;

[0151] L 是氧、 $NR_3$ 、 $NR_3CO$ 、 $NR_3SO$ 、 $NR_3SO_2$ 、 $SO_2NR_3$ 、 $NR_3CONH$ 、 $NR_3CSNH$ 、 $CONR_3$ 、 $C(S)NR_3$ 、 $NR_3CHR_4$ 、 $NR_3PO$  或  $NR_3PO(OH)$ ;

[0152] 环 A 是芳基、杂环、杂芳基;

[0153]  $R_2$  代表氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、酰基、烷基、链烯基、炔基、烷基硫代、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、酰胺、氨磺酰 (sulfamoyl) 或氨磺酰 (sulfonamide);

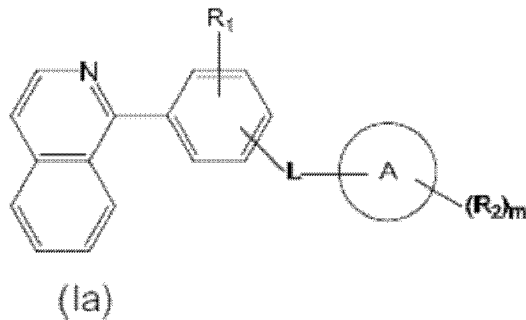
[0154] 或者  $R_2$  是芳基、杂环或杂芳基, 任选取代有羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、酰基、烷基、烷酰基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、氨基甲酰基、酰胺、氨磺酰和氨磺酰;

[0155]  $R_3$ 和  $R_4$ 独立地选自氢或任选取代的  $C_1-C_4$ 烷基基团 ;和

[0156]  $M$  是 0-4。

[0157] 在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是式 (Ia) 的异喹啉化合物 :

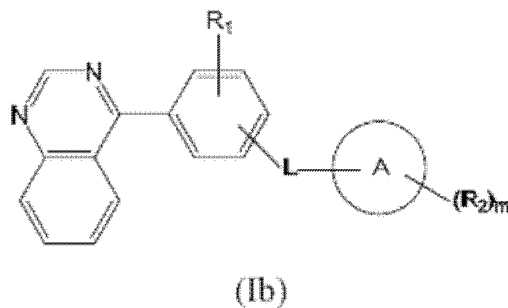
[0158]



[0159] 或药学上可接受的盐,其中,  $L$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和  $m$  如式 (I) 中所限定。

[0160] 在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是式 (Ib) 的喹啉化合物 :

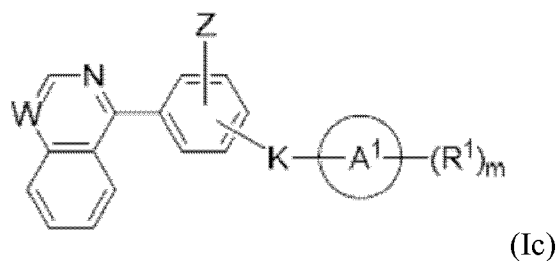
[0161]



[0162] 或药学上可接受的盐,其中,  $L$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和  $m$  如式 (I) 中所限定。

[0163] 在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是式 (Ic) 的异喹啉或喹啉化合物 :

[0164]



[0165] 或其药学上可接受的盐,其中 :

[0166]  $K$  选自  $NR^3C(O)$ 、 $C(O)NR^3$ 、 $NR^3S(O_2)$ 、 $S(O_2)NR^3$ 和  $NR^4C(O)NR^5$ ;

[0167]  $A^1$ 选自芳基、杂环基和杂芳基 ;

[0168]  $R^1$ 选自 H、卤、硝基、 $-OR^4$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷基磺酰基和  $C_1-C_6$ 卤烷基 ;

[0169]  $m = 0-4$  ;

[0170]  $R^3$ 、 $R^4$ 和  $R^5$ 每一个独立地选自 H 和  $C_1-C_6$ 烷基 ;

[0171]  $W$  选自 CH 和 N ;

[0172]  $Z$  选自 H、卤和  $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷基硫代、 $-NR^4R^5$ 、 $-OR^4$ 和氰基。

[0173] 在式 (IIc) 的一些实施方式中,

[0174]  $K$  选自  $NR^3C(O)$ 、 $C(O)NR^3$ 、 $NR^3S(O_2)$ 、 $S(O_2)NR^3$ 和  $NR^4C(O)NR^5$ ;

[0175] A<sup>1</sup>选自苯基和吡啶基；

[0176] R<sup>1</sup>选自 H、卤、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0177] m = 0-4；

[0178] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>每一个独立地选自 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0179] W 选自 CH 和 N；和

[0180] Z 选自 H、卤和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0181] 在一些实施方式中，所述刺猬抑制剂选自表 1 中提供的异喹啉和喹啉化合物。

在一些实施方式中，所述刺猬抑制剂选自表 4 中提供的异喹啉和喹啉化合物。表 4 提供示例性刺猬抑制剂的异喹啉和喹啉化合物。

[0182]

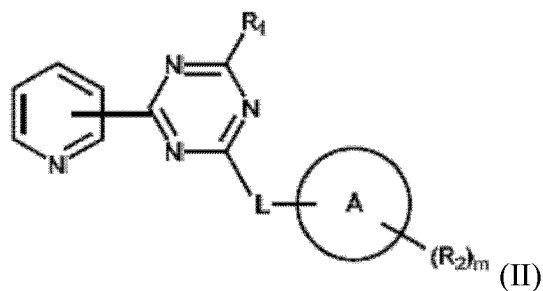
表 1

化合物	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	

化合物	结构
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

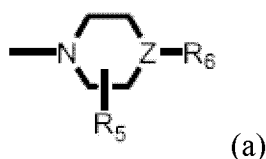
[0183] 本发明的刺猬抑制剂包括式 (II) 的三嗪化合物：

[0184]

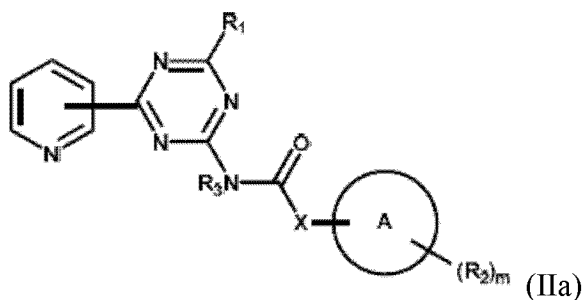


[0185] 或其药学上可接受的盐,其中：

- [0186] L 是  $\text{NR}_3\text{CO}$ 、 $\text{NR}_3\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}_3\text{CONH}$ 、 $\text{NR}_3\text{CSNH}$  或  $\text{NR}_3\text{CHR}_4$ ；  
 [0187]  $\text{R}_1$  选自：  
 [0188] (i) 氨基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基；  
 [0189] (ii) 烷基硫代、亚磺酰基、磺酰基、氨磺酰；  
 [0190] (iii) 烷基氧、烷酰基、烷氧基羰基；  
 [0191] (iv) 氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、环烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  链烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基；  
 [0192] (v) 芳基、杂环的、杂芳基；  
 [0193] (vi)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  三氟烷基、氰基，和  
 [0194] (vii) 式 (a) 的基团：  
 [0195]



- [0196] 其中：  
 [0197]  $\text{R}_5$  代表氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、氧代；  
 [0198] 当  $\text{R}_6$  是氢时，Z 为 CH；或者 Z- $\text{R}_6$  是 O；或者 Z 是 N， $\text{R}_6$  代表以下基团：氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  链烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  芳基或杂芳基、( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  环烷基)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  卤烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基硫代、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烷酰基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基羰基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烷酰基氧、单-和二-( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  环烷基) 氨基  $\text{C}_0$ - $\text{C}_4$  烷基、(4- 到 7- 元杂环)  $\text{C}_0$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基磺酰基、单-和二-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基) 亚磺酰氨基和单-和二-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基) 氨基羰基，其中的每一个均取代有独立选自卤素、羟基、氰基、氨基、-COOH 和氧代的 0 到 4 个取代基；  
 [0199] 环 A 是芳基、杂环、杂芳基；  
 [0200]  $\text{R}_2$  是羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、烷基、链烯基、炔基、烷酰基、烷基硫代、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、酰胺、氨磺酰或氨磺酰；  
 [0201] 或者  $\text{R}_2$  是芳基、杂环或杂芳基，任选取代有羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、烷基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、氨基甲酰基、酰胺、氨磺酰和氨磺酰；  
 [0202]  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  独立地选自氢或任选取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基基团；和  
 [0203] M 是 0-4。  
 [0204] 在一些实施方式中，所述刺猬抑制剂是式 (IIa) 的三嗪化合物：  
 [0205]

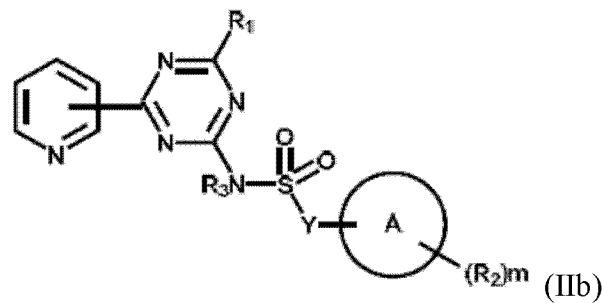


- [0206] 其中，A、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和 m 如式 (II) 中所限定，和  
 [0207] X 不存在、或是 O、 $\text{CR}_4\text{R}_7$  或  $\text{NR}_3$ ；和

[0208]  $R_7$ 是氢或任选取代的  $C_1-C_4$ 烷基基团。

[0209] 在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是式 (IIb) 的三嗪化合物:

[0210]



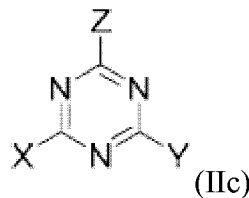
[0211] 其中, A、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 m 如式 (II) 中所限定, 和

[0212] Y 不存在或是  $CR_4R_7$ ; 和

[0213]  $R_4$ 和  $R_7$ 如式 (II) 和 (IIa) 中所限定。

[0214] 在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是式 (IIc) 的三嗪化合物:

[0215]



[0216] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0217] Y 选自  $-K-A^1-R^1$ ;

[0218] K 选自  $NR^3C(O)$  和  $NR^4C(O)NR^5$ ;

[0219]  $A^1$ 选自芳基、杂芳基和杂环基;

[0220]  $R^1$ 是独立选自 H、卤、硝基、 $C_1-C_6$ 烷基磺酰基、 $-OR^4$ 、 $C_1-C_6$ 烷基和  $C_1-C_6$ 卤烷基的一个或多个取代基;

[0221]  $R^3$ 选自 H、 $C_1-C_6$ 烷基和  $-C(O)-A^1-R^1$ ;

[0222]  $R^4$ 和  $R^5$ 每一个独立地选自 H 和  $C_1-C_6$ 烷基;

[0223] X 是吡啶基 (pyridinyl);

[0224] Z 选自 H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷基硫代、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 卤烷基、 $-NR^4R^5$ 和氰基。

[0225] 在式 (IIc) 的一些实施方式中,

[0226] Y 是  $-K-A^1-R^1$ ;

[0227] K 选自  $NR^3C(O)$  和  $NR^4C(O)NR^5$ ;

[0228]  $A^1$ 选自苯基和呋喃基;

[0229]  $R^1$ 是独立选自 H、卤、硝基、 $C_1-C_6$ 烷基磺酰基、 $-OR^4$ 、 $C_1-C_6$ 烷基和  $C_1-C_6$ 卤烷基的一个或多个取代基;

[0230]  $R^3$ 选自 H、 $C_1-C_6$ 烷基和  $-C(O)-A^1-R^1$ ;

[0231]  $R^4$ 和  $R^5$ 每一个独立地选自 H 和  $C_1-C_6$ 烷基;

[0232] X 是吡啶基;

[0233] Z 选自  $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷基硫代和  $-NR^4R^5$ 。

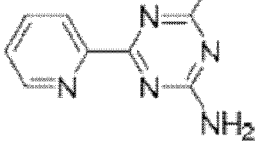
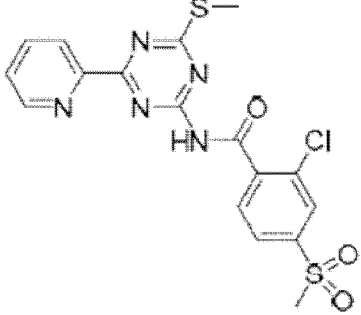
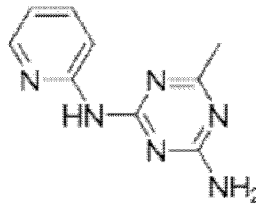
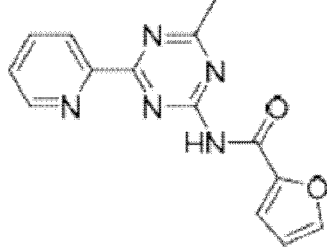
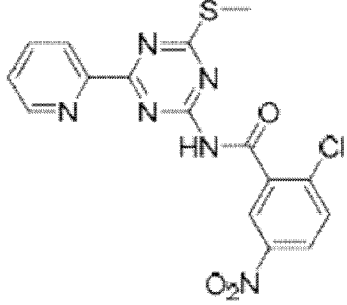
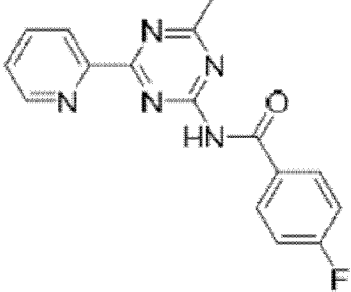
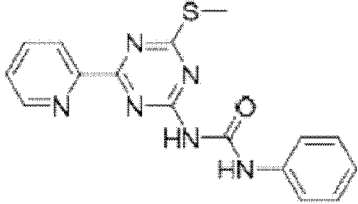
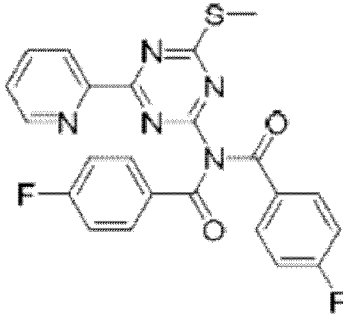
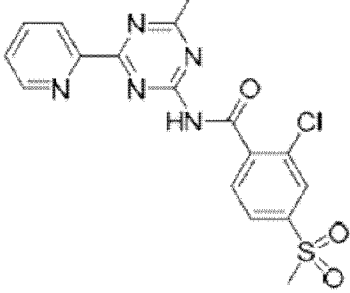
[0234] 在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂选自表 2 中提供的三嗪化合物。在一些实施



方式中,所述刺猬抑制剂选自表 5 中提供的三嗪化合物。表 5 提供示例性的刺猬抑制剂的四嗪化合物。

[0235] 表 2

[0236]

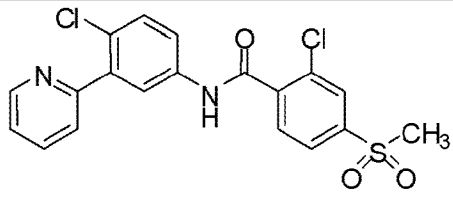
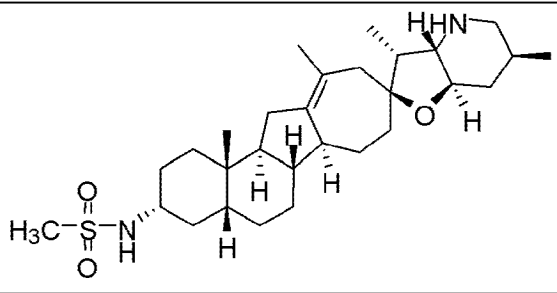
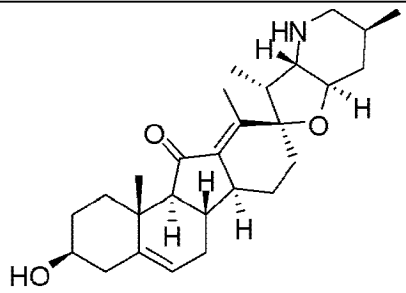
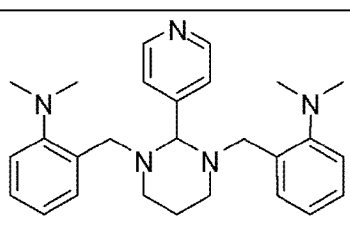
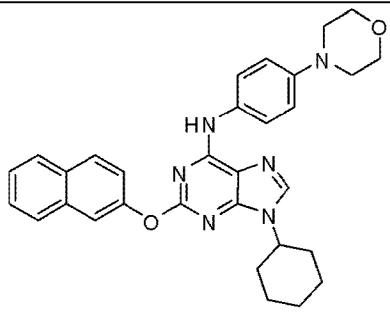
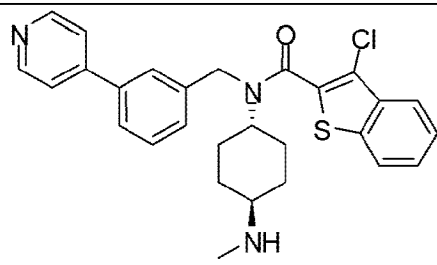
化合物	结构	化合物	结构
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5			

[0237] 本领域中已知其它刺猬抑制剂,包括例如,小分子化合物、小肽、抗体、反义寡核苷酸、siRNA 等等。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是小分子化合物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是环杷明或其衍生物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是蒜藜芦碱、GANT61、purmorphamine、SAG、SANT-2、番茄碱、花姜酮或其衍生物。在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是任意以下化合物:GDC-0449(可从 Genentech 和 / 或 Curis 获得);XL139、IPI926(可从 Infinity Pharmaceuticals 获得)、IPI609(IPI269609) 或 LDE225。在一些

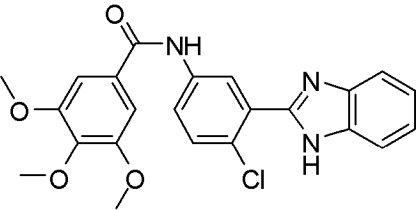
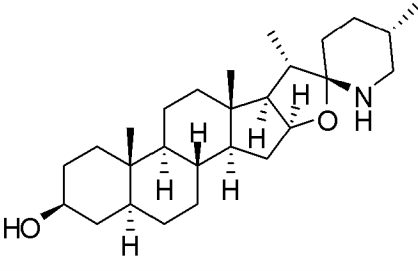
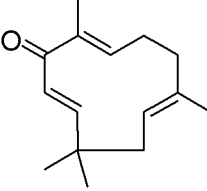
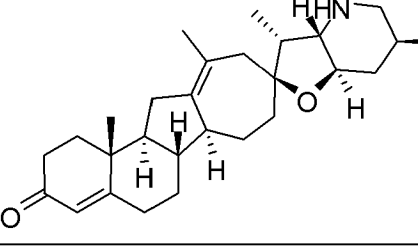
实施方式中,所述刺猬抑制剂选自表 3 中提供的化合物。

[0238] 表 3

[0239]

化合物	名称	化学结构
1	GDC-0449	
2	IPI926	
3	蒜藜芦碱	
4	GANT61	
5	Purmorphamine	
6	SAG	

[0240]

7	SANT-2	
8	番茄碱	
9	花姜酮	
10	IPI609 (IPI269609)	
11	XL139	
12	LDE225	

[0241] 在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂是 NVP-LDE225(可从 Novartis 获得)或者 BMS-833923/XL139(可从 Bristol-Myers Squibb 和 / 或 Exelixis 获得)。

[0242] 另外的刺猬抑制剂提供在 Rubin 等, Nature Reviews Drug Discovery 5, 1026-1033(2006); Brunton 等, J. Medicinal Chemistry, 51(5):1108-1110(2008); Romer 等, Cancer Research 65:4975-4978(2005); Chen 等, Proc. Nat. Acad. Sci. 99(22):14071-14076(2002); Taipale 等, Nature 418:892-897(2002); Taipale 等, Nature 406:1005-1009(2000); W02009/086416, 美国专利公布号 US20080019961, US20050112125; US20050222087; US20050085519; US20040038876; US20040127474; US20040110663 和 US20030166543 中,所有这些均通过引用其整体被并入本文。

[0243] 本文所述的刺猬抑制剂可以是剂本身、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的酯以及立体异构体 (stereoisomers)、对映异构体、外消旋混合物等等。如上所述,在一些实施方式中,所述刺猬抑制剂以纳米颗粒的形式被提供,所述纳米颗粒包括刺猬抑制剂和载体蛋白(如,白蛋白),如本文所述的纳米颗粒组合物。

[0244] 在本文中对剂的介绍也适应于该剂或其衍生物,因而,本发明考虑并包括这些实施方式(剂;剂或衍生物(一种或多种))任意之一。剂或其它化学部分的“衍生物”或“类

似物”包括但不限于与刺猬抑制剂或部分结构上相似的化合物或者与刺猬抑制剂或部分属于相同的总化学类别 (general chemical class) 的化合物。在一些实施方式中,刺猬抑制剂或部分的衍生物或类似物保持刺猬抑制剂或部分相似的化学和 / 或物理性能 (包括,官能度)。

#### [0245] 纳米颗粒组合物

[0246] 本文所述的方法包括施用紫杉烷的纳米颗粒组合物,并且在一些实施方式中包括施用刺猬抑制剂的纳米颗粒组合物。水溶性差的药物 (如,紫杉烷) 的纳米颗粒已经公开在例如,美国专利号 5,916,596 ;6,506,405 ;6,749,868 和 6,537,579 中,也公开在美国专利公布号 2005/0004002 和 2007/0082838 中。尽管以下提供的描述是针对紫杉烷的,但应该理解,这同样适应于本文描述的刺猬抑制剂。例如,在一些实施方式中提供包含纳米颗粒——含有 (在多个实施方式中基本上仅包含) 刺猬抑制剂 (如,本文描述的刺猬抑制剂任意之一) 和载体蛋白 (如,白蛋白)——的组合物。如上所述,刺猬抑制剂的纳米颗粒组合物可以与紫杉烷的纳米颗粒组合物组合应用。

[0247] 在一些实施方式中,组合物包含纳米颗粒,所述纳米颗粒的平均或中间直径不大于约 1000 纳米 (nm),如不大于约 900、800、700、600、500、400、300、200 和 100nm 任意之一。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中间直径不大于约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中间直径不大于约 150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中间直径不大于约 100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中间直径为约 20 至约 400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或中间直径为约 40 至约 200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒是无菌可过滤的。

[0248] 在一些实施方式中,本文所述组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约 200nm,包括例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中所有纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少约 60%、70%、80%、90%、95%或 99%任意之一) 的直径不大于约 200nm,包括例如不大于约 190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70 或 60nm 任意之一。在一些实施方式中,组合物中所有纳米颗粒的至少约 50% (例如,至少 60%、70%、80%、90%、95%或 99%任意之一) 在约 20 至约 200nm 的范围内,包括,例如约 30 至约 180nm 中任意之一,和约 40 至约 150、约 50 至约 120 以及约 60 至约 100nm 任意之一。

[0249] 可以通过本领域中已知的方法测定颗粒尺寸。例如,颗粒尺寸可以利用光子相关光谱法或动态光散射测定。用于测量亚微颗粒尺寸的仪器在本领域中是已知的,包括例如,马尔文粒度仪 (Malvern zetasizers)、马尔文自动粒度仪 (Malvern autosizer)、Coulter N4 和 Amtec。在一些实施方式中,本文中使用的平均颗粒尺寸指 Z 平均尺寸 (例如,调和 Z 平均尺寸)。

[0250] 在一些实施方式中,载体蛋白含有能形成二硫键的硫氢基。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中至少约 5% (包括,例如至少约 10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%任意之一) 的载体蛋白是交联的 (例如,通过一个或多个二硫键交联)。

[0251] 在一些实施方式中,纳米颗粒包含以载体蛋白,如白蛋白 (例如,人血清白蛋白) 包被的紫杉烷 (如,紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物包含非纳米颗粒形式的紫杉烷,

其中,组合物中紫杉烷的至少约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一是纳米颗粒形式的。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷以重量计占纳米颗粒约 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 任意之一以上。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合基体。在一些实施方式中,纳米颗粒包含基本上不含聚合材料(如,聚合基体)的紫杉烷核心。

[0252] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含(如,不含)表面活性剂(如,克列莫佛®、吐温 80、或用于施用紫杉烷的其它有机溶剂)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含约 20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5% 或 1% 任意之一以下的有机溶剂。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与紫杉烷的重量比为约 18 : 1 或更小、如,约 15 : 1 或更小、例如,约 10 : 1 或更小。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如,白蛋白)与紫杉烷的重量比在约 1 : 1 至约 18 : 1、约 2 : 1 至约 15 : 1、约 3 : 1 至约 13 : 1、约 4 : 1 至约 12 : 1、约 5 : 1 至约 10 : 1 任意之一的范围内。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白与纳米颗粒部分中的紫杉烷的重量比为约 1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 15 或更小任意之一。

[0253] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含一种或多种以上特征。

[0254] 本文描述的纳米颗粒可以以干制剂(如,冻干组合物)存在或悬浮于生物相容性介质中。合适的生物相容性介质包括、但不限于:水、缓冲水性介质、盐水、缓冲盐水、任选缓冲的氨基酸溶液、任选缓冲的蛋白质溶液、任选缓冲的糖溶液、任选缓冲的维生素溶液、任选缓冲的合成聚合物溶液、含脂类乳剂和类似物。

[0255] 本文所述的蛋白质可以是天然产生的——即获自或源于天然源(如,血液),或者是合成的(如,化学合成的或者通过重组 DNA 技术合成的)。

[0256] 合适的载体蛋白的例子包括通常见于血液或血浆中的蛋白质,其包括、但不限于白蛋白、免疫球蛋白——包括 IgA、脂蛋白、载脂蛋白 B、 $\alpha$ -酸性糖蛋白、 $\beta$ -2-巨球蛋白、甲状腺球蛋白、转铁蛋白、纤连蛋白、因子 V II、因子 VIII、因子 IX、因子 X 和类似物。在一些实施方式中,载体蛋白是非血液蛋白质,如酪蛋白、 $\alpha$ -乳清蛋白和  $\beta$ -乳球蛋白。载体蛋白可以是天然来源或是合成制备的。在一些实施方式中,药学上可接受的载体包括白蛋白,如人血清白蛋白。人血清白蛋白(HSA)是 Mr 65K 的高度可溶性球蛋白,并由 585 个氨基酸组成。HSA 是血浆中最丰富的蛋白质,并且构成人血浆胶体渗透压的 70-80%。HSA 的氨基酸序列包含总共 17 个二硫桥、一个游离硫醇(Cys 34) 和一个色氨酸(Trp 214)。已经表明静脉内使用 HAS 溶液被用于预防和治疗低血容量性休克(hypovolumic shock)(参考,例如 Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) 和 Houser 等, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816(1980)) 以及与交换输血联合用于治疗新生儿胆红素过多症(参考,例如 Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))。其它白蛋白被考虑,如牛血清白蛋白。这样的非人白蛋白的应用可适用于,例如在非人哺乳动物中应用这些组合物的背景下,如兽用(包括家养宠物和农业背景)。

[0257] 人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水性结合位点(对脂肪酸共有 8 个,脂肪酸是 HSA 的内源性配体)并且结合不同组的紫杉烷,特别是中性和带负电荷的疏水化合物(Goodman 等, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 9 版, McGraw-Hill New York(1996))。在 HSA 的亚结构域 IIA 和 IIIA 中已经提出了两个高亲和结合位点,它们是高度延长的疏水口袋,表面附近具有带电荷的赖氨酸和精氨酸残基,其充当针对极性配体

成分的连接点（参考，例如，Fehske 等，*Biochem. Pharmacol.*，30，687-92(198a)、Vorum, *Dan. Med. Bull.*，46，379-99(1999)、Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*，1441，131-40(1990)、Curry 等，*Nat. Struct. Biol.*，5，827-35(1998)、Sugio 等，*Protein. Eng.*，12，439-46(1999)、He 等，*Nature*，358，209-15(199b) 和 Carter 等，*Adv. Protein. Chem.*，45，153-203(1994)）。已经显示紫杉醇和丙泊酚(propofol)与 HAS 结合（参考，例如，Paal 等，*Eur. J. Biochem.*，268(7)，2187-91(200a)、Purcell 等，*Biochim. Biophys. Acta*，1478(a)，61-8(2000)、Altmayer 等，*Arzneimittelforschung*，45，1053-6(1995) 和 Garrido 等，*Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*，41，308-12(1994)）。此外，已经显示多西紫杉醇与人血浆蛋白结合（参考，例如 Urien 等，*Invest. New Drugs*，14(b)，147-51(1996)）。

[0258] 组合物中的载体蛋白（如，白蛋白）通常充当紫杉烷的载体，即，与不含载体蛋白的组合物相比，组合物中的载体蛋白使得紫杉烷更容易悬浮在水性介质中或者有助于维持悬浮。这可以避免应用毒性溶剂（或表面活性剂）来溶解紫杉烷，从而可以降低给个体（如，人）施用紫杉烷的一种或更多种副作用。因此，在一些实施方式中，本文描述的组合物基本上不含（如，不含）表面活性剂，如克列莫佛（包括克列莫佛 EL<sup>®</sup> (BASF)）。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物基本上不含（如，不含）表面活性剂。

[0259] 本文描述的组合物中的载体蛋白的量将根据组合物中的其它组分而变化。在一些实施方式中，组合物包含的载体蛋白的量足以在水性悬浮液中，例如以稳定胶体悬浮液的形式（如，稳定的纳米颗粒悬浮液），稳定紫杉烷。在一些实施方式中，载体蛋白的量降低紫杉烷在水性介质中的沉降速度。对于含颗粒的组合物，载体蛋白的量也取决于紫杉烷纳米颗粒的大小和密度。

[0260] 如果紫杉烷保持悬浮在水性介质中（如，没有可见的沉淀或沉降）一段延长的时间，如，至少约 0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60 或 72 小时任意之一，则它在水性悬浮液中是“稳定的”。悬浮液通常适合于施用给个体（如，人），但不是必然的。悬浮液的稳定性通常（但不是必需的）在储存温度下（如，室温（如，20-25℃）或冷藏条件下（如，4℃））被评价。例如，如果在悬浮液制备后约 15 分钟，对于裸眼或者当在 1000 倍光学显微镜下观察时没有表现出可见的絮凝或颗粒聚集，则悬浮液在储存温度下是稳定的。稳定性也可以在加速试验条件下评价，如在约 40℃ 以上的温度下。

[0261] 在一些实施方式中，载体蛋白以足以使紫杉烷以一定的浓度稳定在水性悬浮液中的量而存在。例如，组合物中紫杉烷的浓度为约 0.1 到约 100mg/ml——包括，例如约 0.1 到约 50mg/ml、约 0.1 到约 20mg/ml、约 1 到约 10mg/ml、约 2mg/ml 到约 8mg/ml、约 4 到约 6mg/ml、约 5mg/ml 任意之一。在一些实施方式中，紫杉烷的浓度为至少约 1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml 和 50mg/ml 任意之一。在一些实施方式中，载体蛋白以避免表面活性剂（如，克列莫佛）的使用的量存在，以便组合物不含或基本上不含表面活性剂（如，克列莫佛）。

[0262] 在一些实施方式中，液体形式的组合物包含从约 0.1% 至约 50% (w/v)（例如，约 0.5% (w/v)、约 5% (w/v)、约 10% (w/v)、约 15% (w/v)、约 20% (w/v)、约 30% (w/v)、约 40% (w/v) 或约 50% (w/v)）的载体蛋白。在一些实施方式中，液体形式的组合物包含约 0.5% 至约 5% (w/v) 的载体蛋白。

[0263] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合中载体蛋白,例如白蛋白与紫杉烷的重量比使得足够量的紫杉烷与细胞结合或被细胞转运。虽然对于不同的载体蛋白和紫杉烷组合将不得不优化载体蛋白与紫杉烷的重量比,但载体蛋白,例如白蛋白与紫杉烷的重量比(w/w)通常为约0.01:1至约100:1、约0.02:1至约50:1、约0.05:1至约20:1、约0.1:1至约20:1、约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1、约1:1至约9:1或约9:1。在一些实施方式中,载体蛋白与紫杉烷的重量比为约18:1或更小、15:1或更小、14:1或更小、13:1或更小、12:1或更小、11:1或更小、10:1或更小、9:1或更小、8:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、4:1或更小和3:1或更小任意之一。

[0264] 在一些实施方式中,载体蛋白允许将组合物施用给个体(如,人)而没有明显的副作用。在一些实施方式中,载体蛋白(如,白蛋白)的量为有效减少给人施用紫杉烷的一种或多种副作用。术语“减少施用紫杉烷的一种或多种副作用”是指减少、缓和、消除或避免由紫杉烷引起的一种或多种不期望的效应以及用于递送紫杉烷的递送载体(如,使紫杉烷适于注射的溶剂)引起的副作用。这样的副作用包括,例如,骨髓抑制、神经毒性、高敏性、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激(skin irritation)、外周神经病、中性白细胞减少症的发热(neutropenic fever)、过敏反应、静脉血栓形成、外渗及其组合。然而,这些副作用仅是示例性的,而与紫杉烷有关的其它副作用或副作用的组合也可被减少。

[0265] 在一些实施方式中,组合物包含Abraxane®。Abraxane®是由人白蛋白USP稳定的紫杉醇制剂,其能分散在可直接注射的生理溶液中。当分散在合适的水性介质,如0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中时,Abraxane®形成稳定的紫杉醇胶体悬浮液。胶体悬浮液中纳米颗粒的平均(mean)粒度为约130纳米。因为HAS自由地溶于水,所以可以在从稀释的(0.1mg/ml紫杉醇)到浓缩的(20mg/ml紫杉醇)——包括,例如约2mg/ml到约8mg/ml、约5mg/ml的宽浓度范围内重构Abraxane®。

[0266] 制备纳米颗粒组合物的方法是本领域已知的。例如,含紫杉烷(如,紫杉醇)和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒可以在高剪切力条件(例如声波作用、高压均质化等)下制备。这些方法在,例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579以及美国专利公开号2005/0004002、2007/0082838、2006/0263434和PCT申请W008/137148中公开。

[0267] 简言之,紫杉烷(如,紫杉醇)溶于有机溶剂,并且该溶液可被加入到人血清白蛋白溶液。使混合物经受高压均质化。然后,可通过蒸发除去有机溶剂。获得的分散体还可以进一步冻干。合适的有机溶剂包括,例如,酮、酯、醚、氯化溶剂和本领域已知的其它溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷或氯仿/醇(如,乙醇),例如,具有以下比例: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或9:1。

[0268] 施用方式

[0269] 如上所述,包含含有紫杉烷的纳米颗粒的组合物(也称为“纳米颗粒紫杉烷组合物”)和刺猬抑制剂可以同时施用(即,同时施用)和/或相继施用(即,相继施用)。各种组分的施用方式在下面被更详细地进一步描述。因此,本文论述的施用方式可以适用于本文描述的所有方法。

[0270] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂(包括本文描述的具体剂)被同时施用。如本文中所述的,术语“同时施用”意为纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂以不超过约15分钟(一个或多个),如不超过约10、5或1分钟任意之一的时间间隔被施用。在药物被同时施用时,纳米颗粒中的紫杉烷和刺猬抑制剂可以被包含在相同的组合(例如,同时包含纳米颗粒和刺猬抑制剂的组合)中或被包含在分开的组合(例如,纳米颗粒包含在一种组合中,而刺猬抑制剂包含在另一种组合中)中。

[0271] 在一些实施方式中,所述纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂被相继施用。如本文所使用的,术语“相继施用”意为纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷和刺猬抑制剂以约15分钟以上,如约20、30、40、50、60或更多分钟任意之一以上的时间间隔被施用。纳米颗粒紫杉烷组合物或刺猬抑制剂可以被先施用。纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂包含在分开的组合中,所述组合可以被包含在相同的或不同的包装中。

[0272] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂的施用是同时发生的,即纳米颗粒紫杉烷组合物的施用周期与刺猬抑制剂的施用周期相互重叠。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂的施用不是同时发生的。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物的施用在施用刺猬抑制剂之前结束。在一些实施方式中,刺猬抑制剂的施用在施用纳米颗粒紫杉烷组合物之前结束。这两个非共同施用之间的时间段的范围可以为大约两周到八周,如,大约四周。

[0273] 含有药物的纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂的给药频率可以在治疗期间根据给药医生的判断而被调整。当分开施用时,含有药物的纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂可以以不同的给药频率或间隔被施用。例如,含有药物的纳米颗粒紫杉烷组合物可以每周施用一次,而刺猬抑制剂可以更频繁或更不频繁地施用。在一些实施方式中,可以使用含紫杉烷的纳米颗粒和/或刺猬抑制剂的持续连续释放制剂。用于实现持续释放的各种制剂和装置在本领域中是已知的。

[0274] 可以利用相同的给药途径或不同的给药途径来施用纳米颗粒紫杉烷组合物和刺猬抑制剂。在一些实施方式中(用于同时施用和相继施用),纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷和刺猬抑制剂以预定的比例被施用。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷与刺猬抑制剂的重量比为约1比1。在一些实施方式中,重量比可以在约0.001比约1和约1000比约1之间,或者在约0.01比约1和100比约1之间。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷与刺猬抑制剂的重量比小于约100:1、50:1、30:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1和1:1任意之一。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷与刺猬抑制剂的重量比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1任意之一。也考虑其它比例。

[0275] 紫杉烷和/或刺猬抑制剂所需的剂量可以(但不是必需的)低于单独施用每一药剂时通常需要的剂量。因此,在一些实施方式中,亚治疗量的纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷和/或刺猬抑制剂被施用。“亚治疗量”或“亚治疗水平(subtherapeutic level)”是指小于治疗量的量,即,小于单独施用纳米颗粒紫杉烷组合物中的紫杉烷和/或刺猬抑制剂时通常应用的量。该降低可以通过在指定给药中施用的量来反映和/或在指定时间段内施用的量来反映(降低的频率)。



[0276] 在一些实施方式中,足够的刺猬抑制剂被施用,以便使实现相同治疗程度所需的纳米颗粒紫杉烷组合中的紫杉烷的正常剂量减少至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多任意之一。在一些实施方式中,足够的纳米颗粒紫杉烷组合中的紫杉烷被施用,以便使实现相同治疗程度所需的刺猬抑制剂的正常剂量减少至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多任意之一。

[0277] 在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合中的紫杉烷和刺猬抑制剂的剂量与各自单独施用时的相应正常剂量相比均被降低。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合中的紫杉烷和刺猬抑制剂均以亚治疗水平,即降低的水平被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合和/或刺猬抑制剂的剂量大大低于单独施用时相应剂确定的最大中毒剂量(MTD)。例如,纳米颗粒紫杉烷组合和/或刺猬抑制剂的剂量低于单独施用时相应剂的MTD的约50%、40%、30%、20%或10%。

[0278] 在一些实施方式中,紫杉烷的剂量和/或刺猬抑制剂的剂量高于单独施用每一药剂时通常需要的剂量。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合和/或刺猬抑制剂的剂量大大高于单独施用时相应剂确定的最大中毒剂量(MTD)。例如,纳米颗粒紫杉烷组合和/或刺猬抑制剂的剂量大于单独施用时相应剂的MTD的约50%、40%、30%、20%或10%。

[0279] 在一些实施方式中,组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的量包括在任意以下范围中:约0.5至约5mg、约5至约10mg、约10至约15mg、约15至约20mg、约20至约25mg、约20至约50mg、约25至约50mg、约50至约75mg、约50至约100mg、约75至约100mg、约100至约125mg、约125至约150mg、约150至约175mg、约175至约200mg、约200至约225mg、约225至约250mg、约250至约300mg、约300至约350mg、约350至约400mg、约400至约450mg或约450至约500mg。在一些实施方式中,有效量的组合(例如,单位剂型)中紫杉烷(例如,紫杉醇)或其衍生物的范围为约5mg至约500mg,如约30mg至约300mg或约50mg至约200mg。在一些实施方式中,组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度是稀释的(约0.1mg/ml)或浓缩的(约100mg/ml),包括,例如约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml、约5mg/ml任意之一。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度为至少约0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml或50mg/ml任意之一。

[0280] 纳米颗粒紫杉烷组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的示例性有效量包括、但不限于约25mg/m<sup>2</sup>、30mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、60mg/m<sup>2</sup>、75mg/m<sup>2</sup>、80mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、125mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、160mg/m<sup>2</sup>、175mg/m<sup>2</sup>、180mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、210mg/m<sup>2</sup>、220mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、260mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、350mg/m<sup>2</sup>、400mg/m<sup>2</sup>、500mg/m<sup>2</sup>、540mg/m<sup>2</sup>、750mg/m<sup>2</sup>、1000mg/m<sup>2</sup>或1080mg/m<sup>2</sup>任意之一的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在各个实施方式中,组合包括约350mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、250mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、150mg/m<sup>2</sup>、120mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、90mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>或30mg/m<sup>2</sup>任意之一以下的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在一些实施方式中,每次施用的紫杉烷(例如,紫杉醇)的量小于约25mg/m<sup>2</sup>、22mg/m<sup>2</sup>、20mg/m<sup>2</sup>、18mg/m<sup>2</sup>、15mg/m<sup>2</sup>、14mg/m<sup>2</sup>、13mg/m<sup>2</sup>、12mg/m<sup>2</sup>、11mg/m<sup>2</sup>、10mg/m<sup>2</sup>、9mg/m<sup>2</sup>、8mg/m<sup>2</sup>、7mg/m<sup>2</sup>、6mg/m<sup>2</sup>、5mg/m<sup>2</sup>、4mg/m<sup>2</sup>、3mg/m<sup>2</sup>、2mg/m<sup>2</sup>或1mg/m<sup>2</sup>任意之一。在一些实施方式中,组合中有效量的紫杉烷(例如,紫杉醇)包括在任意以下

范围中：约 1 至约 5mg/m<sup>2</sup>、约 5 至约 10mg/m<sup>2</sup>、约 10 至约 25mg/m<sup>2</sup>、约 25 至约 50mg/m<sup>2</sup>、约 50 至约 75mg/m<sup>2</sup>、约 75 至约 100mg/m<sup>2</sup>、约 100 至约 125mg/m<sup>2</sup>、约 125 至约 150mg/m<sup>2</sup>、约 150 至约 175mg/m<sup>2</sup>、约 175 至约 200mg/m<sup>2</sup>、约 200 至约 225mg/m<sup>2</sup>、约 225 至约 250mg/m<sup>2</sup>、约 250 至约 300mg/m<sup>2</sup>、约 300 至约 350mg/m<sup>2</sup>或约 350 至约 400mg/m<sup>2</sup>。优选地，组合物中有效量的紫杉烷（例如，紫杉醇）为约 5 至约 300mg/m<sup>2</sup>，如约 100 至约 150mg/m<sup>2</sup>、约 120mg/m<sup>2</sup>、约 130mg/m<sup>2</sup>或约 140mg/m<sup>2</sup>。

[0281] 在任意以上方面的一些实施方式中，组合物中有效量的紫杉烷（例如，紫杉醇）包括至少约 1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg 或 20mg/kg 任意之一。在各个实施方式中，组合物中有效量的紫杉烷（例如，紫杉醇）包括约 350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg 或 1mg/kg 任意之一以下的紫杉烷（例如，紫杉醇）。

[0282] 纳米颗粒紫杉烷组合物（以及以下针对刺猬抑制剂说明的）的示例性给药频率包括、但不限于：每周，没有间断；每周，在 4 周中施用 3 周；每三周一次；每两周一次；每周，在 3 周中施用 2 周。在一些实施方式中，组合物被施用约每两周一次、每三周一次、每四周一次、每六周一次或每八周一次。在一些实施方式中，组合物被施用至少约每周 1×、2×、3×、4×、5×、6× 或 7×（即，每日一次）任意之一。在一些实施方式中，每次施用之间的间隔小于约 6 月、3 月、1 月、20 天、15 天、12 天、10 天、9 天、8 天、7 天、6 天、5 天、4 天、3 天、2 天或 1 天任意之一。在一些实施方式中，每次施用之间的间隔大于约 1 月、2 月、3 月、4 月、5 月、6 月、8 月或 12 月任意之一。在一些实施方式中，在给药方案中没有间断。在一些实施方式中，每次施用之间的间隔不超过约 1 周。

[0283] 纳米颗粒紫杉烷组合物的施用（以及刺猬抑制剂的施用）可以持续延长的时间段，如从约一月直到大约七年。在一些实施方式中，组合物在至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72 或 84 月任意之一的期间内被施用。在一些实施方式中，紫杉烷（例如，紫杉醇）在至少一月的期间内被施用，其中，每次施用之间的间隔不大于约一周，并且其中，每次施用的紫杉烷（例如，紫杉醇）的剂量为约 0.25mg/m<sup>2</sup>至约 75mg/m<sup>2</sup>，如约 0.25mg/m<sup>2</sup>至约 25mg/m<sup>2</sup>或约 25mg/m<sup>2</sup>至约 50mg/m<sup>2</sup>。

[0284] 在一些实施方式中，纳米颗粒紫杉烷组合物中紫杉烷（例如，紫杉醇）的剂量在以三周方案被给予时范围可以为 5-400mg/m<sup>2</sup>，或者在以每周一次方案被给予时范围可以为 5-250mg/m<sup>2</sup>。例如，紫杉烷（例如，紫杉醇）的量为约 60 至约 300mg/m<sup>2</sup>（例如，约 260mg/m<sup>2</sup>）。

[0285] 用于施用纳米颗粒紫杉烷组合物（例如，紫杉醇/白蛋白纳米颗粒紫杉烷组合物）的其它示例性给药方案包括、但不限于 100mg/m<sup>2</sup>，每周，没有间断；75mg/m<sup>2</sup>，每周，在 4 周中施用 3 次；100mg/m<sup>2</sup>，每周，在 4 周中施用 3 次；125mg/m<sup>2</sup>，每周，在 4 周中施用 3 次；125mg/m<sup>2</sup>，每周，在 3 周中施用 2 次；130mg/m<sup>2</sup>，每周，没有间断；175mg/m<sup>2</sup>，每两周一次；260mg/m<sup>2</sup>，每两周一次；260mg/m<sup>2</sup>，每三周一次；180-300mg/m<sup>2</sup>，每三周一次；60-175mg/m<sup>2</sup>，每周，没有间断；20-150mg/m<sup>2</sup>，每周 2 次；和 150-250mg/m<sup>2</sup>，每周 2 次。组合物的给药频率可以在治疗期间根据给药医生的判断而被调整。

[0286] 在一些实施方式中，个体被治疗至少约一、二、三、四、五、六、七、八、九或十个治疗周期任意之一。本文所描述的组合物允许将组合物在少于约 24 小时的输注时间内输注到

个体中。例如,在一些实施方式中,组合物在约 24 小时、12 小时、8 小时、5 小时、3 小时、2 小时、1 小时、30 分钟、20 分钟或 10 分钟任意之一以下的输注期间内被施用。在一些实施方式中,组合物在约 30 分钟的输注期间内被施用。

[0287] 纳米颗粒紫杉烷组合物中紫杉烷(在一些实施方式中为紫杉醇)的其它示例性剂量包括、但不限于约  $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $160\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $210\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $220\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $260\text{mg}/\text{m}^2$  和  $300\text{mg}/\text{m}^2$  任意之一。例如,纳米颗粒紫杉烷组合物中紫杉醇的剂量范围在以 3 周方案给予时可以为  $100\text{--}400\text{mg}/\text{m}^2$ ,或者在以每周一次方案给予时可以为  $50\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0288] 用于施用纳米颗粒紫杉烷组合物(如,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒紫杉烷组合物,例如, Abraxane®)的其它示例性给药方案包括、但不限于  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ,每周,没有间断; $75\text{mg}/\text{m}^2$ ,每周,在 4 周中施用 3 次; $100\text{mg}/\text{m}^2$ ,每周,在 4 周中施用 3 次; $125\text{mg}/\text{m}^2$ ,每周,在 4 周中施用 3 次; $125\text{mg}/\text{m}^2$ ,每周,在 3 周中施用 2 次; $130\text{mg}/\text{m}^2$ ,每周,没有间断; $175\text{mg}/\text{m}^2$ ,每两周一次; $260\text{mg}/\text{m}^2$ ,每两周一次; $260\text{mg}/\text{m}^2$ ,每三周一次; $180\text{--}300\text{mg}/\text{m}^2$ ,每三周一次; $60\text{--}175\text{mg}/\text{m}^2$ ,每周,没有间断。另外,紫杉烷(单独地或在联合治疗中)可以通过本文以下描述的节律性给药方案被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物(例如, Abraxane®)以每周一次每次施用剂量为约  $10\text{--}200\text{mg}/\text{kg}$ (包括,例如,约  $10\text{--}40\text{mg}/\text{kg}$ 、 $40\text{--}60\text{mg}/\text{kg}$ 、 $60\text{--}80\text{mg}/\text{kg}$ 、 $80\text{--}100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\text{--}120\text{mg}/\text{kg}$ 、 $120\text{--}140\text{mg}/\text{kg}$ 、 $140\text{--}160\text{mg}/\text{kg}$ 、 $160\text{--}180\text{mg}/\text{kg}$  和  $180\text{--}200\text{mg}/\text{kg}$  任意之一)被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物(例如, Abraxane®)以每 4 天一次每次施用剂量为约  $10\text{--}200\text{mg}/\text{kg}$ (包括,例如,约  $10\text{--}40\text{mg}/\text{kg}$ 、 $40\text{--}60\text{mg}/\text{kg}$ 、 $60\text{--}80\text{mg}/\text{kg}$ 、 $80\text{--}100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\text{--}120\text{mg}/\text{kg}$ 、 $120\text{--}140\text{mg}/\text{kg}$ 、 $140\text{--}160\text{mg}/\text{kg}$ 、 $160\text{--}180\text{mg}/\text{kg}$  和  $180\text{--}200\text{mg}/\text{kg}$  任意之一)被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物(例如, Abraxane®)以每日一次(例如,达 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 天任意之一)每次施用剂量为约  $10\text{--}30\text{mg}/\text{kg}$  被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物(例如, Abraxane®)以每周一次每次施用剂量为约  $50\text{--}150\text{mg}/\text{m}^2$ (包括,例如,约  $50\text{--}100\text{mg}/\text{m}^2$  和  $100\text{--}150\text{mg}/\text{m}^2$  任意之一)被施用。在一些实施方式中,纳米颗粒紫杉烷组合物(例如, Abraxane®)以每三周一次每次施用剂量为约  $50\text{--}300\text{mg}/\text{m}^2$ (包括,例如,约  $50\text{--}100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{--}150\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $150\text{--}200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$  和  $250\text{--}300\text{mg}/\text{m}^2$  任意之一)被施用。

[0289] 刺猬抑制剂的给药频率可以与纳米颗粒紫杉烷组合物的给药频率相同或不同。例如,刺猬抑制剂可以以每日一次、每周 6 次、每周 5 次、每周 4 次、每周 3 次、每周 2 次或每周 1 次被施用。刺猬抑制剂的示例性的量包括、但不限于任意以下范围:约 0.5 至约 5mg、约 5 至约 10mg、约 10 至约 15mg、约 15 至约 20mg、约 20 至约 25mg、约 20 至约 50mg、约 25 至约 50mg、约 50 至约 75mg、约 50 至约 100mg、约 75 至约 100mg、约 100 至约 125mg、约 125 至约 150mg、约 150 至约 175mg、约 175 至约 200mg、约 200 至约 225mg、约 225 至约 250mg、约 250 至约 300mg、约 300 至约 350mg、约 350 至约 400mg、约 400 至约 450mg 或约 450 至约 500mg。例如,刺猬抑制剂可以以约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$ (包括,例如约  $1\text{mg}/\text{kg}$  至约  $20\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $20\text{mg}/\text{kg}$  至约  $40\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $40\text{mg}/\text{kg}$  至约  $60\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $60\text{mg}/\text{kg}$  至约  $80\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $80\text{mg}/\text{kg}$  至约  $100\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $100\text{mg}/\text{kg}$  至约  $120\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $120\text{mg}/\text{kg}$  至约  $140\text{mg}/\text{kg}$ 、约  $140\text{mg}/\text{kg}$  至约  $200\text{mg}/\text{kg}$ ) 的剂量被施用。例如,在一些实施方式中,环杷明以约  $1\text{--}20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\text{--}40\text{mg}/\text{kg}$ 、 $40\text{--}60\text{mg}/\text{kg}$ 、 $60\text{--}80\text{mg}/\text{kg}$ 、 $80\text{--}100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\text{--}120\text{mg}$  任意之一,每日一次被施用(例如,通过

口服给药)。

[0290] 本文所述的纳米颗粒紫杉烷组合物(和刺猬抑制剂)可以通过各种途径施用给个体(如,人),所述途径包括例如,例如静脉内、动脉内、腹腔内、肺内、经口、吸入、囊内(intravesicular)、肌肉、气管内、皮下、眼内、鞘内、跨粘膜和经皮。在一些实施方式中,可以使用组合物的持续连续释放制剂。在本发明的一个变化中,本发明化合物的纳米颗粒(如,白蛋白纳米颗粒)可以通过吸入器或其它经空气传播的递送系统和类似物经任何可接受途径——包括但不限于经口、肌肉内、经皮、经静脉内而被施用。

[0291] 可以使用本文描述的给药配置(administration configuration)的组合。本文描述的联合治疗方法可以单独进行,或者与另一治疗,如外科手术、辐射、化学治疗、免疫治疗、基因治疗等结合进行。此外,具有发展增生性疾病的较大风险的人可以接受治疗,以抑制或和/或延迟疾病发展。

[0292] 如本领域普通技术人员将会理解的,刺猬抑制剂的合适剂量将近似于已经在临床治疗中应用的那些剂量,其中刺猬抑制剂被单独施用或与刺猬抑制剂联合被施用。根据被治疗的状况,可能发生剂量变化。如上所述,在一些实施方式中,可以降低水平施用刺猬抑制剂。

[0293] 纳米颗粒组合物中的其它组分

[0294] 本文描述的纳米颗粒可以存在于组合物中,所述组合物包括其它药剂、赋形剂或稳定剂。例如,为了通过增加纳米颗粒的负 $\zeta$ 电势来增加稳定性,可以加入一些负电荷组分。这样的负电荷组分包括、但不限于:胆汁酸的胆汁酸盐,其由甘氨酸胆酸、胆酸、鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸、石胆酸(lithocholic acid)、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸和其它组成;磷脂——包括卵磷脂(蛋黄)基磷脂,其包括下列磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰(linoleoyl)磷脂酰胆碱、硬脂酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰花生四烯酰磷脂酰胆碱和二棕榈酰磷脂酰胆碱。其它磷脂——包括L- $\alpha$ 二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(distearoylphosphatidylcholine)(DSPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)和其它相关化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适于作为添加剂,例如胆固醇硫酸酯钠盐(sodium cholesteryl sulfate)和类似物。

[0295] 在一些实施方式中,组合物适于施用给人类。在一些实施方式中,组合物适于施用给哺乳动物,如在兽用背景下,家养宠物和农业动物。有各种各样的合适的纳米颗粒组合物制剂(参考,例如美国专利号5,916,596和6,096,331)。以下制剂和方法仅是示例性的而决不是限制性的。适于口服施用的制剂可以由以下组成:(a)液体溶液,如有效量的溶解于稀释剂,如水、盐水或橙汁中的化合物,(b)胶囊、囊剂(sachets)或片剂,各自含有预定量的活性成分,为固体或颗粒,(c)在合适液体中的悬浮剂,和(d)合适的乳剂。片剂形式可以包括一种或多种乳糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂、调味剂和药学上相容的赋形剂。锭剂形式可以包括通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的香料中的活性成分以及软锭剂(pastille)和类似物,所述软锭剂在惰性基质,如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯、乳液、凝胶中包含活性成分,所述类似物除活性成分外还含有如本领域中已知的赋形剂。

[0296] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的例子包括、但不限于：乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、甲基-和丙基羟基苯甲酸、滑石、硬脂酸镁和矿物油。制剂可另外包括润滑剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。

[0297] 适于肠胃外施用的制剂包括含水的和非含水的等渗无菌注射液，其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使得制剂与目标接受者的血液可相容的溶质；和含水的和非含水的无菌悬浮液，其可以含有悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。制剂可以存在于单位剂量或多剂量密封的容器如安瓿和小瓶中，并且可以储存在冷冻干燥（冻干）条件下，其仅需要在应用之前即刻加入无菌液体赋形剂，例如水用于注射。即时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和前述类型的片剂制备。优选可注射制剂。

[0298] 在一些实施方式中，组合物被配制成 pH 范围为约 4.5 到约 9.0——包括，例如约 5.0 到约 8.0、约 6.5 到约 7.5 和约 6.5 到约 7.0 任意之一的 pH 范围。在一些实施方式中，组合物的 pH 被配制成不小于约 6——包括，例如，不小于约 6.5、7 或 8（如，约 8）任意之一。通过加入合适的张力改进剂，如甘油，也可以使组合物与血液等渗。

[0299] 组合物和试剂盒

[0300] 本文提供用于治疗增生性疾病（如，癌，例如胰腺癌或结肠癌）的组合物，其包括含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）的纳米颗粒，其中，该组合物与刺猬抑制剂联合应用。在一些实施方式中，提供用于治疗增生性疾病（如，癌，例如，胰腺癌或结肠癌）的组合物，其包括含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）的纳米颗粒，其中，该组合物与刺猬抑制剂联合应用。在一些实施方式中，提供用于治疗增生性疾病（如，癌，例如，胰腺癌或结肠癌）的组合物，其包括刺猬抑制剂，其中所述刺猬抑制剂与包含含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）的纳米颗粒的组合物，例如包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物联合应用。本文还提供用于治疗增生性疾病（如，癌，例如，胰腺癌或结肠癌）的组合物，其包括 (a) 纳米颗粒，含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白），和 (b) 刺猬抑制剂。在一些实施方式中，提供用于治疗增生性疾病（如，癌，例如，胰腺癌或结肠癌）的组合物，其包括 (a) 纳米颗粒，含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®），和 (b) 刺猬抑制剂。

[0301] 在一些实施方式中，提供包含含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）的纳米颗粒的组合物在制备用于治疗增生性疾病（如，癌，例如，胰腺癌或结肠癌）的药物中的用途，其中，该纳米颗粒与刺猬抑制剂联合应用。在一些实施方式中，提供刺猬抑制剂在制备用于治疗增生性疾病（如，癌，例如，胰腺癌或结肠癌）的药物中的应用，其中，该刺猬抑制剂与包含含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）的纳米颗粒的组合物，例如包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白（如，Abraxane®）——的组合物组合应用。本文还提供组合物——包含 1) 纳米颗粒，含有紫杉烷和载体蛋白（如，白蛋白）和 2) 刺猬抑制剂——在制备用于治疗增生性疾病（如，癌，例如，胰腺癌或结肠癌）的药物中的应用。

[0302] 本发明也提供在本方法中应用的试剂盒和 / 或包含本文所述的组合物的试剂盒。本发明的试剂盒包括一种或多种包含含有紫杉烷的纳米颗粒组合物（或单位剂型和 / 或制品）和 / 或抑制刺猬信号传导途径的剂的容器，并且在一些实施方式中，试剂盒还包括说明书，用于根据本文所述的任意方法进行应用。试剂盒还可包括对适合治疗的个体的选择的描述。本发明试剂盒中提供的说明书一般是标签或包装插入物（例如，试剂盒中包含的纸

张)上的书面说明书,但是机器可读的说明书(例如,在磁盘或光存储盘上携带的说明书)也是可以接受的。

[0303] 在一些实施方式中,试剂盒包括 a) 包含含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,b) 有效量的抑制刺猬信号传导途径的剂,和 c) 用于同时和/或相继施用纳米颗粒和刺猬抑制剂以治疗增生性疾病(如,癌)的说明书。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和 ortataxel 中任意之一。在一些实施方式中,试剂盒包含纳米颗粒,其含有 a) 包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,b) 有效量的抑制刺猬信号传导途径的剂,和 c) 用于同时和/或相继施用纳米颗粒和刺猬抑制剂以有效治疗增生性疾病(如,癌)的说明书。

[0304] 在一些实施方式中,试剂盒还包括有效量的另外的治疗剂,如吉西他滨。例如,在一些实施方式中,试剂盒包括 a) 包含含有紫杉烷和载体蛋白(如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,b) 有效量的抑制刺猬信号传导途径的剂,c) 有效量的吉西他滨,和 d) 用于施用纳米颗粒、刺猬抑制剂和吉西他滨以治疗增生性疾病(如,癌,例如胰腺癌)的说明书。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和 ortataxel 中任意之一。在一些实施方式中,试剂盒包含纳米颗粒,其包括 a) 包含纳米颗粒——含有紫杉醇和白蛋白(如, Abraxane®)——的组合物,b) 有效量的抑制刺猬信号传导途径的剂,c) 有效量的吉西他滨,和 d) 用于施用纳米颗粒、刺猬抑制剂和吉西他滨以有效治疗增生性疾病(如,癌,例如胰腺癌)的说明书。

[0305] 纳米颗粒和刺猬抑制剂可以存在于分开的容器中,或者存在于单个容器中。应该理解,试剂盒可以包含一种不同的组合物或者两种或多种组合物,其中,一种组合物包含纳米颗粒,而一种组合物包含刺猬抑制剂。

[0306] 本发明的试剂盒处于合适的包装中。合适的包装包括、但不限于小瓶、瓶、罐、柔性包装(例如,密封聚酯薄膜或塑料袋)等。试剂盒可以任选地提供其它组分,如缓冲剂和说明性信息。

[0307] 涉及纳米颗粒紫杉烷组合物应用的说明书一般包括有关目的治疗的剂量、给药方案和给药途径的信息。容器可以是单位剂量、大包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,也可提供这样的试剂盒,其含有如本文所公开的足够剂量的紫杉烷(如,紫杉烷),以提供对个体延长时期的有效治疗,所述延长时期,如1周、2周、3周、4周、6周、8周、3月、4月、5月、7月、8月、9月或更长时间中的任意时间。试剂盒也可以包括多单位剂量的紫杉烷和药物组合物以及使用说明书,并且以足够储存和药房,例如医院药房和配药药房应用的量被包装。

[0308] 本领域的技术人员会认识到,在本发明的范围和精神内几种实施方式是可能的。通过参考以下非限制性实施例将更详细地描述本发明。以下实施例进一步阐明本发明,但是所述实施例绝不应该被解释为限制本发明的范围。

## 实施例

[0309] 实施例 1. 用 Abraxane®和刺猬通道抑制剂治疗胰腺癌

[0310] 该实施例描述利用 Abraxane 组合刺猬通道抑制剂(化合物 X)以及任选组合吉西他滨治疗胰腺癌,该治疗在 KPC 小鼠中进行测试(关于 KPC 小鼠,参考 S. R. Hingorani 等,

Cancer Cell 7,469(2005))。KPC 小鼠有条件地在胰腺细胞中表达内源突变 Kras 和 p53 等位基因并发展胰腺肿瘤,所述胰腺肿瘤的病理生理特征和分子特征类似于人胰管腺癌(PDA)的病理生理特征和分子特征。

[0311] 通过超声处理和涡旋将刺猬通道抑制剂(化合物 X)溶于 5%羟丙基-β-环糊精(HPBCD)水溶液中至浓度为 5mg/mL,然后灭菌过滤。将溶液储存于 4°C 达 1 周。通过经口喂食以指定的剂量施用化合物 X,每日一次。将吉西他滨粉剂以 5mg/mL 重新悬浮于无菌生理盐水中。以指定的剂量通过腹腔内注射施用吉西他滨,每周 2 次。Abraxane®被制备为 5mg/mL 悬浮液并以指定的剂量经静脉内被施用。

[0312] 将小鼠分成如下 5 个处理组:1) 赋形剂(载体, vehicle);2) Abr-Abraxane(10-200mg/kg, 每周一次, 10-180mg/kg, 每四天一次, 10-30mg/kg, 每日一次或 30mg/kg, 每三周一次);3) X/gem-40mg/kg 化合物 X+100mg/kg 吉西他滨;4) X/Abr-40mg/kg 化合物 X+Abraxane(10-200mg/kg, 每周一次, 10-180mg/kg, 每四天一次, 10-30mg/kg, 每日一次或 30mg/kg, 每三周一次);5) X/Abr/gem-40mg/kg 化合物 X+100mg/kg 吉西他滨+Abraxane(10-200mg/kg, 每周一次, 10-180mg/kg, 每四天一次, 10-30mg/kg, 每日一次或 30mg/kg, 每三周一次)。

[0313] 在处理 8 到 12 天通过高分辨率超声波、对比(contrast)超声波、MRI 和 <sup>19</sup>氟核磁共振研究对肿瘤组织病理学和灌注的影响。另外,在各个时间点收获组织样品,急速冷冻于液氮中,并储存于 -80°C。组织样品通过 LC/MS、免疫荧光、磷酸-组蛋白 H3 (PH3) 增殖分析和切割的胱天蛋白酶 3 (CC3) 调亡分析进行分析。组织样品的平均血管密度和血管-肿瘤距离被测量。还进行了存活研究,在该研究期间,通过超声波测量肿瘤生长和肿瘤体积,每周 2 次,直到达到终点标准。终点标准包括腹水的发展、严重恶病质(cachaxia)、明显失重超过初始重量的 20%或极度虚弱或无法活动。

[0314] 实施例 2. 用 Abraxane®和吉西他滨治疗胰腺癌

[0315] 经手术切除的人抗吉西他滨胰腺肿瘤被异种移植到裸鼠上,从而产生与人胰腺癌的生物非常类似的用于评估组织学和药物水平的体内平台。

[0316] 将吉西他滨粉剂以 5mg/mL 重新悬浮于灭菌的生理盐水中。以指定的剂量通过腹腔内注射而施用吉西他滨,每周 2 次。Abraxane®被制备为 5mg/mL 悬浮液并以指定的剂量被施用。

[0317] 将小鼠分成如下 4 个处理组:1) 赋形剂 -20 μL/g 0.85% NaCl+8 μL/g 5% HPBCD;2) gem-100mg/kg 吉西他滨+8 μL/g 5% HPBCD;3) Abr-Abraxane(10-200mg/kg, 每周一次, 10-180mg/kg, 每四天一次, 10-30mg/kg, 每日一次或 30mg/kg, 每三周一次)+20 μL/g 0.85% NaCl;4) Abr/gem-100mg/kg 吉西他滨+Abraxane(10-200mg/kg, 每周一次, 10-180mg/kg, 每四天一次, 10-30mg/kg, 每日一次或 30mg/kg, 每三周一次)。

[0318] 在处理 8 到 12 天通过高分辨率超声波、对比超声波、MRI 和 <sup>19</sup>氟核磁共振研究对肿瘤组织病理学和灌注的影响。另外,收集组织样品并通过 LC/MS 进行分析,以确定 Abraxane®和 / 或吉西他滨在肿瘤中的水平。

[0319] Abraxane®渗透到肿瘤中,引起间质萎缩和 CD31+ 血管系统增加,从而增加肿瘤中的微血管密度。此外, Abraxane®和吉西他滨显示协同效应,其中, Abraxane®处理增加肿瘤中的吉西他滨浓度,从而允许通过吉西他滨在其它的抗吉西他滨肿瘤中更有效的治疗。

[0320] 实施例 3. 用 IPI-926 和 Abraxane® 的组合治疗胰腺异种移植模型

[0321] IPI-926 是有效的和选择性的 Smoothened (“Smo”) 抑制剂。IPI-926 与 Abraxane® 的组合 (本文也称为 “nab- 紫杉醇”) 的作用在胰腺癌异种移植模型中进行研究。

[0322] IPI-926 调节 Gli1 表达的能力在 L3. 6p1 和 ASPC-1 的胰腺癌异种移植模型中进行检验。L3. 6p1 和 ASPC-1 人胰腺细胞系经皮下移植到小鼠中。以 40mg/kg 经口施用 IPI-926, 并在 24 小时之后收集肿瘤。Q-RT-PCR 分析显示用 IPI-926 治疗抑制鼠 Gli1mRNA 表达 ( $p < 0.005$ , 学生 T 检验)。参见图 1。检测到人 Hh 配体表达, 并且人 Gli1mRNA 水平没有被治疗所调节 (数据未显示)。数据表明刺猬 (Hh) 信号传导可以以旁分泌方式发生在胰腺异种移植模型中, 其中, 人肿瘤细胞提供刺猬配体并激活基质细胞中的鼠 Gli1。IPI-926 治疗抑制鼠 Gli1 在基质细胞中的表达。

[0323] IPI-926 对肿瘤灌注的影响在 L3. 6p1 胰腺癌异种移植模型中进行检验。经皮下注射 L3. 6p1 肿瘤细胞系, 并最初用 IPI-926 治疗。以 40mg/kg 经口服施用 IPI-926 或赋形剂, 进行连续 7 天。在成像过程中利用灌注造影增强 (perfusion contrast enhancement) (微泡) 对小鼠进行超声波图象分析。通过超声波成像的 IPI-926 处理的动物比赋形剂处理的动物在肿瘤中显示更多的造影剂。测量达到造影剂峰值 (peak contrast) 的时间, 并且与赋形剂处理的动物相比, 在 IPI-926 处理的动物中所述时间减少。以下表显示用赋形剂或 IPI-926 处理的达到峰结果的时间。

[0324]

鼠编号	处理	*达到峰的时间 (s)
C1M1	对照	16
C1M2	对照	13
C1M3	对照	8
C1M4	对照	7
C2M1	IPI-926	3
C2M2	IPI-926	4
C2M3	IPI-926	6
C2M4	IPI-926	6

[0325] 在赋形剂处理的动物中对比在 IPI-926 处理的动物中, 造影剂水平的峰值时间平均分别从 11.0 秒降到 4.75 秒 ( $p = 0.0321$ )。该数据因此表明, 用 IPI-926 抑制肿瘤间质中的刺猬通道导致皮下 L3. 6p1 胰腺癌异种移植模型中肿瘤灌注增加。

[0326] IPI-926 组合 Abraxane® 对 L3. 6p1 胰腺异种移植模型中肿瘤生长的影响被检验。L3. 6p1 人胰腺细胞系经皮下被移植到小鼠中, 并在移植后第 10 天开始进行治疗。以 40mg/kg 口服施用 IPI-926, 每隔一天一次 (“QOD”), 并且以 20mg/kg 静脉内施用 Abraxane®,



每周一次 (QW1)。在第 26 天,与赋形剂对照相比,单独 Abraxane® 的组显示 61% 的肿瘤生长抑制,而 IPI-926 与 Abraxane® 的组合导致 83% 的肿瘤生长抑制 ( $p = 0.0048$ )。参见图 2A。记录保持进行治疗的小鼠和达到  $1000\text{mm}^3$  的时间。一旦肿瘤达到  $1000\text{mm}^3$ ,将小鼠从研究中去掉。图 2B 显示保持进行治疗的小鼠的百分比——作为移植后的天数的函数。如图 2B 所示,对比单独的 Abraxane® (第 35 天),组合处理组显示研究中的小鼠 (第 54 天) 的中值%增加 ( $p < 0.001$ ),而 IPI-926 作为单一剂没有影响。因而,该数据表明用 PI-926 组合 Abraxane® 处理导致肿瘤生长抑制增加,并且该两种药物的作用是协同的。

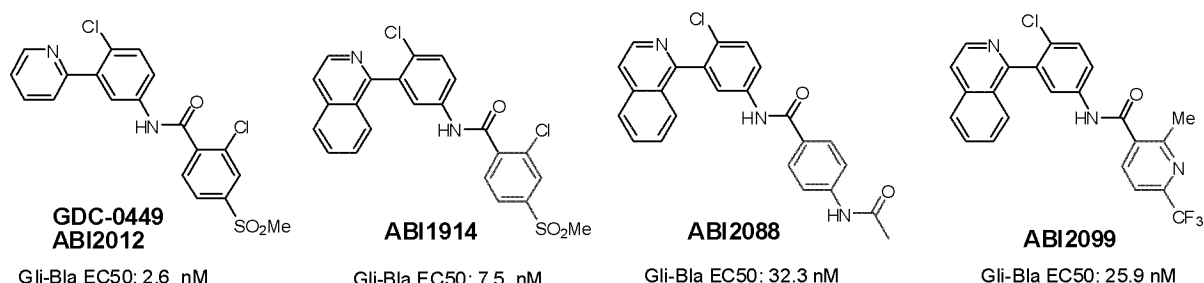
[0327] IPI-926 对 L3. 6p1 肿瘤中紫杉醇水平的影响和对细胞周期的影响被研究。在第 27 天,在 IPI-926 和 Abraxane® 的最后给药 24 小时之后,收集肿瘤用于药代动力学分析和磷酸化组蛋白 H3 (“PH3”) 免疫染色。如图 3A 中所示,与用 Abraxane® 单独处理的肿瘤相比,IPI-926 与 Abraxane® 的组合治疗导致肿瘤中紫杉醇水平高 28% ( $p < 0.001$ )。PH3 数量全截面分析 (quantitative whole section analysis) 揭示,对比 Abraxane® 单独处理的组,在组合处理组中在晚  $G_2/M$  期中积累的肿瘤细胞增加 33% ( $p = 0.0014$ )。参见图 3B 和 3C。因此,IPI-926 与 Abraxane® 的组合增加紫杉醇肿瘤水平并增加晚期  $G_2/M$  肿瘤细胞积累。这些数据和关于通过 IPI-926 增加肿瘤灌注的数据一起表明, IPI-926 增强皮下胰腺肿瘤模型中的肿瘤药物递送。

[0328] IPI-926 与 Abraxane® 组合的作用也在 ASPC-1 人胰腺肿瘤模型中进行研究。ASPC-1 人胰腺细胞系经皮下被移植,并在移植后第 20 天开始进行处理。以  $40\text{mg}/\text{kg}$  口服施用 IPI-926, QOD, 并以  $20\text{mg}/\text{kg}$  静脉内给予 Abraxane®, QW1。在第 34 天施用 Abraxane® 的最后静脉内剂量,而在第 41 天施用 IPI-926 的最后剂量。在停止处理后监测再生长。图 4 显示,载荷 ASPC-1 肿瘤小鼠中 IPI-926 与 Abraxane® 的组合导致肿瘤生长抑制增加和肿瘤再生长延迟。在第 41 天,与赋形剂对照相比, IPI-926 和 Abraxane® 均显示分别导致 38% 和 34% 的肿瘤生长抑制的单一剂活性。IPI-926 与 Abraxane® 的组合导致 77% 的肿瘤生长抑制 ( $p = 0.0048$ )。参见图 4。

[0329] 实施例 4. 用 Abraxane® 与各种刺猬抑制剂的组合治疗结肠癌

[0330] 各种刺猬 (“Hh”) 抑制剂——即 GDC-0449 (也称为 ABI2012)、ABI1914、ABI2088 和 ABI2099 的结构显示如下。ABI2012、ABI1914、ABI2088 和 ABI2099 在基于 Gli-Bla 细胞的分析中的作用被研究,并且  $EC_{50}$  值显示如下。 $EC_{50}$  是应答指数。

[0331]



[0332] 各种刺猬抑制剂 (ABI2012、ABI1914、ABI2088 和 ABI1915) 对激酶抑制的活性被研究。以下表显示在用  $1\ \mu\text{M}$  每种化合物处理细胞时的激酶抑制%。没有测试化合物显示明显的激酶抑制。因此,刺猬抑制剂并不抑制激酶活性。化合物在微粒体中是稳定的。

[0333]		ABI1914	ABI1915	ABI2008	ABI2012
	<b>Ab1(h)</b>	-18	-21	6	13
	<b>Aurora-A(h)</b>	1	5	9	7
	<b>cKit(h)</b>	-4	1	7	-4
	<b>cSRC(h)</b>	3	0	15	-1
	<b>EGFR(h)</b>	-3	3	6	-9
	<b>EphB4(h)</b>	-12	-11	-7	-33
	<b>Flt3(h)</b>	-14	-17	4	1
	<b>GSK3<math>\beta</math>(h)</b>	3	12	-14	-4
[0334]	<b>GF-1R(h), 激 活</b>	-5	4	8	8
	<b>MEK1(h)</b>	-9	-3	1	2
	<b>Met(h)</b>	3	1	0	-19
	<b>mTOR(h)</b>	6	-4	5	-6
	<b>PDGFR<math>\alpha</math>(h)</b>	-3	-3	4	0
	<b>PKB<math>\alpha</math>(h)</b>	5	-8	-5	-19
	<b>Ret(h)</b>	-3	-4	7	1
	<b>TrkA(h)</b>	-12	-14	-4	-7

[0335] ABI2012、ABI1914、ABI2088 和 ABI2099 每一种对肿瘤生长的影响在人结肠腺癌 HT29 异种移植模型中进行研究。用 HT29 细胞移植小鼠，并且，ABI2012、ABI1914、ABI2088 和 ABI209 通过腹腔内途径 (“i. p.”) 以两种剂量——75mg/kg qd $\times$ 12 和 100mg/kgqd $\times$ 12——被施用给小鼠。如图 5A 和 5C 中所示，ABI2012、ABI1914、ABI2088 和 ABI2099 作为单一剂均未在 HT29 异种移植模型中显示明显的肿瘤抑制作用。用 HT 29 异种移植的以 ABI2012、ABI1914、ABI2088 或 ABI2099 处理的小鼠的体重被监测，如图 5B 和 5D 所示。

[0336] 各种刺猬通道抑制剂 (ABI2012、ABI1914、ABI2088 或 ABI2099) 与 Abraxane<sup>®</sup> 组合的作用在 HT29 异种移植模型中进行研究。ABI2012、ABI1914、ABI2088 和 ABI2099 每一种均以 75mg/kg qd $\times$ 12，腹腔内施用，Abraxane<sup>®</sup> 以 10mg/kg q4d $\times$ 3，静脉内施用。测量肿瘤体积。如图 6A 所示，每种测试的化合物与 Abraxane<sup>®</sup> 的组合均显示对肿瘤生长的抑制。ABI2088 和 ABI2099 均显著地增强 Abraxane<sup>®</sup> 的抗肿瘤活性。参见图 6A。在第 22 天在 HT29 异种移植模型中与 Abraxane<sup>®</sup> 组合的 ABI2088 显示约 100% 的肿瘤生长抑制 (“TGI”)。用 HT 29 异种移植的以 ABI2012、ABI1914、ABI2088 和 ABI2099 的每一种与 Abraxane<sup>®</sup> 组合治疗的小鼠体重被监测，如图 6B 所示。

[0337] ABI2012 (GDC-0449) 与 ABI2088 的药物代谢和药代动力学被研究，如以下表中所示。

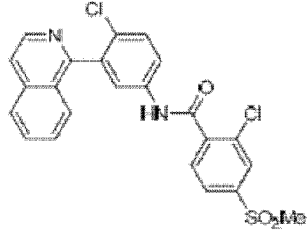
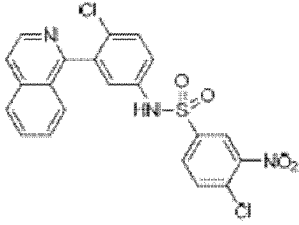
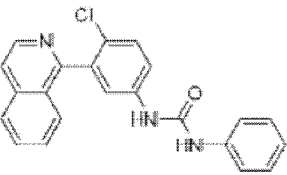
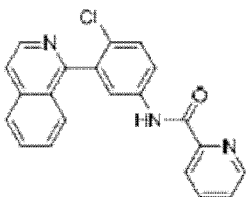
[0338]

	<b>GDC-0449</b>	<b>ABI2088</b>
投药	IV	IV
赋形剂	30%PEG 400	10%DMA : 40%丙二醇 :30%PEG400
<b>CL (mL/min/kg)</b>	4.65 ± 1.81	12.11 ± 1.59
<b>AUC<sub>信息</sub>(ng*h/mL)</b>	3980 ± 1540	1392 ± 164
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.32 ± 0.258	1.31 ± 0.14
<b>V<sub>ss</sub> (L/kg)</b>	0.490 ± 0.065	1.02 ± 0.11
投药	口服	口服
赋形剂	0.5%甲基纤维素 : 0.2%吐温80	10%DMA : 40%丙二醇 :30%PEG400
<b>C<sub>最大</sub> (ng/mL)</b>	2760 ± 1020	1005 ± 659
<b>t<sub>最大</sub> (h)</b>	0.667 ± 0.289	0.5 ± 0.0
<b>AUC<sub>信息</sub>(ng*h/mL)</b>	10500 ± 3150	4313 ± 1200
<b>F(%)</b>	53%	62%

[0339] 实施例 5. 用 Abraxane® 与各种刺猬抑制剂的组合治疗结肠癌

[0340] 各种刺猬 (“Hh”) 抑制剂——即 ABI1C4、ABI1C5、ABI1C6 和 ABI1C7 的结构显示如下。这些化合物在基于 Gli-Bla 细胞的分析中的作用被研究。

[0341]

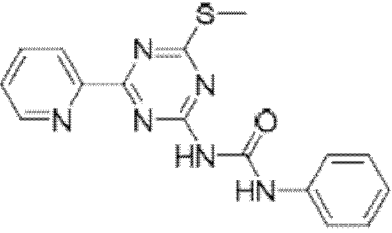
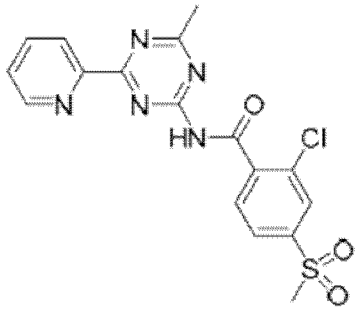
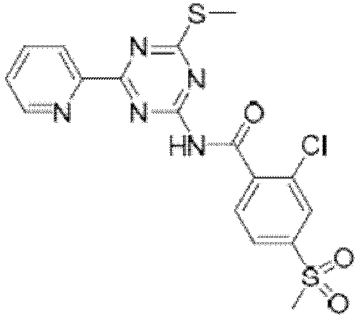
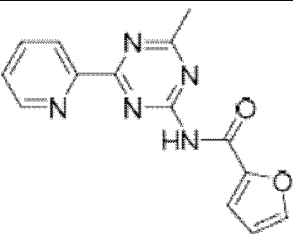
ABI1C4		ABI1C7	
ABI1C5			
ABI1C6			

[0342] 化合物 ABI1C4、ABI1C5、ABI1C6 和 ABI1C7 对激酶抑制的活性被研究。每种化合物对肿瘤生长的作用在人结肠腺癌 HT29 异种移植模型中进行研究。用 HT29 细胞移植小鼠，并且 ABI1C4、ABI1C5、ABI1C6 和 ABI1C7 通过腹腔内途径 (“i. p.”) 以两种剂量——75mg/kg qd×12 和 100mg/kg qd×12——被施用给小鼠，每一种化合物作为单独的剂或者与以 10mg/kg q4d×3，静脉内施用的 Abraxane® 组合。测量肿瘤体积。

[0343] 实施例 6. 用 Abraxane® 与各种刺猬抑制剂的组合治疗结肠癌

[0344] 各种刺猬 (“Hh”) 抑制剂——即 ABI2C4、ABI2C5、ABI2C6 和 ABI2C7 的结构显示如下。这些化合物在基于 Gli-B1a 细胞的分析中的作用被研究。

[0345]

ABI2C4	
ABI2C5	
ABI2C6	
ABI2C7	

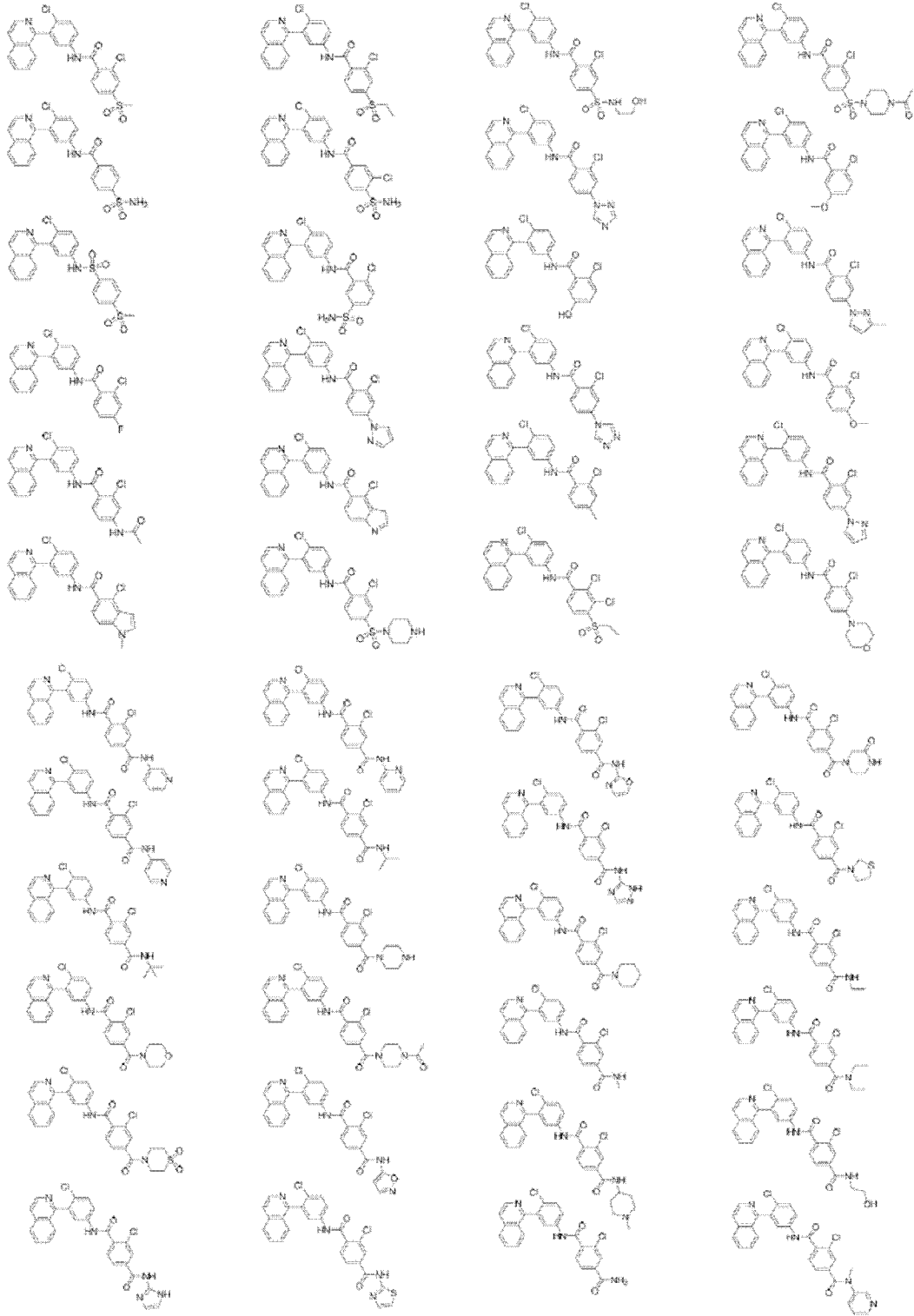
[0346] 化合物 ABI2C4、ABI2C5、ABI2C6 和 ABI2C7 对激酶抑制的活性被研究。每种化合物对肿瘤生长的作用在人结肠腺癌 HT29 异种移植模型中进行研究。用 HT29 细胞移植小鼠，并且，ABI2C4、ABI2C5、ABI2C6 和 ABI2C7 通过腹腔内途径 (“i. p.”) 以两种剂量——75mg/kg qd×12 和 100mg/kg qd×12——被施用给小鼠，每种化合物作为单独的剂或者与以 10mg/kg q4d×3，静脉内施用的 Abraxane® 组合。测量肿瘤体积。

[0347] 尽管上述发明已经通过说明和举例方式被详细地描述以清楚地理解本发明，但将会实施某些较小的变化和修改，这对本领域的技术人员来说是显而易见的。因此，描述和实施例不应该被解释为对本发明范围的限制。

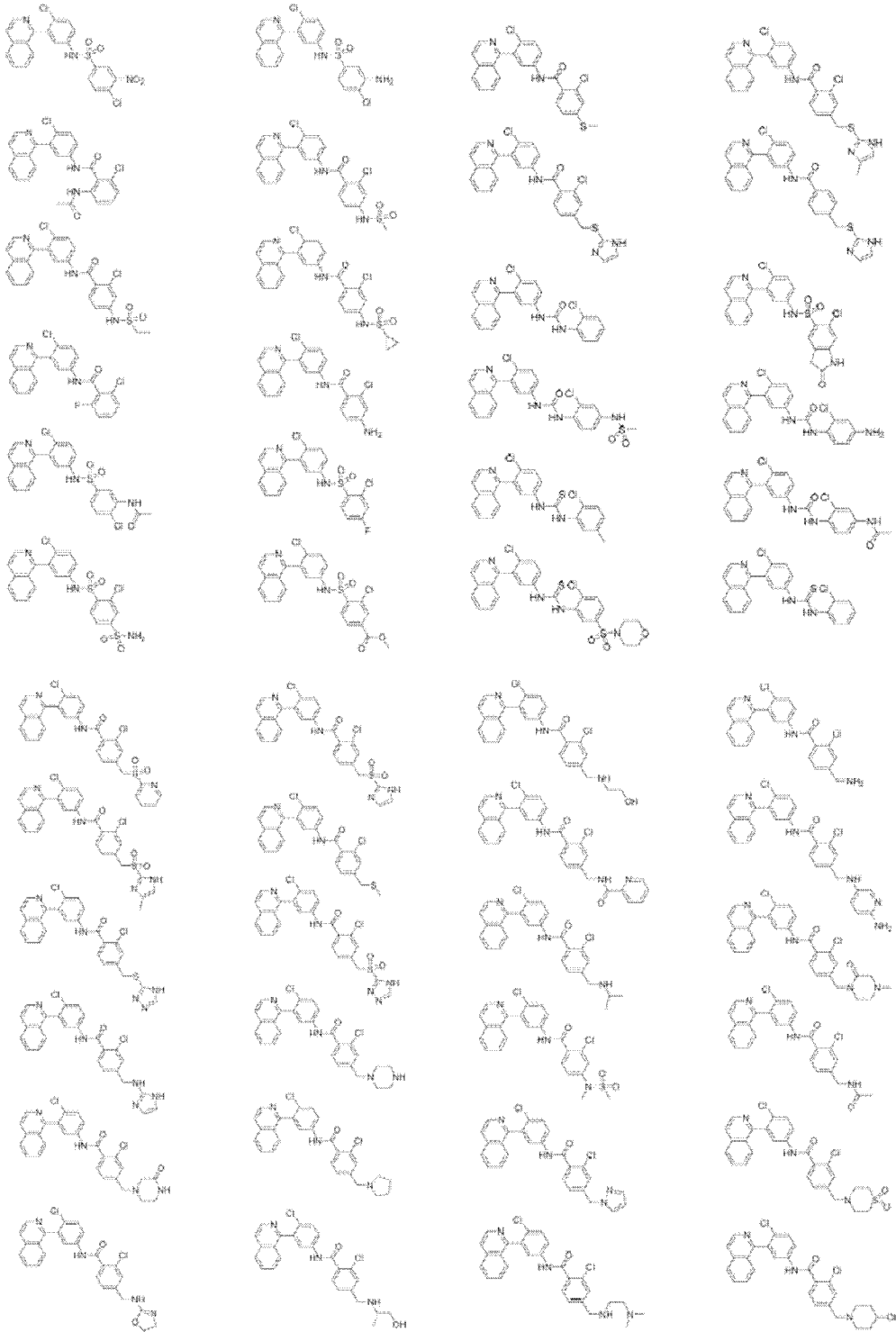
[0348] 本文引用的所有参考——包括出版物、专利申请和专利在此通过引用被并入本文，所述引用的程度如同每一参考均被单独和具体地指示为通过引用被并入并且其整体被示出在本文中。

[0349] 表 4

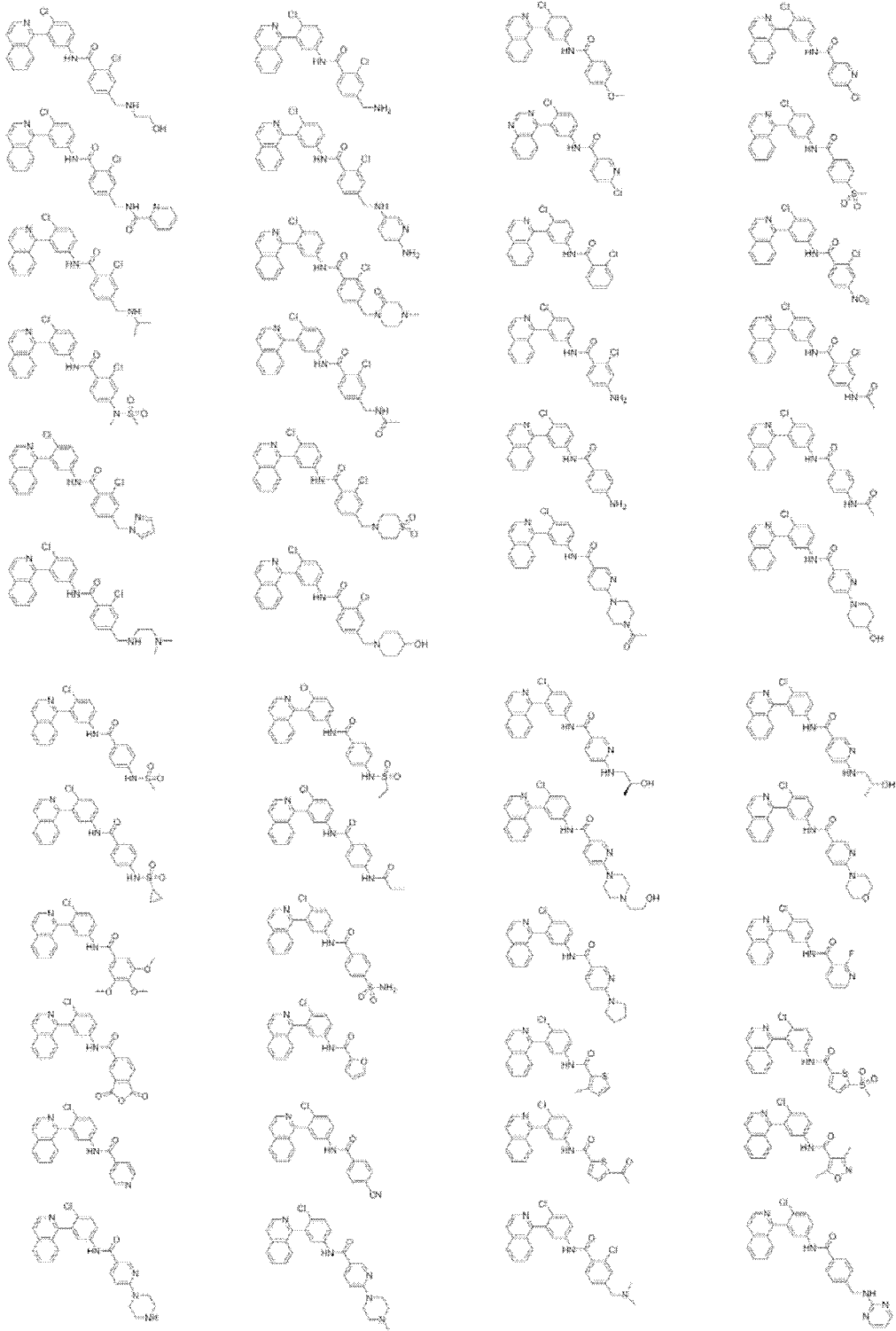
[0350]



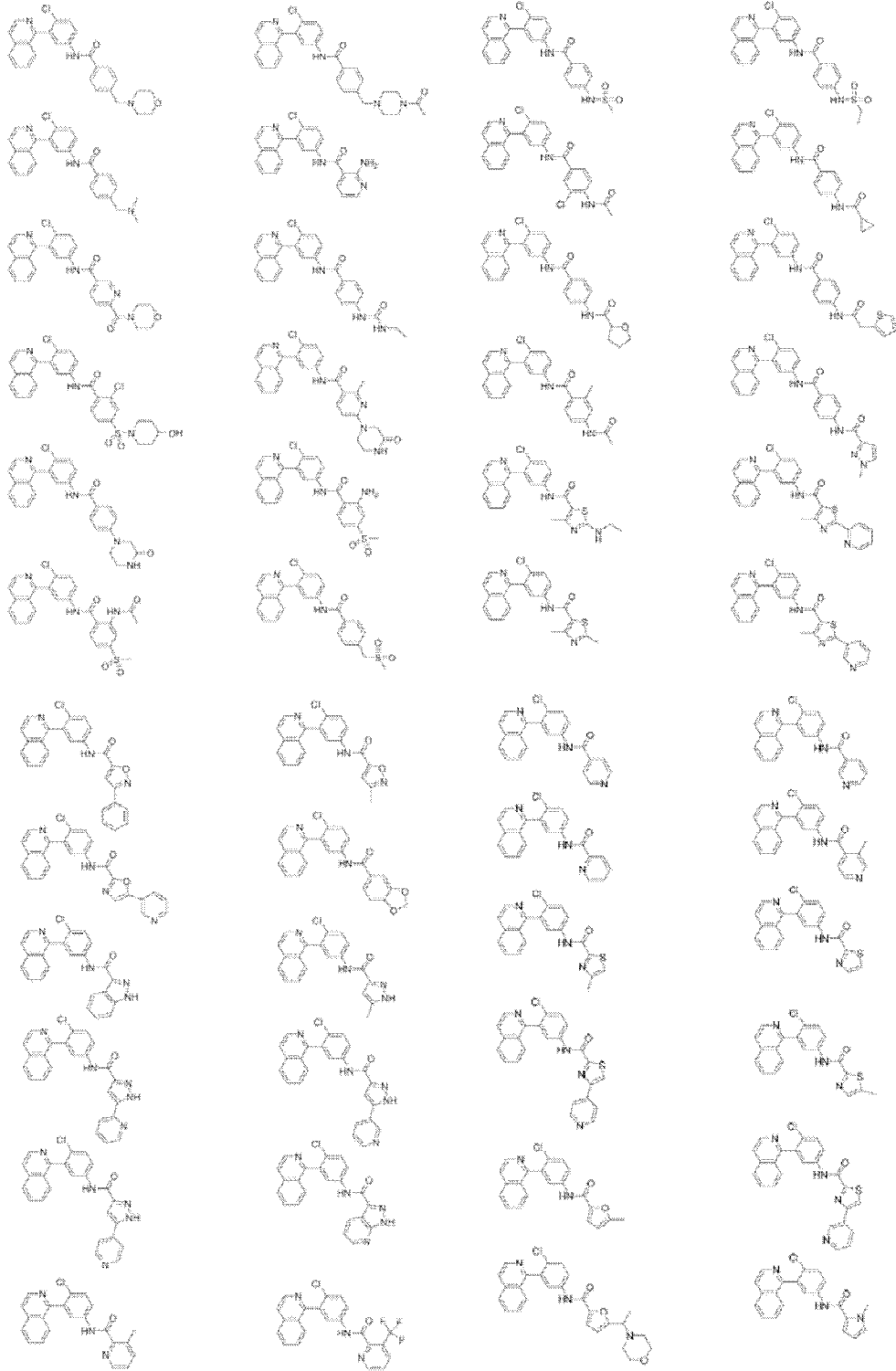
[0351]



[0352]

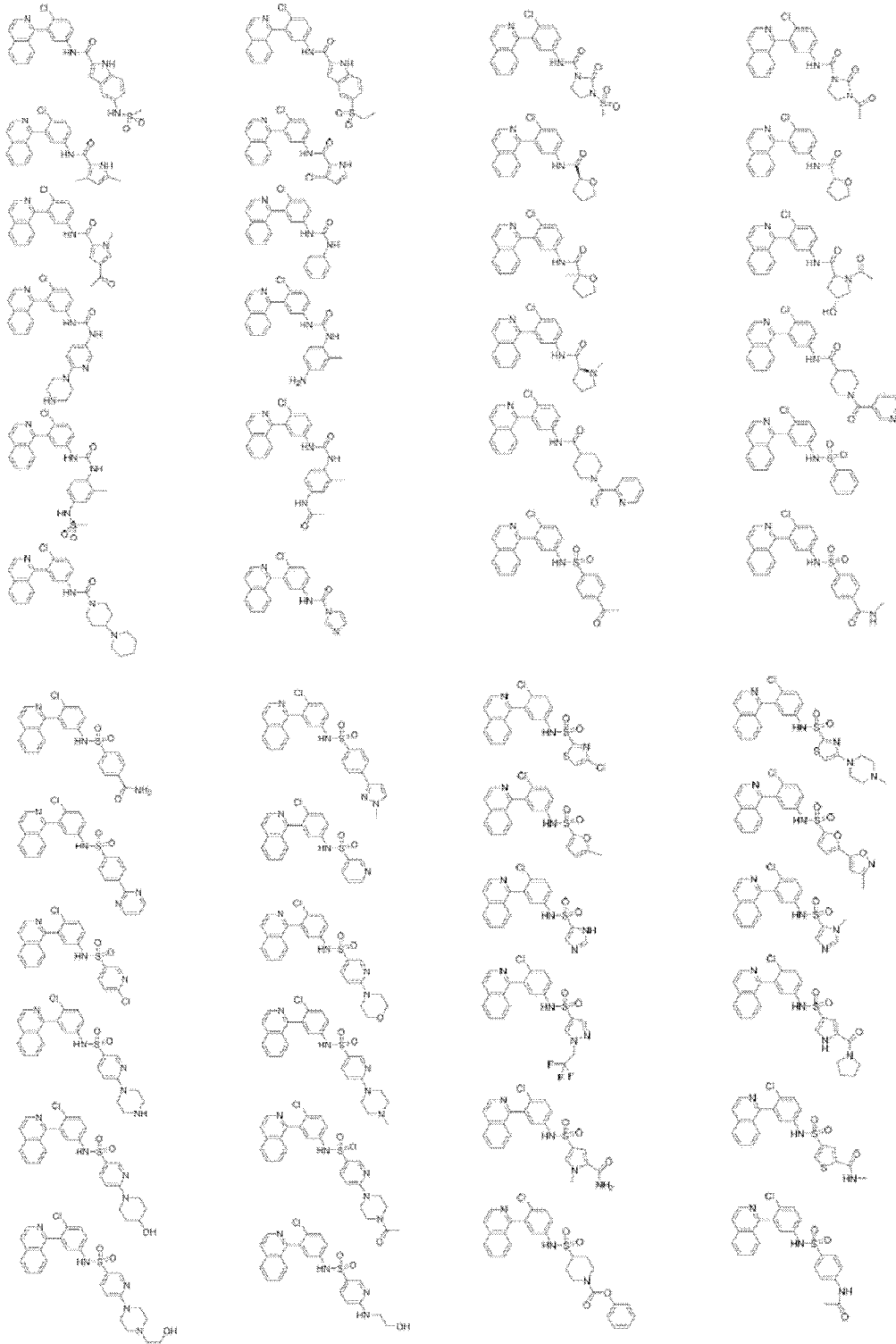


[0353]



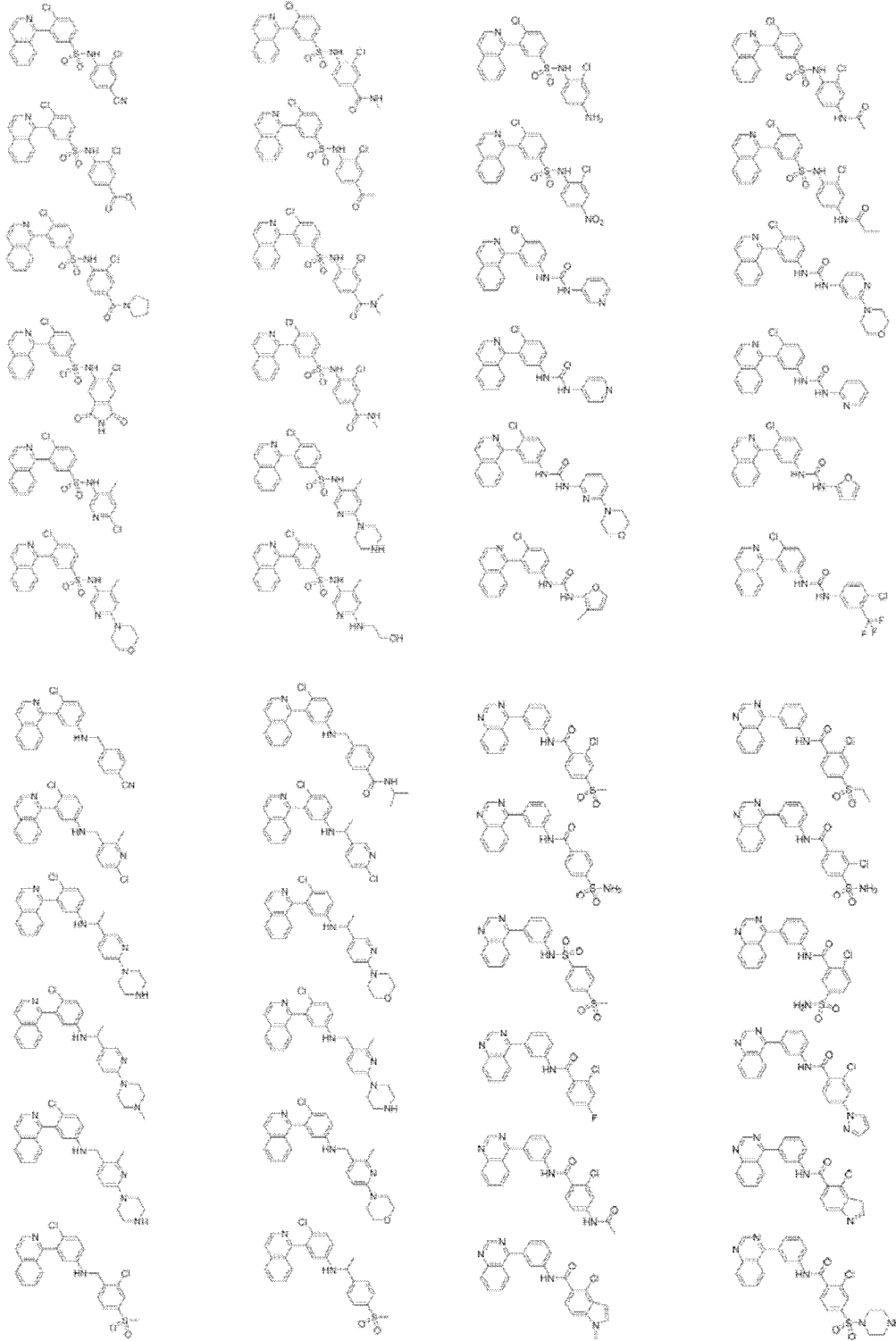
[0354]



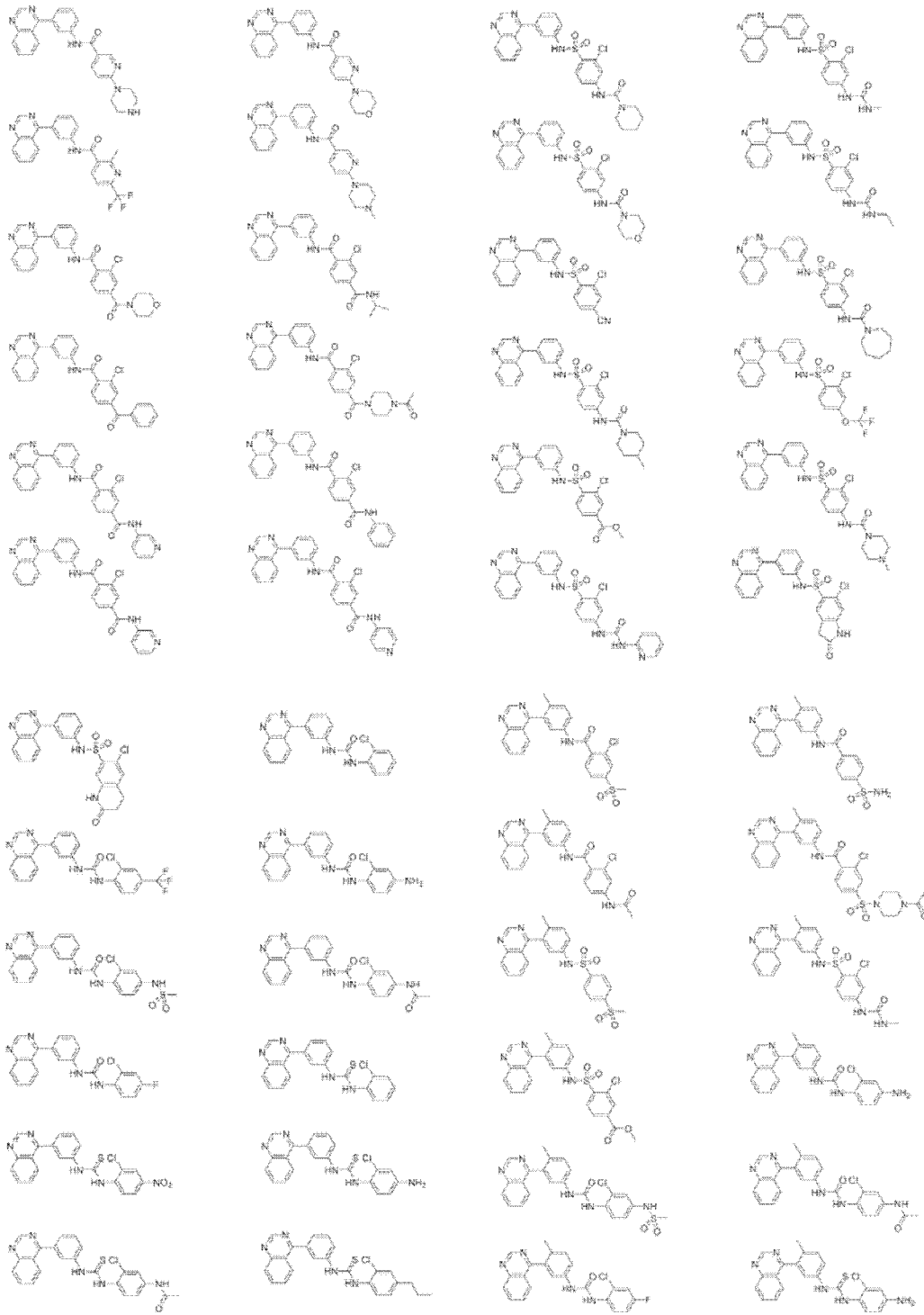


[0355]

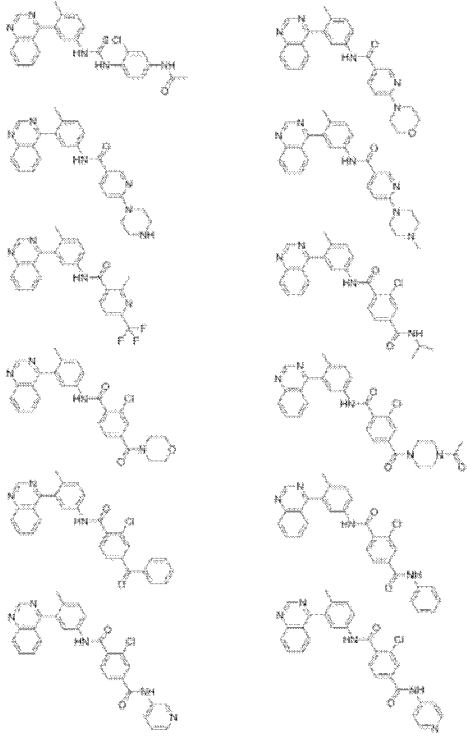




[0357]



[0358]

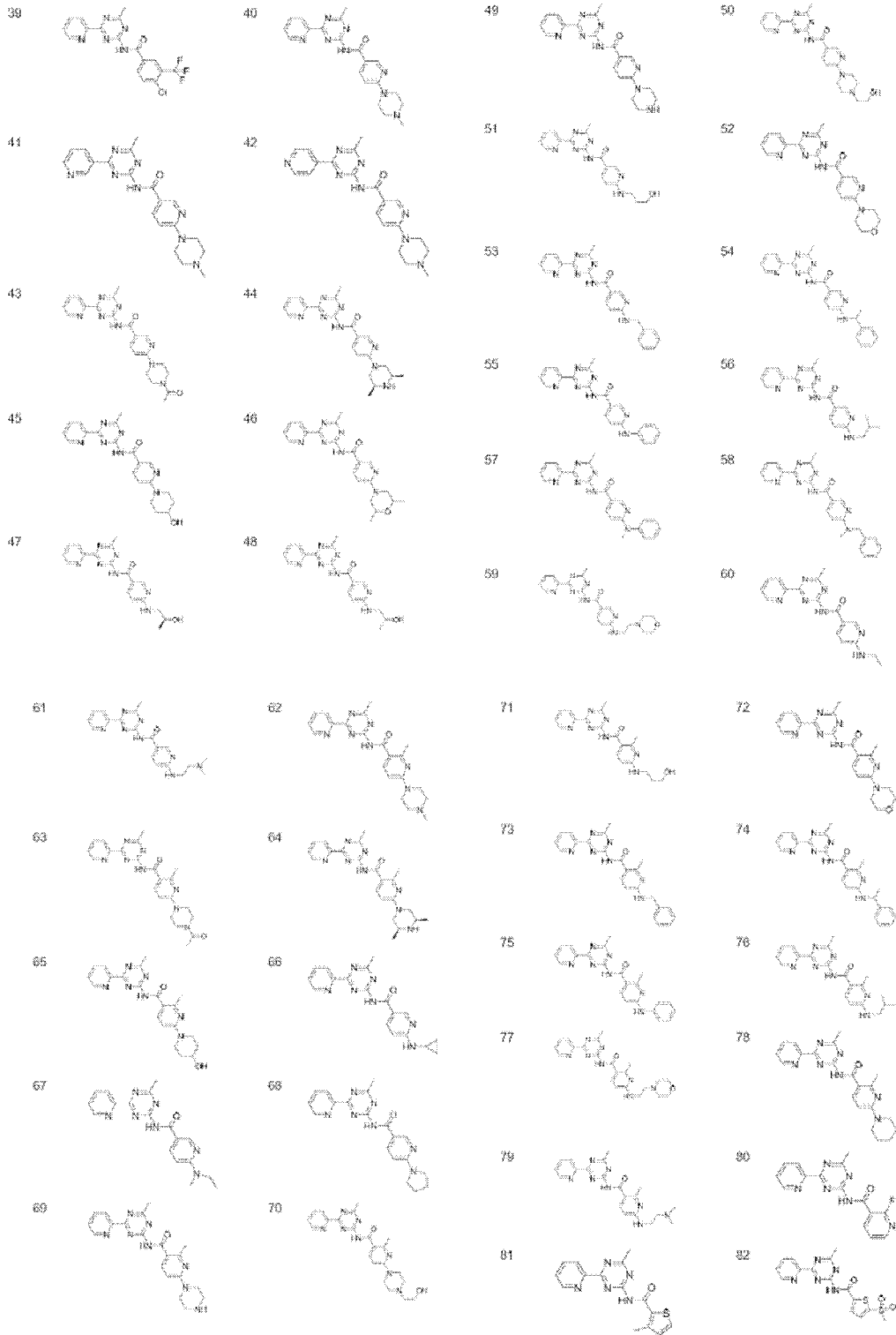


[0359]

表 5



[0360]



[0361]

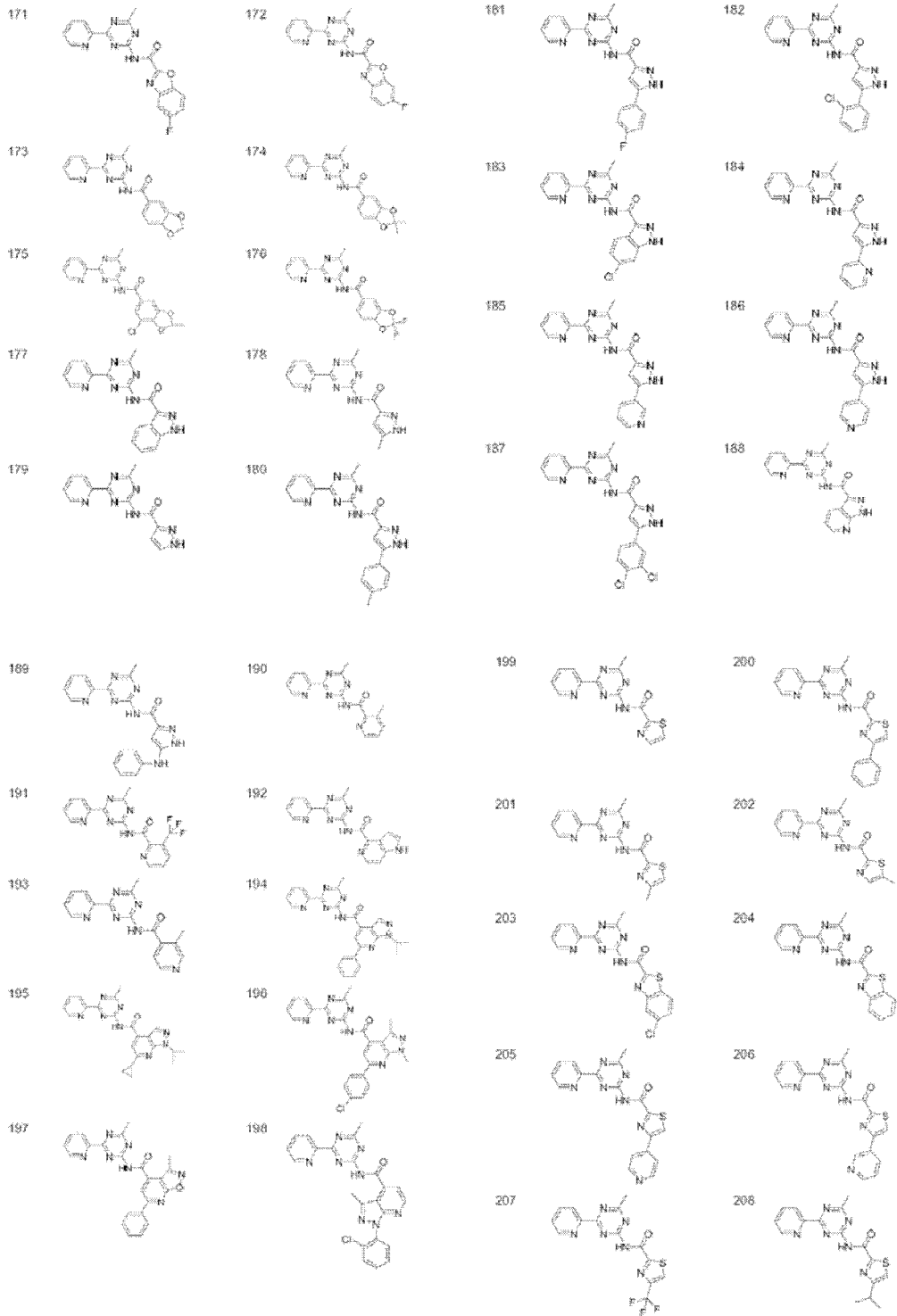


[0362]

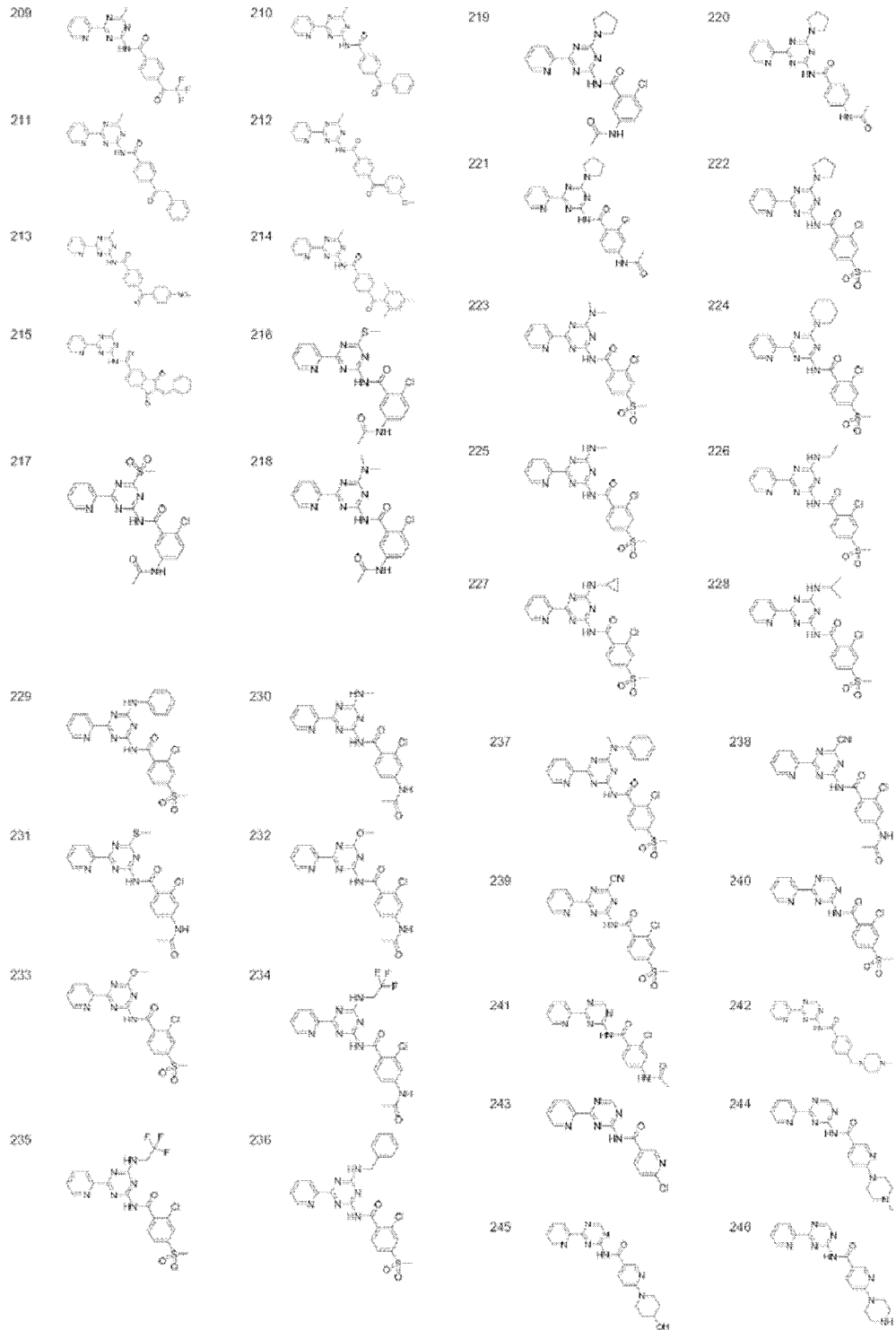




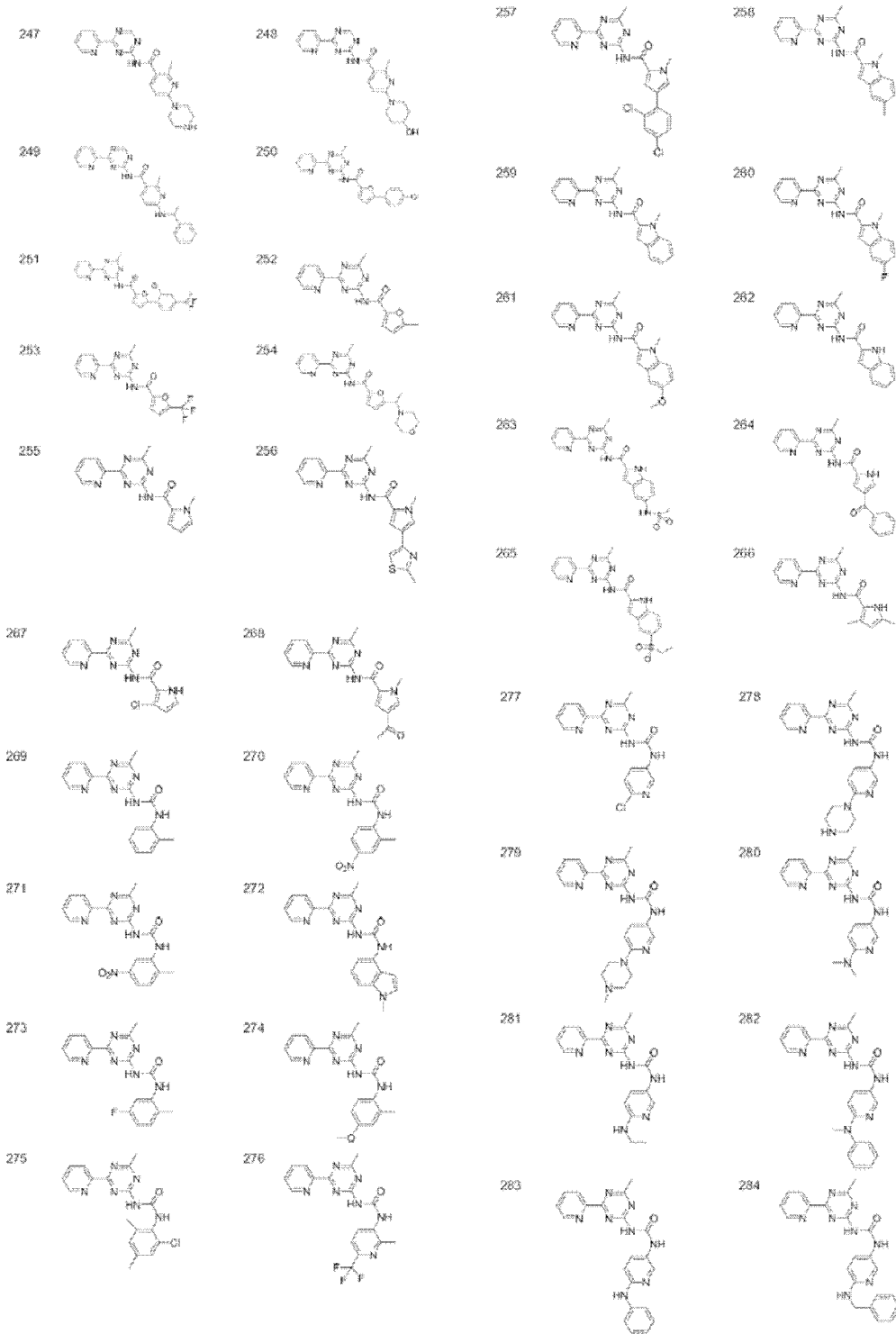
[0363]



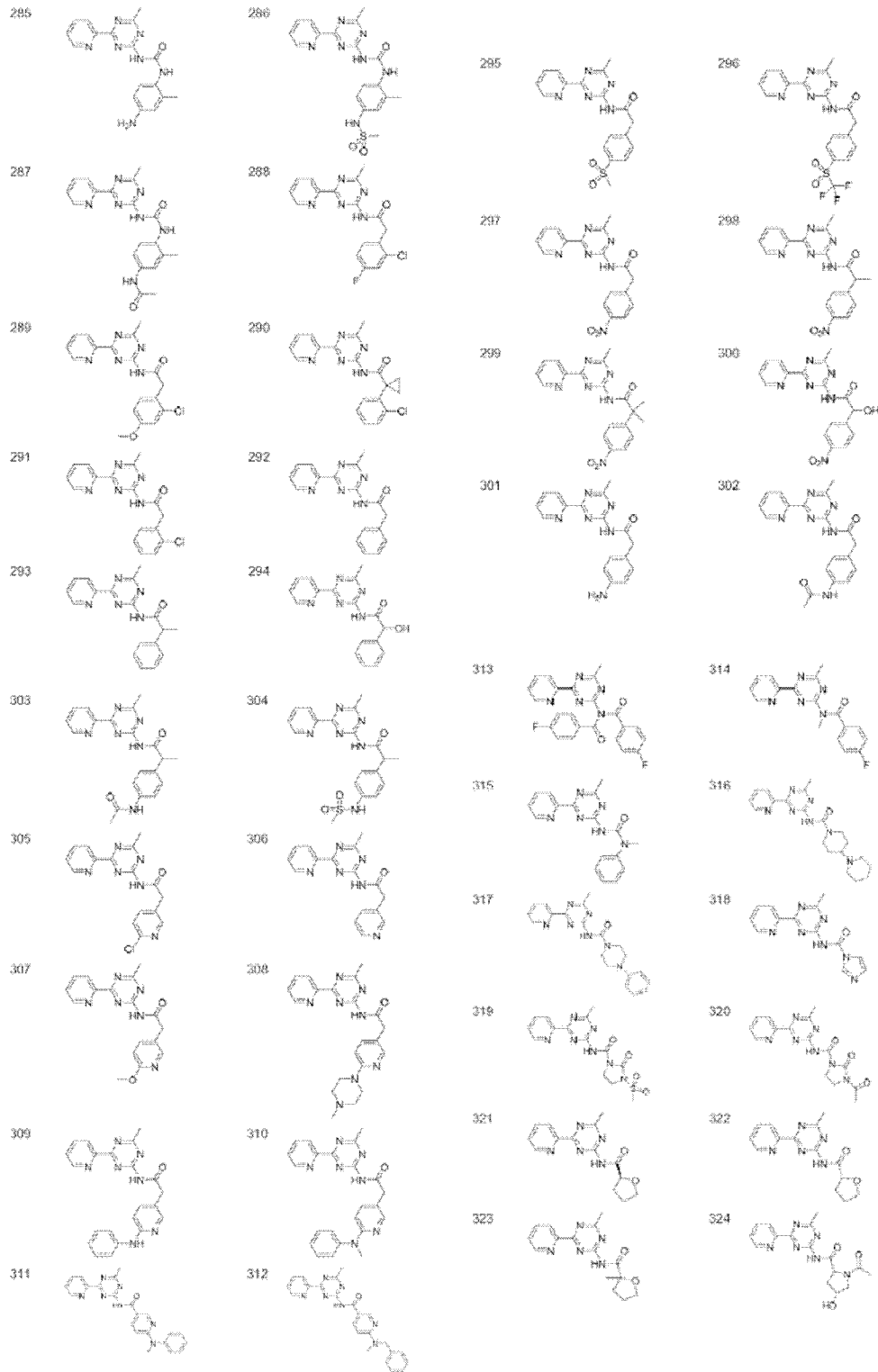
[0364]



[0365]

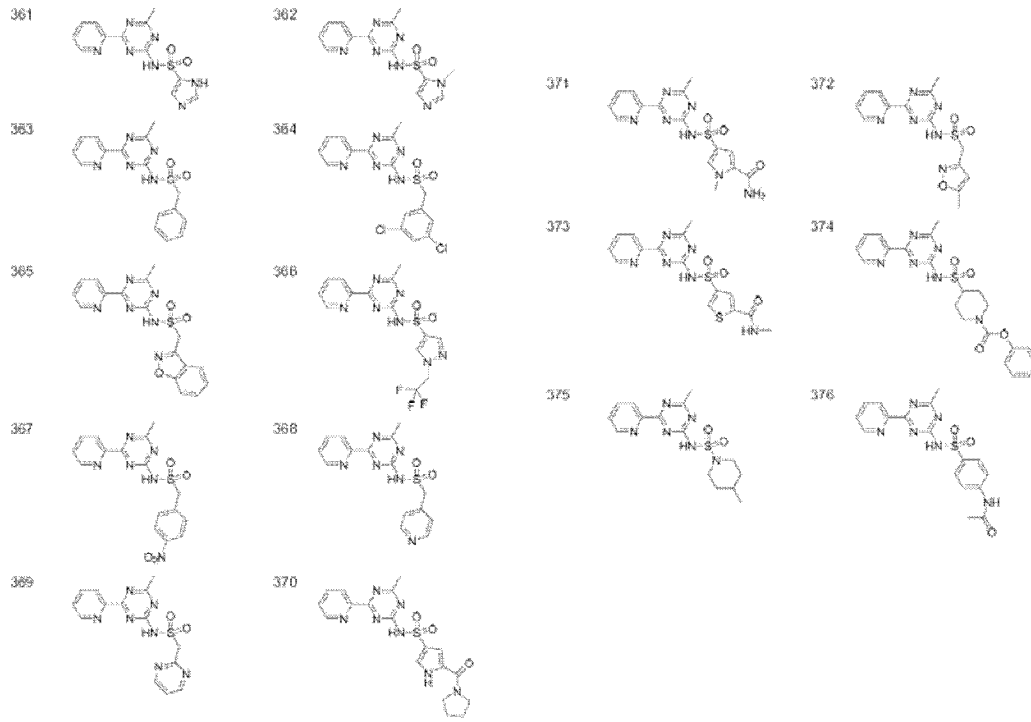


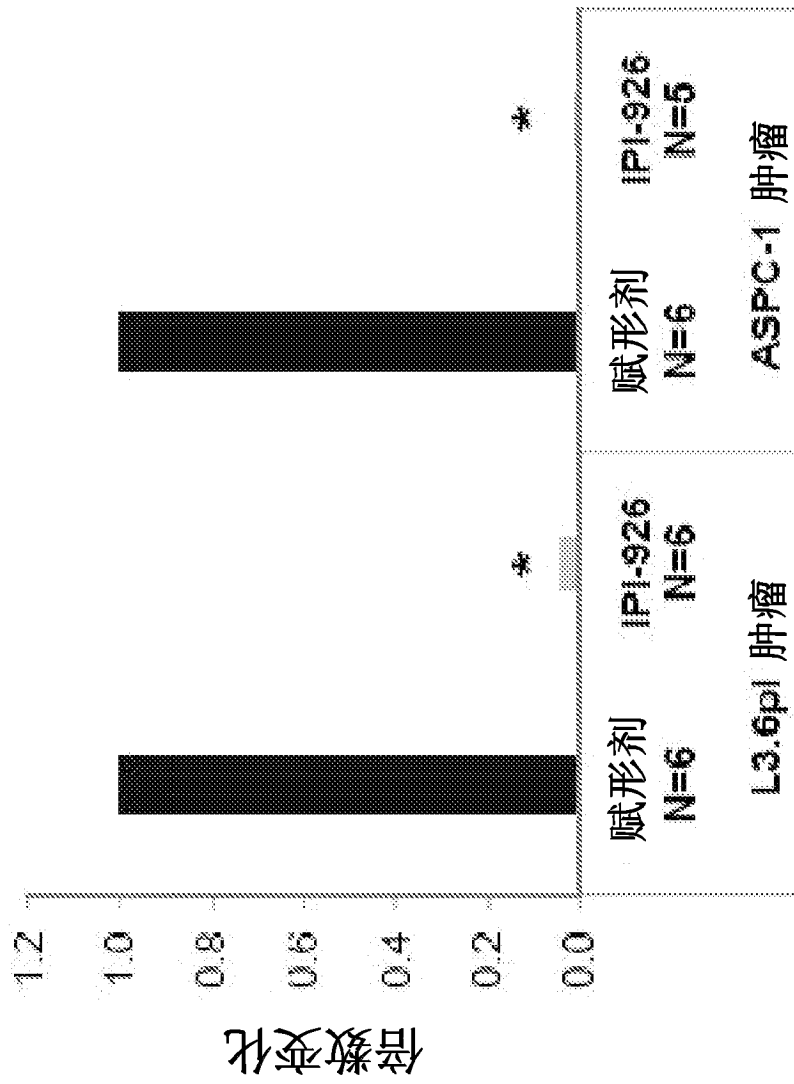
[0366]



[0367]







\*(P<0.005), 学生T检验

图 1



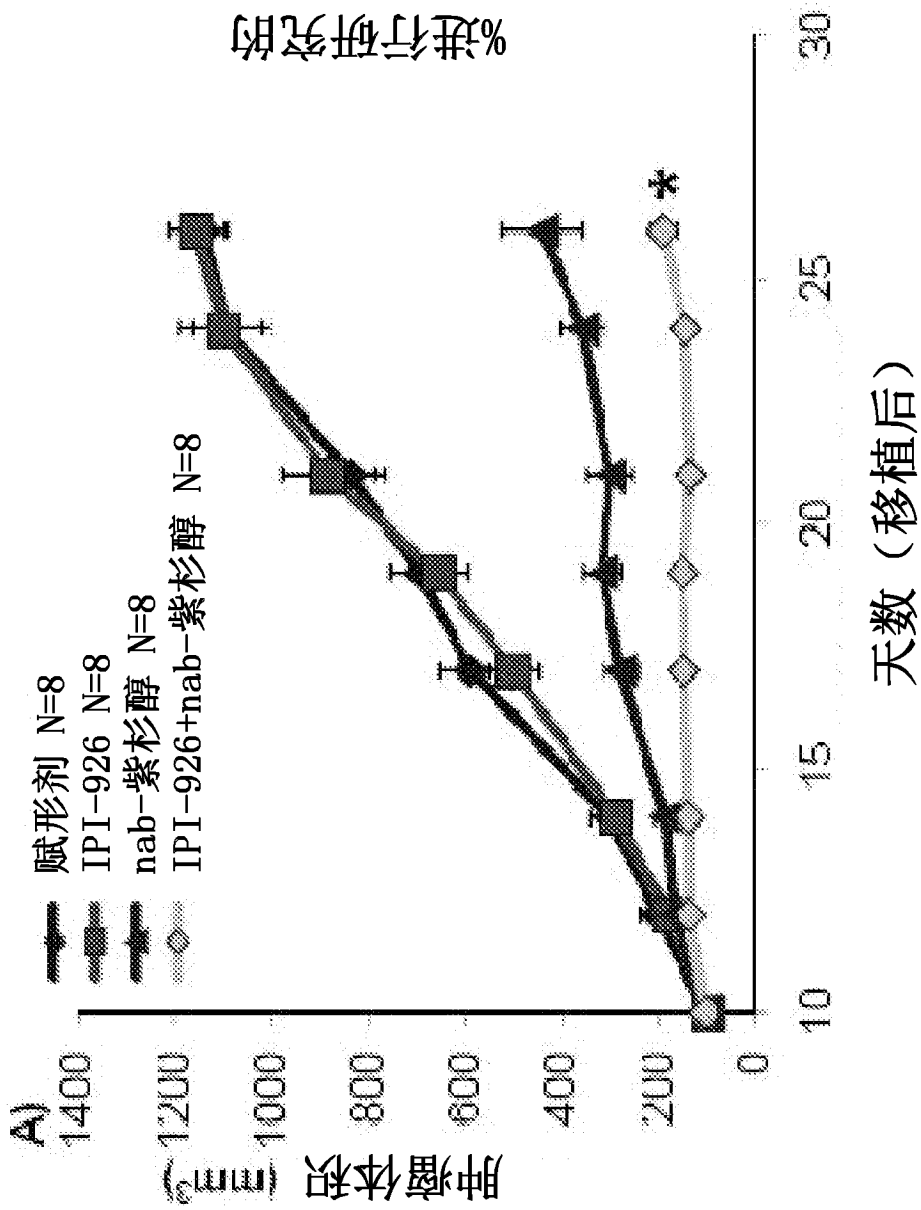


图 2A

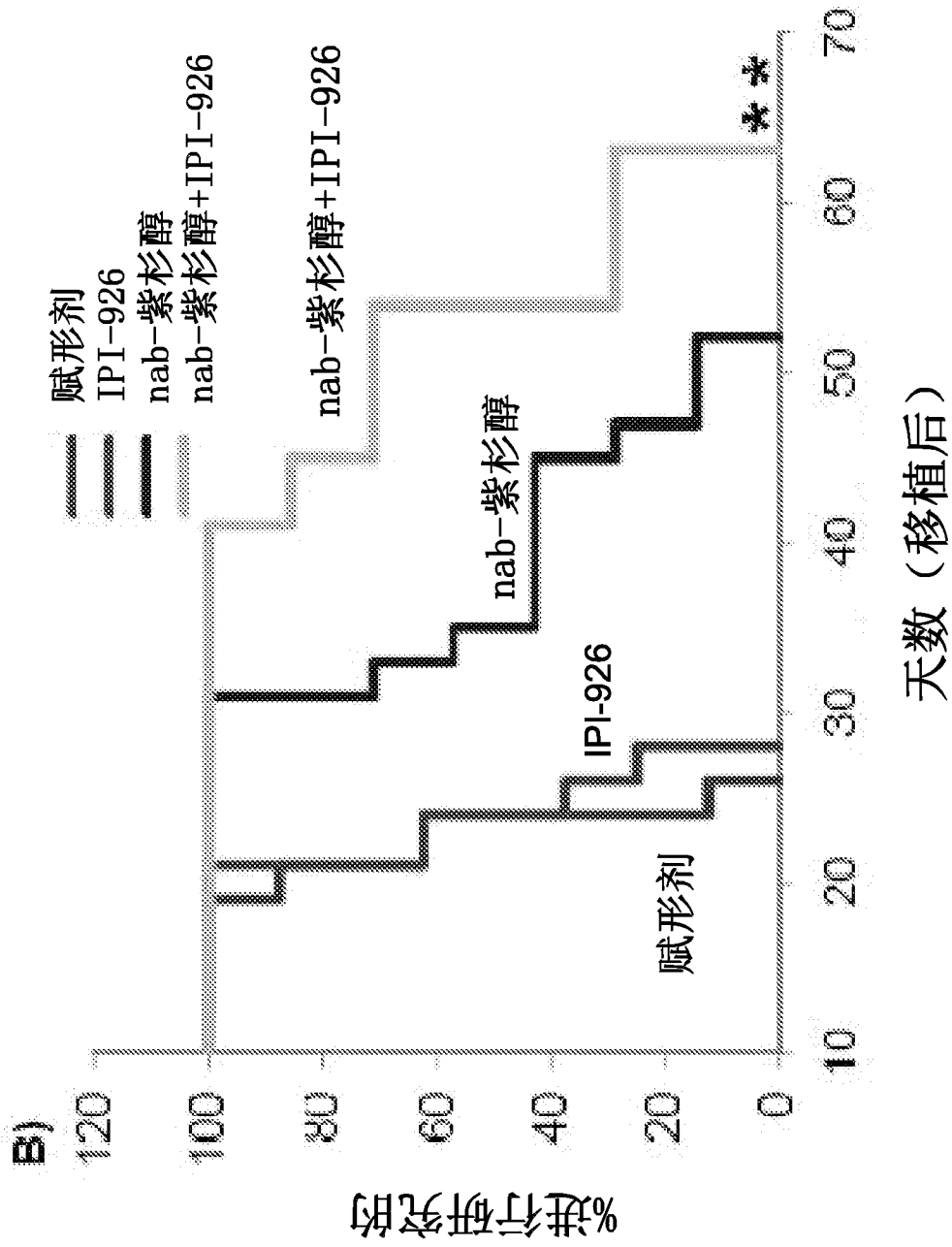


图 2B

在IPI-926和nab-紫杉醇治疗的肿瘤中检测到较高的紫杉醇水平和提高的晚期G2/M阻滞

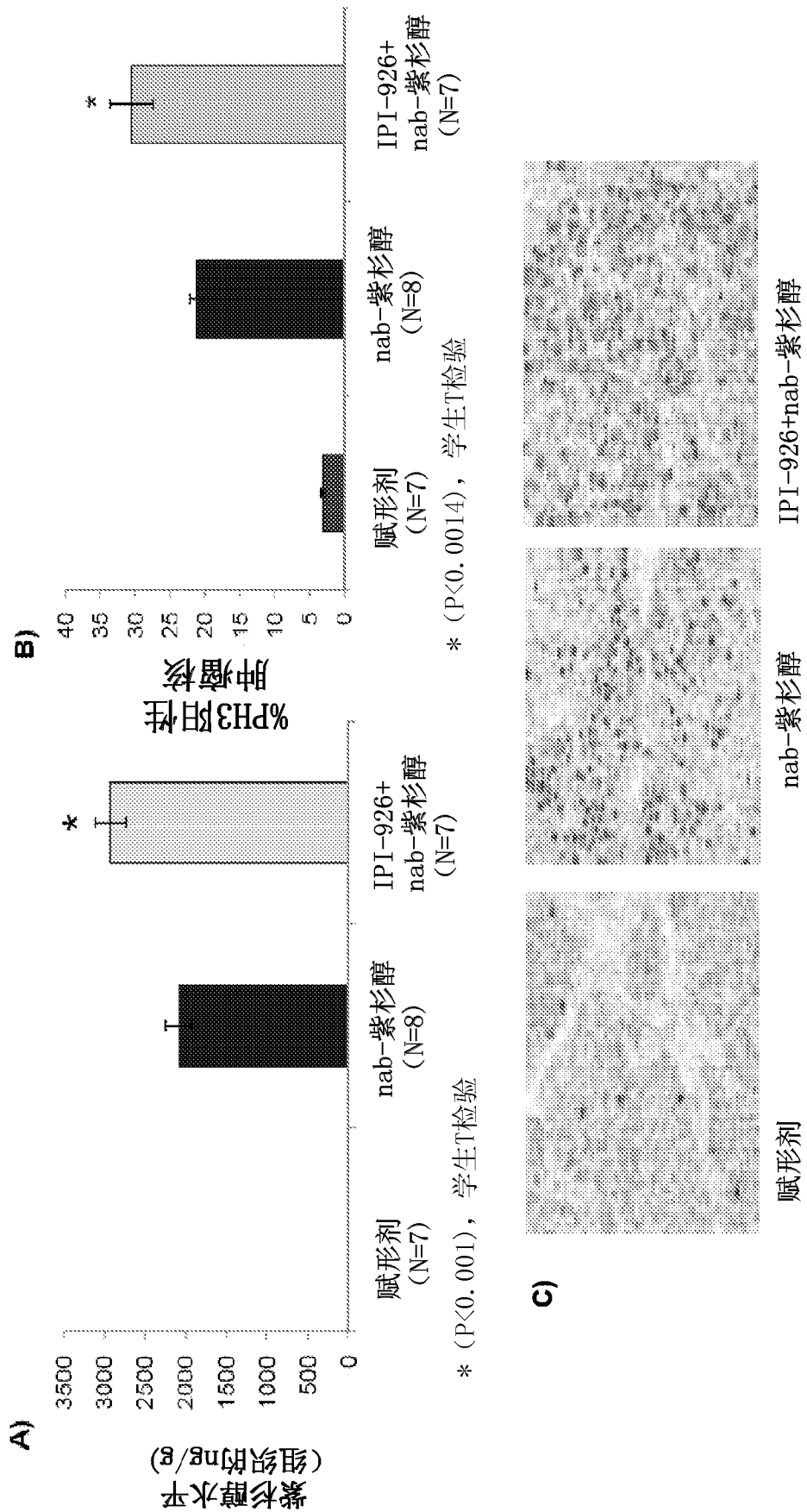


图 3

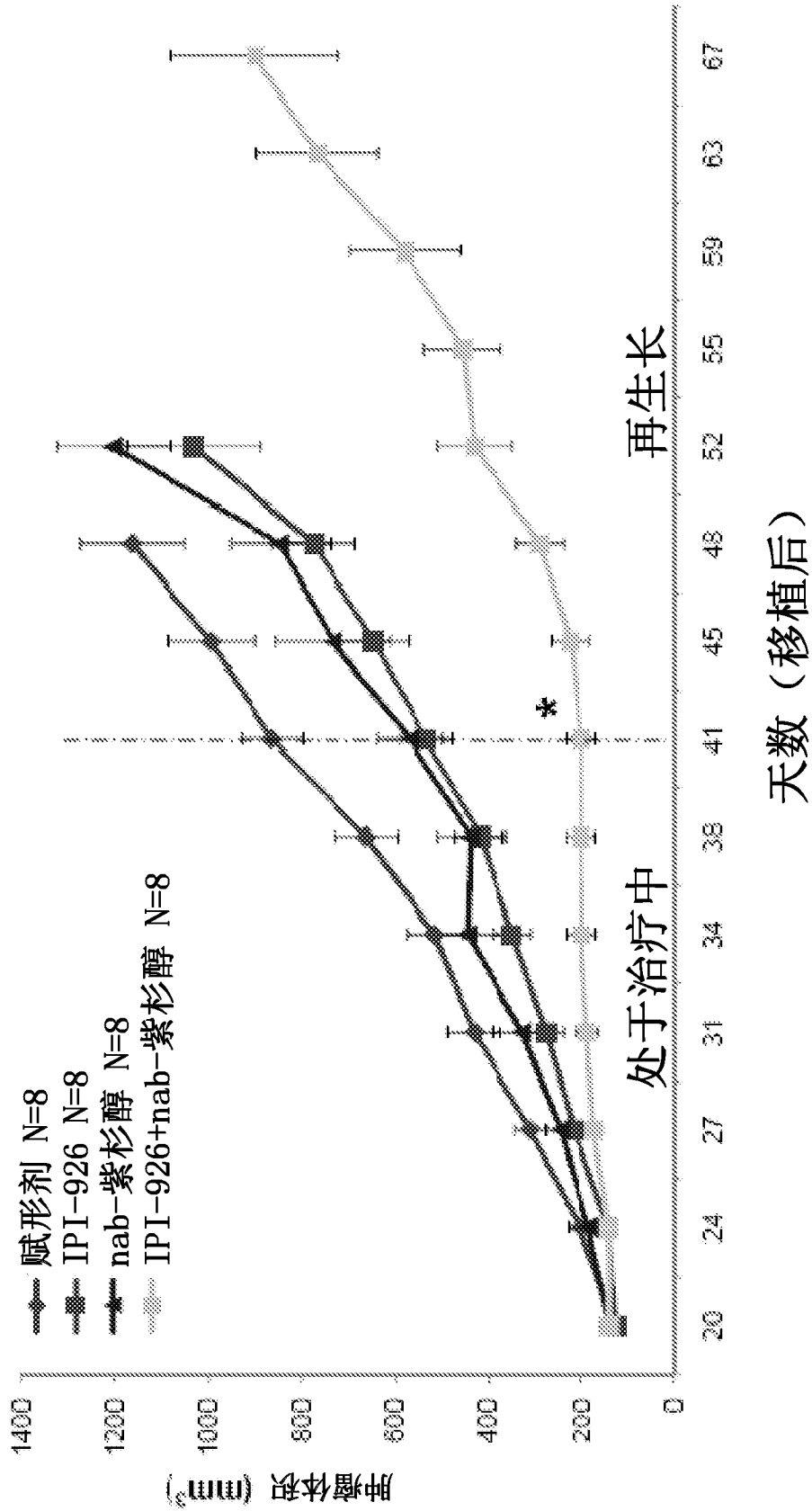
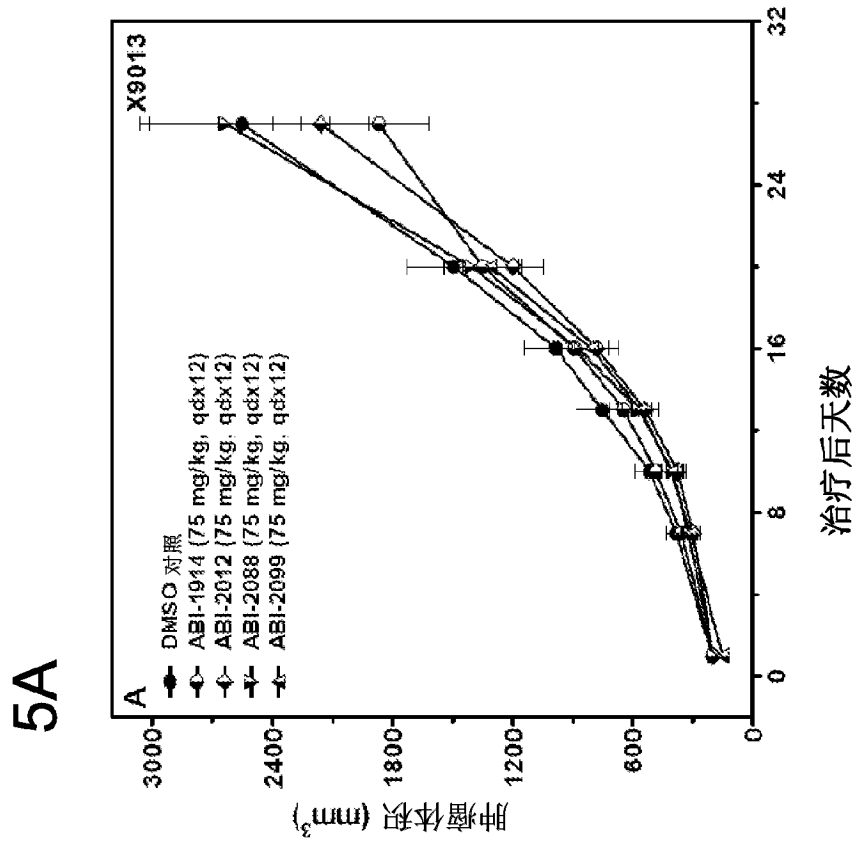
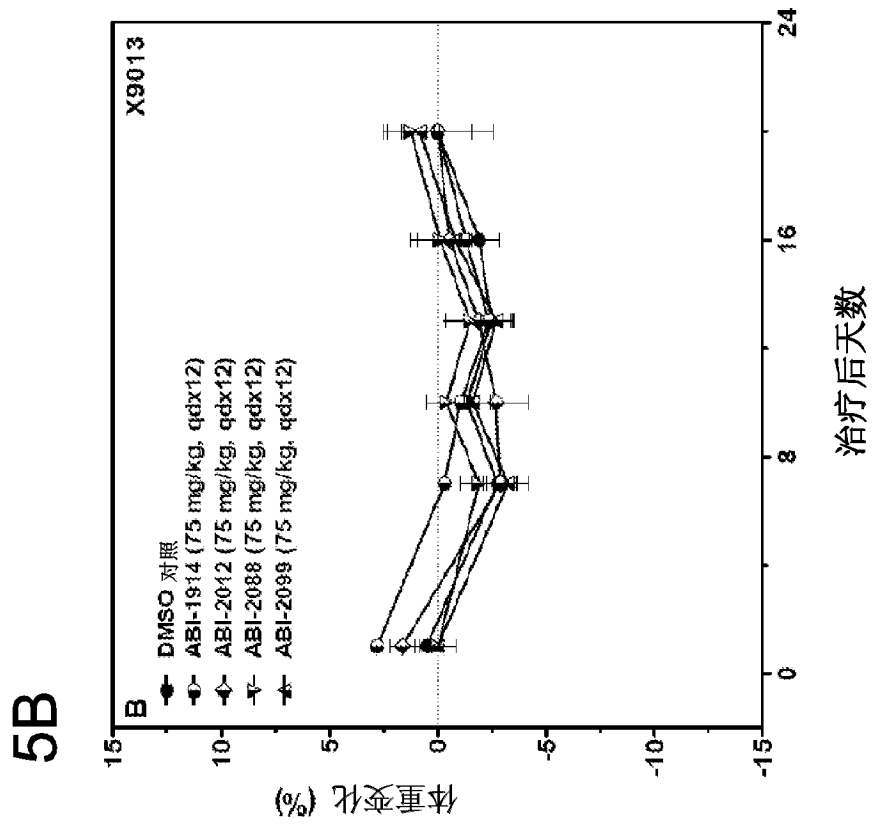


图 4



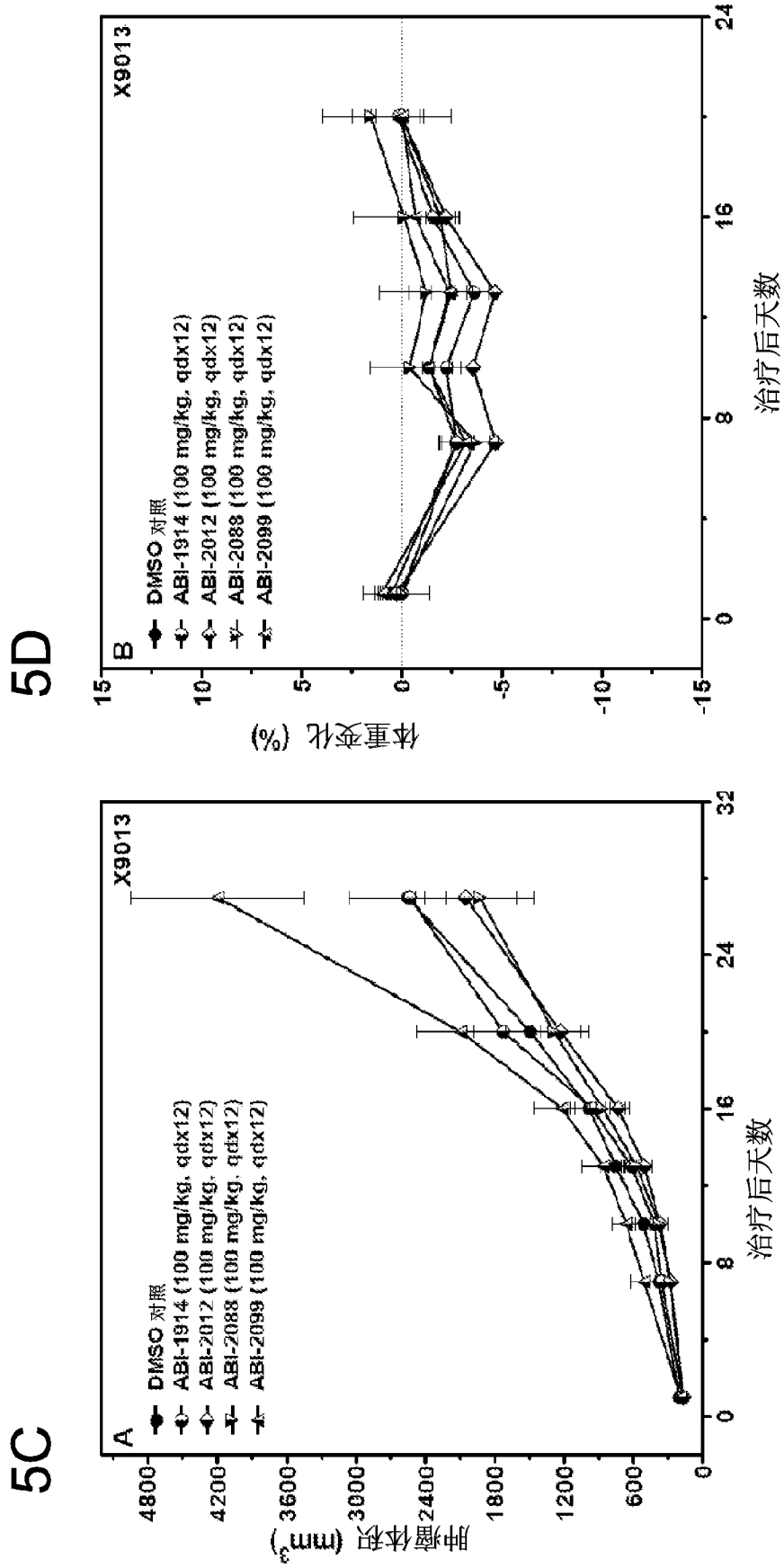


图 5

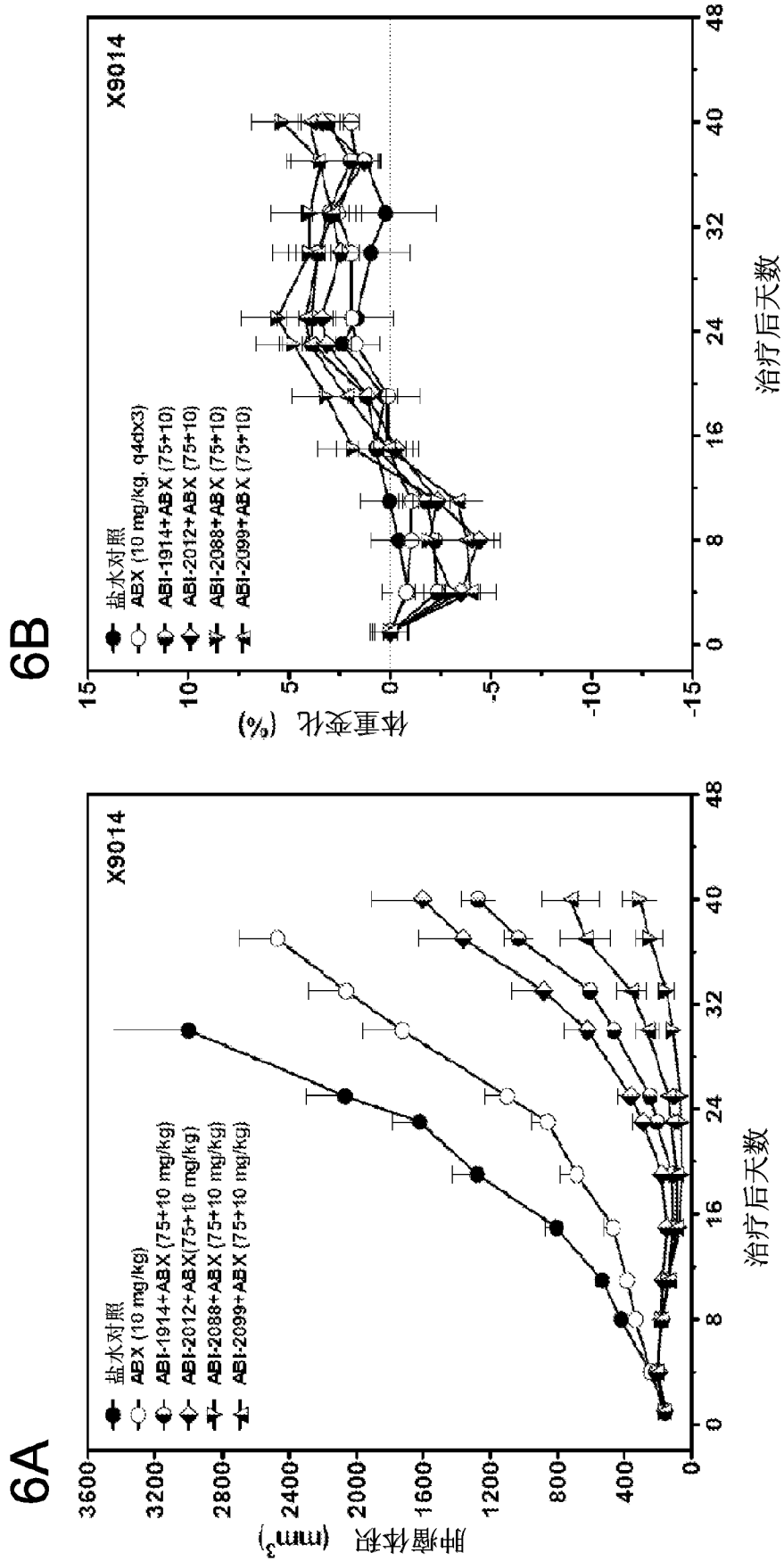


图 6