

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 38/09
A61P 35/00
//(A61K38/09,31 : 565)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01818938.5

[43] 公开日 2004 年 5 月 19 日

[11] 公开号 CN 1498112A

[22] 申请日 2001.11.6 [21] 申请号 01818938.5
[30] 优先权
[32] 2000.11.16 [33] US [31] 09/714,605
[86] 国际申请 PCT/US2001/043847 2001.11.6
[87] 国际公布 WO02/39995 英 2002.5.23
[85] 进入国家阶段日期 2003.5.15
[71] 申请人 法玛西雅厄普约翰公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 迪内希·普兰德尔

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司
代理人 杨淑媛 楼仙英

权利要求书 4 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 雌激素依赖性疾病的联合治疗
[57] 摘要

本发明涉及易感哺乳动物的雌激素依赖性癌症的联合治疗，其中所述哺乳动物包括人类，所述联合治疗包括分别抑制睾丸或卵巢的激素产生和给所述哺乳动物使用至少一种芳香化酶抑制剂的步骤。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种性类固醇依赖性癌症的治疗方法，该方法适用于需要进行该类治疗的哺乳动物，该方法包括以能达到有益治疗效果的用药量给所述哺乳动物同时、分别或顺序地使用一种芳香化酶抑制剂和一种 LHRH 激动剂或拮抗剂，并且其中，当该癌症是乳腺癌时，并且 a) 该 LHRH 激动剂是曲普瑞林时，该芳香化酶抑制剂不是福美司坦，b) 该激动剂是戈舍瑞林时，该芳香化酶抑制剂不是伏罗唑或福美司坦，或 c) 该 LHRH 激动剂是亮丙瑞林时，该芳香酶抑制剂不是法萘唑。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其中性类固醇依赖性癌症选自睾丸癌，前列腺癌，卵巢癌，胰腺癌，子宫癌，体腔上皮癌，生殖细胞卵巢癌，输卵管卵巢癌，乳腺癌和肺癌。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其中雌激素依赖性癌症是绝经期前妇女的乳腺癌。
4. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述的哺乳动物是人。
5. 如权利要求 1 所述的方法，其中芳香化酶抑制剂选自依西美坦、福美斯坦、法萘唑、来曲唑、伏罗唑、anastrozole 以及其中两种或多种的混合物。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其中芳香化酶抑制剂是依西美坦。
7. 如权利要求 5 所述的方法，其中，当口服给药时，芳香化酶抑制剂的用量为依西美坦约 5 至约 600 mg，法萘唑约 0.5 至约 10 mg、来曲唑约 0.5 至约 10 mg，anastrozole 约 0.5 至约 10 mg。
8. 如权利要求 5 所述的方法，其中当非肠道给药时，芳香化酶抑制剂的用量为依西美坦约 5 至约 500 mg 和福美司坦约 250 至约 500 mg。
9. 如权利要求 1 所述的方法，其中，LHRH 激动剂选自亮丙瑞林、地洛瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、戈舍瑞林、avorelin、组氨瑞林、化合物 PTL 03001(5-氧代-L-丙基-L-组氨酰基-L-色氨酰基-L-丝氨酰基-L-酪氨酰基-D-色氨酰基-L-亮氨酰基-L-精氨酰基-N-乙基-L-脯氨酰胺、化合物 AN 207(6-[N6-[5-[2-[1, 2, 3, 4, 6, 11-六氢-2, 5, 12-三羟基-7-甲氧基-6, 11-二氧代-4-[[2, 3, 6-三脱氧-3-(2, 3-二氢-1H-吡咯-1-基)] α -L-来苏糖-己糖吡喃糖基]氧]-2-并四苯基]-1, 5-二氧代戊

基]-D-赖氨酸]-, (2S-顺式)-]、化合物 AN 238 L-苏氨酸酰胺, N-[5-[2-[(2S, 4S)-1, 2, 3, 4, 6, 11-六氢-2, 5, 12-三羟基-7-甲氧基-6, 11-二氧化-4-[[2, 3, 6-三脱氧-3-(2, 3-二氢-1H-吡咯-1-基) α -L-来苏糖-己糖吡喃糖基]氧]-2-并四苯基]-2-氧代乙氧基]-1, 5-二氧化戊基]-D-苯丙氨酸基-L-半胱氨酸基-L-酪氨酸基-D-色氨酸基-L-赖氨酸基-L-缬氨酸基-L-半胱氨酸基-, 环(2 7)-二硫化物和化合物 SPD 424 (LHRH-水凝胶植入物)以及它们可药用的盐。

10. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 LHRH 激动剂选自曲普瑞林、戈舍瑞林及它们可药用的盐。

11. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, LHRH 激动剂是曲普瑞林或其可药用的盐。

12. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, LHRH 激动剂是双羟萘酸曲普瑞林。

13. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, LHRH 激动剂双羟萘酸曲普瑞林是储库制剂的形式, 剂量为约 3 至约 20 mg。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 其中, LHRH 激动剂双羟萘酸曲普瑞林是 3.75 mg 的 1 个月的储库制剂。

15. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, LHRH 拮抗剂选自西曲瑞利克斯、abarelix、雷莫瑞克、teverelix、加尼瑞克、化合物 A 75998(乙酰基-D-(2-萘基)丙氨酸基-D-(4-氯苯基)丙氨酸基-D-(3-吡啶基)丙氨酸基-丝氨酸基-(N-甲基)酪氨酸基-N6-(烟酰胺基)-D-赖氨酸基-亮氨酸基-N6-(异丙基)赖氨酸基-丙基-D-丙氨酸酰胺)和化合物 A 84861(四氢呋喃-2-(S)-基-羰基-甘氨酸基-D-(2-萘基)丙氨酸基-D-(4-氯)苯丙氨酸基-D-(3-吡啶基)-丙氨酸基-L-(N-甲基)酪氨酸基-D-[N6-(3-吡啶基羰基)]赖氨酸基-L-亮氨酸基-L-(N6-异丙基)赖氨酸基-L-丙基-D-丙氨酸酰胺)、GnRH 免疫原、化合物 T 98475(异丙基 3-(N-苄基-N-甲氨基甲基)-7-(2, 6-二氟苄基)-4, 7-二氢-2-(4-异丁酰氨基苯基)-4-氧代噻吩并[2, 3-*b* 吡啶-5-羧化物盐酸盐]和化合物 MI 1544(乙酰基-D-色氨酸基-D-环丙基-丙氨酸基-D-色氨酸基-L-丝氨酸基-L-酪氨酸基-D-赖氨酸基-L-亮氨酸基-L-精氨酸基-L-丙基-D-丙氨酸酰胺), 及它们可药用的盐。

16. 一种性类固醇依赖性癌症的治疗方法, 该方法适用于需要进行该类治疗的绝经期前妇女, 其中所述性类固醇依赖性癌症选自卵巢癌和乳腺癌, 该方法包括以能达到有益治疗效果的用药量给所述妇女使用依西美坦和曲普瑞林或它们可药用的盐。
- 5 17. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 该方法能够同时提供抑制女性患者卵巢的激素产生作用和芳香化酶的抑制/灭活作用, 从而达到有益的治疗效果。
18. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 雌激素依赖性癌症是乳腺癌。
19. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 曲普瑞林是曲普瑞林双羟萘
10 酸盐的形式。
20. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 双羟萘酸曲普瑞林是一种储库制剂形式。
21. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 双羟萘酸曲普瑞林是 3.75 mg 的 1 个月的储库制剂形式。
- 15 22. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 依西美坦口服给药量为约 5 至 600 mg/天。
23. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 依西美坦口服给药量为约 10 至 500 mg/天。
24. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 依西美坦口服给药量为约 25
20 mg/天。
25. 如权利要求 16 所述的方法, 其中, 依西美坦非肠道给药量为约 50 至 500 mg/天。
26. 芳香化酶抑制剂在制备治疗哺乳动物性类固醇依赖性癌症的药物中的应用, 其中所述哺乳动物正在接受同时、分别或顺序地给予 LHRH
25 激动剂或拮抗剂的治疗, 并且其中, 当该癌症是乳腺癌时, 并且 a) 该 LHRH 激动剂是曲普瑞林时, 该芳香化酶抑制剂不是福美司坦, b) 该激动剂是戈舍瑞林时, 该芳香化酶抑制剂不是伏罗唑或福美司坦, 或 c) 该 LHRH 激动剂是亮丙瑞林时, 该芳香酶抑制剂不是法萘唑。
27. 如权利要求 26 所述的应用, 其中, 所述哺乳动物是人。
- 30 28. 如权利要求 26 所述的应用, 其中, 芳香化酶抑制剂是依西美坦,

LHRH 激动剂是曲普瑞林，性类固醇依赖性癌症是卵巢癌和乳腺癌。

29. 包含一种芳香化酶抑制剂和一种 LHRH 激动剂或拮抗剂为联合制剂的产品，该联合制剂在治疗性类固醇依赖性癌症时，可以同时、分别或顺序的使用，并且其中，当该癌症是乳腺癌时，并且 a) 该 LHRH 激动剂是曲普瑞林时，该芳香化酶抑制剂不是福美司坦，b) 该激动剂是戈舍瑞林时，该芳香化酶抑制剂不是伏罗唑或福美司坦，或 c) 该 LHRH 激动剂是亮丙瑞林时，该芳香化酶抑制剂不是法萘唑。
- 5

雌激素依赖性疾病的联合治疗

5 技术领域

本发明涉及易感哺乳动物的雌激素依赖性癌症的联合治疗，其中所述哺乳动物包括人类，所述联合治疗包括分别抑制睾丸或卵巢的激素产生和给所述哺乳动物使用至少一种芳香化酶抑制剂的步骤。

10 背景技术

各研究人员已进行了激素依赖性乳腺癌和子宫内膜癌方面的研究。一种已知的绝经前妇女的内分泌治疗方式是卵巢切除术，最常见的是通过手术或辐射来进行的，这两种方法得到的是不可逆的阉割。利用黄体生成素释放激素激动剂（“LHRH 激动剂”）得到了一种可逆的卵巢切除术治疗方式，它是通过抑制脑垂体腺的促黄体生成素（“LH”）分泌，可将血清雌激素降低至阉割的水平上（Nicholson 等人，Brit. J. Cancer 39, 268-273, 1979）。

一些研究表明用 LHRH 激动剂对绝经前乳腺癌患者进行治疗所诱发的反应与用其它形式的阉割治疗所获得的反应相当（Klijn 等人，J. Steroid Biochem. 20, 1381, 1984; Manni 等人，Endocr. Rev. 7: 89-94; 1986）。

专利号为 4,775,660 的美国专利涉及女性乳腺癌的联合治疗，其中所述联合治疗包括在通过化学或手术方法阻断其卵巢的激素产生后，给该患者使用抗雄激素物质和抗雌激素物质。

25 专利号为 4,775,661 的美国专利涉及女性乳腺癌的联合治疗，其中所述联合治疗包括在通过化学或手术方法阻断其卵巢的激素产生后，给该女性使用一种抗雄激素物质和选择性使用一种性类固醇生物合成抑制剂。

30 专利号为 4,760,053 的美国专利描述了对所选择的性类固醇依赖性癌症的治疗，该治疗联合使用一种 LHRH 激动剂和/或一种抗雄激素物质

和/或一种抗雌激素物质和/或至少一种性类固醇生物合成抑制剂。

专利号为 4,472,382 的美国专利公开了可以用各种 LH-RH 激动剂来治疗前列腺癌、良性的前列腺肥大和激素依赖性的乳房肿瘤，并且还公开了可以用各种 LHRH 激动剂和抗雄激素物质来治疗前列腺癌和良性肥大。

专利号为 5,550,107 的美国专利涉及用联合治疗对女性乳腺癌和子宫内膜癌的治疗，其中所述的联合治疗包括在阻断其卵巢的激素产生后，给该患者使用一种抗雌激素药物、至少一种选自如雄激素和孕激素的化合物、至少一种性类固醇生物合成抑制剂和一种催乳素分泌抑制剂。

10 C. W. Taylor 的“戈舍瑞林 (goserelin) 用于治疗卵巢切除后激素受体阳性的绝经期前乳腺癌患者的多中心临床试验”(J. Clin. Onc. 1998(16): 994-999), H. A. Harvey 等人的“LH-RH 类似物用于治疗人类乳腺癌”, LHRH 及其类似物——一种新型的避孕药和治疗制剂 (B. H. Vickery 和 J. J. Nestor, J., 和 E. S. E. Hafez, eds) Lancaster, MTP Press, (1984) 以及 J. G. M. Klijn 等人的“黄体生成素释放激素类似物 (布舍瑞林, Buserelin) 用于绝经期前患有转移性乳腺癌的治疗” Lancet 1, 1213-1216 (1982) 中都报道了用三种 LHRH 激动剂——戈舍瑞林 (goserelin)、布舍瑞林 (Buserelin) 和醋酸亮丙瑞林 (leuprolide) 对绝经期前患有乳腺癌的妇女进行治疗后出现的一些临床改善。

20 Stein R. C. 等人在 British Journal of Cancer: 62, 679-683 (1990) 中描述了 4-羟雄甾烯二酮 (福美斯坦 formestane) 单独地和与戈舍瑞林 (goserelin) 合用时对绝经期前患有乳腺癌的妇女的临床作用对其内分泌的影响。Celio L. 等人在 European Journal of Cancer: S 155, 691 (1997 年 9 月 17 日) 和 Anticancer Research: 19, 2261-268 (1999) 中描述了曲普瑞林 (triptorelin) 和 4-羟雄甾烯二酮在治疗绝经期前的乳腺癌妇女患者中的研究。Dowsett M. 等人在 Breast Cancer Research and Treatment: 56, 2435 (1999) 中描述了用伏罗唑 (vorozole) 和戈舍瑞林 (goserelin) 对绝经期前乳腺癌的女性患者所进行的联合治疗。

25 Tsuchiya N. 等人在 International Journal of Clinical Oncology: (200) 5: 183-187 中描述了法萘唑 (fadrazole) 和醋酸亮丙瑞

林(leuprorelin acetate)对人乳腺癌细胞系中细胞增殖的作用。

本发明的目的在于提供一种治疗哺乳动物雌激素依赖性癌症，特别是性类固醇依赖性癌症的方法，所述方法没有手术的侵入。

5 发明内容详述

本发明提供了一种性类固醇依赖性癌症的治疗方法，该方法适用于需要进行该类治疗的哺乳动物，其中所述哺乳动物包括人类，该方法包括以能达到有益治疗效果的用药量和接近的时间给所述哺乳动物同时、
10 分别或顺序地使用一种芳香化酶抑制剂和一种 LHRH 激动剂或拮抗剂，并且其中，当该癌症是乳腺癌时，并且 a) 该 LHRH 激动剂是曲普瑞林 (triptorelin) 时，该芳香化酶抑制剂不是福美司坦 (formestane)，b) 该激动剂是戈舍瑞林 (goserelin) 时，该芳香化酶抑制剂不是伏罗唑 (vorozole) 或福美司坦 (formestane)，或 c) 该 LHRH 激动剂是亮丙瑞林 (leuprorelin) 时，该芳香化酶抑制剂不是法萘唑 (fadrazole)。

15 这种人优选为绝经期前的妇女。

本发明还提供了芳香化酶抑制剂在制备治疗包括人在内的哺乳动物的性类固醇依赖性癌症的药物中的应用，其中所述哺乳动物正在同时、
分别或顺序地接受一种 LHRH 激动剂或拮抗剂的治疗，并且其中，当该癌症是乳腺癌时，并且 a) 该 LHRH 激动剂是曲普瑞林 (triptorelin) 时，
20 该芳香化酶抑制剂不是福美司坦 (formestane)，b) 该激动剂是戈舍瑞林 (goserelin) 时，该芳香化酶抑制剂不是伏罗唑 (vorozole) 或福美司坦 (formestane)，或 c) 该 LHRH 激动剂是亮丙瑞林 (leuprorelin) 时，该芳香酶抑制剂不是法萘唑 (fadrazole)。

本发明还提供了一种包含一种芳香化酶抑制剂和一种 LHRH 激动剂或
25 拮抗剂为联合制剂的产品，该联合制剂在治疗性类固醇依赖性癌症时，可以同时、分别或顺序的使用，并且其中，当该癌症是乳腺癌时，并且 a) 该 LHRH 激动剂是曲普瑞林 (triptorelin) 时，该芳香化酶抑制剂不是福美司坦 (formestane)，b) 该激动剂是戈舍瑞林 (goserelin) 时，该芳香化酶抑制剂不是伏罗唑 (vorozole) 或福美司坦 (formestane)，或 c) 该 LHRH 激动剂是亮丙瑞林 (leuprorelin) 时，该芳香酶抑制剂不是法萘
30 唑 (fadrazole)。

唑 (fadrazole)。

可以用本发明所提供的联合治疗法进行治疗的雌激素依赖性癌症是现有技术中被称为“性类固醇依赖性癌症”的癌症。该类癌症的实例有睾丸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、子宫癌、体腔上皮癌、生殖细胞
5 卵巢癌、输卵管卵巢癌、乳腺癌和肺癌。

在本发明的一个实施方案中，该类癌症是前列腺癌、卵巢癌和乳腺癌，特别是绝经期前妇女的乳腺癌。

本发明的芳香化酶抑制剂的实例有依西美坦 (exemestane)、福美司坦 (formestane)、法萆唑 (fadrozole)、来曲唑 (letrozole)、伏罗唑
10 (zorozole) 和 anastrozole, 优选的是依西美坦 (exemestane)、anastrozole 和来曲唑 (letrozole), 特别优选的是依西美坦 (exemestane)。

“芳香化酶抑制剂”指的是包括单一的芳香化酶抑制剂或两种或多种，优选两种，如上定义的芳香化酶抑制剂的混合物。优选为单一的芳
15 香化酶抑制剂，或该混合物中的组分之一是依西美坦 (exemestane)。

本发明的 LHRH 激动剂的实例是，诸如亮丙瑞林 (leuprorelin)、地洛瑞林 (deslorelin)、曲普瑞林 (triptorelin)、布舍瑞林 (buserelin)、那法瑞林 (nafarelin)、戈舍瑞林 (goserelin)、avorelin、组氨瑞林 (histerelin)、化合物 PTL 03001 (5-氧代-L-丙基-L-组氨酰基-L-色
20 氨酰基-L-丝氨酰基-L-酪氨酰基-D-色氨酰基-L-亮氨酰基-L-精氨酰基-N-乙基-L-脯氨酰胺 (Peptech)、化合物 AN207 (6-[N6-[5-[2-[1, 2, 3, 4, 6, 11-六氢-2, 5, 12-三羟基-7-甲氧基-6, 11-二
氧代-4-[[2, 3, 6-三脱氧-3-(2, 3-二氢-1H-吡咯-1-基) α-L-来苏糖-己糖吡喃糖基]氧]-2-并四苯基]-1, 5-二氧代戊基]-D-赖氨酸]-, (2S-顺
25 式)-](ASTA Medica Inc.)、化合物 AN 238 L-苏氨酰胺, N-[5-[2-[(2S, 4S)-1, 2, 3, 4, 6, 11-六氢-2, 5, 12-三羟基-7-甲氧基-6, 11-二氧代-4-[[2, 3, 6-三脱氧-3-(2, 3-二氢-1H-吡咯-1-基) α-L-来
苏糖-己糖吡喃糖基]氧]-2-并四苯基]-2-氧代乙氧基]-1, 5-二氧代戊基]-D-苯丙氨酰基-L-半胱氨酰基-L-酪氨酰基-D-色氨酰基-L-赖氨酰基
30 -L-缬氨酰基-L-半胱氨酰基-, 环(2 7)-二硫化物 (ASTA Medica Inc.) 和

化合物 SPD 424 (LHRH-水凝胶植入物) (Shire Pharmaceuticals Group), 或它们可药用的盐。

在本发明的一个实施方案中, LHRH 激动剂是曲普瑞林(triptorelin) 和戈舍瑞林(goserelin), 或它们可药用的盐, 特别是曲普瑞林
5 (triptorelin) 或其可药用的盐。

本发明 LHRH 拮抗剂的实例是, 诸如西曲瑞利克斯(cetrorelix)、 abarelix、雷莫瑞克(ramorelix)、teverelix、加尼瑞克(ganirelix)、 化合物 A 75998(乙酰基-D-(2-萘基)丙氨酰基-D-(4-氯苯基)丙氨酰基
10 -D-(3-吡啶基)丙氨酰基-丝氨酰基-(N-甲基)酪氨酰基-N6-(烟酰基)-D- 赖氨酰基-亮氨酰基-N6-(异丙基)赖氨酰基-丙基-D-丙氨酰胺)和 A 84861(四氢呋喃-2-(S)-基-羰基-甘氨酰基-D-(2-萘基)丙氨酰基-D-(4- 氯)苯丙氨酰基-D-(3-吡啶基)-丙氨酰基-L-(N-甲基)酪氨酰基
15 -D-[N6-(3-吡啶基羰基)]赖氨酰基-L-亮氨酰基-L-(N6-异丙基)赖氨酰基-L-丙基-D-丙氨酰胺)(Abbot Labs.)、GnRH 免疫原(Aphton Co.)、化 合物 T 98475(异丙基 3-(N-苄基-N-甲氨基甲基)-7-(2,6-二氟苄基)-4,7-二氢-2-(4-异丁酰氨基苯基)-4-氧代噻吩并[2,3-*b* 吡啶-5-羧
20 化物盐酸盐)(Takeda)和化合物 MI 1544(乙酰基-D-色氨酰基-D-环丙基- 丙氨酰基-D-色氨酰基-L-丝氨酰基-L-酪氨酰基-D-赖氨酰基-L-亮氨酰基 -L-精氨酰基-L-丙基-D-丙氨酰胺), 或它们可药用的盐。典型的 LHRH 拮 抗剂是 abarelix 或其可药用的盐。

本发明的发明人还发现将有效治疗量的芳香化酶抑制剂和有效治疗 量的 LHRH 激动剂或拮抗剂进行联合给药, 对上述性类固醇依赖性疾病进 行治疗, 可以产生优于仅仅给予有效治疗量的单独的 LHRH 激动剂或拮抗 剂所取得的治疗效果。

25 更重要的是, 他们发现毒性作用并不伴随着这种新获得的治疗效果 而产生, 毒性作用而是由单独使用有效治疗量的芳香化酶抑制剂或者 LHRH 激动剂或拮抗剂所造成的。

正如这里所用, “治疗”的涵义尤其是指“控制肿瘤的生长”, 即 减缓、中断、阻止、停止或逆转肿瘤的形成, 而并不一定要表现出肿瘤
30 的完全消失。

因此，除减缓、中断、阻止、停止或逆转肿瘤的形成之外，“有益的治疗效果”还指患有癌症的个体的估计寿命将会增加、该疾病的一种或多种症状被减少和/或生命的质量被提高。

5 给药方法

在对患者实施本发明的治疗方法时，该芳香化酶抑制剂和 LHRH 激动剂或拮抗剂可以以使得可被生物利用的化合物达到有效治疗量的任何形式或方式进行给药，包括口服和非肠道途径的给药。

这里所用的“被给药”或“给药”指的是在医学上可接受的将药物给予患者的任何可接受的方式，包括非肠道给药和口服给药。

“非肠道”指的是静脉内给药、皮下给药、真皮内给药或肌内给药。

口服给药包括将该联合制剂组分中的一种或全部以适宜口服的形式进行给药，其中所述适宜口服的形式有，诸如片剂、胶囊、混悬液、溶液、乳液、粉剂、糖浆等等。

15 本发明实际优选的方法和联合制剂的给药次序可根据所用芳香化酶抑制剂的特定药物制剂、所用 LHRH 激动剂或拮抗剂的特定药物制剂、所被治疗的特定的性类固醇依赖性癌症以及被治疗的特定患者及其它因素而进行变化。

“接近的时间”指的是在本发明主题的联合治疗方法中，该芳香化酶抑制剂可以与 LHRH 激动剂或拮抗剂同时进行给药或以任何一种次序顺序地进行给药。总之，所用的给药方法能够同时提供抑制哺乳动物的睾丸或卵巢的激素产生的作用和抑制芳香化酶的作用，从而达到有益的治疗效果。

25 剂量

联合制剂给药的剂量范围可以根据患者的年龄及其所患疾病的情况和程度而进行变化，并且可以由本领域技术人员来决定。

因此，剂量方案必须适应患者的情况、反应和相关联的治疗的具体条件，这也是所有治疗中的惯用做法，而且所制定的剂量方案能够根据情况的变化的和/或根据其它的临床情况来进行调整。

芳香化酶抑制剂抑制肿瘤的有效剂量的范围是每次剂量为约 0.5 至约 500 mg，每天用药 1-2 次。

例如，法萆唑(fadrozole)可以以约 0.5 至约 10 mg，特别是以约 1 至约 2 mg 的剂量口服给药。例如，来曲唑(letrozole)可以以约 0.5 至约 10 mg，特别是约 1 至约 2.5 mg 的剂量口服给药。例如，福美司坦(formestane)可以以约 250 mg 至约 500 mg，特别是约 250 至约 300 mg 的剂量进行非肠道给药。例如，Anastrozole 可以以约 0.5 至约 10 mg，特别是以约 1 至约 2 mg 的剂量口服给药。例如依西美坦(exemestane)可以每天以约 5 mg 至约 600 mg，特别是约 10 至约 50，更特别地是以约 10 至约 25 mg 的剂量口服给药，或者以每次注射约 50 至约 500 mg 的剂量进行非肠道给药。

LHRH 激动剂或拮抗剂的有效用量是用该类化合物进行治疗时的常用剂量。戈舍瑞林(goserelin) 可以采用的给药方式是将缓慢释放戈舍瑞林(goserelin)的醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)进行皮下给药，剂量为约 3 至约 12 mg。例如曲普瑞林(triptorelin)可采用的给药方式是以双羟萘酸曲普瑞林(triptorelin pamaote)的储库制剂形式通过肌肉内给药，剂量为约 3 至约 20 mg，用该方法进行给药时，每次给药有约 1、2、3 或 4 个月的间隔。特别地，双羟萘酸曲普瑞林(triptorelin pamaote)可以如 US 5, 225, 205 和 US 5, 776, 885 中所描述的，以微粒的形式进行肌肉内给药，更特别地以 3.75 mg 的 1 个月储库制剂进行肌肉内给药。例如，abarelix 可以以每两个星期或每个月缓慢释放 abarelix 10 至 200 mg 的剂量单独肌肉内给药。

本发明提供了一种需要进行该类治疗的绝经期前妇女的类固醇依赖性癌症的治疗方法，其中所述性类固醇依赖性癌症选自卵巢癌和乳腺癌，该方法包括以能达到有益治疗效果的用药量和接近的时间，实质上地同时给所述妇女使用依西美坦(exemestane)和曲普瑞林(triptorelin)或它们可药用的盐。

“实质上地同时”指的是依西美坦(exemestane)和曲普瑞林(triptorelin)所采用的给药方式能够同时提供抑制患者卵巢的激素产生作用和抑制芳香化酶的作用，从而达到有益治疗效果。

作为本发明的另一个实施方案，本发明还提供了依西美坦（exemestane）在制备治疗绝经期前妇女的性类固醇依赖性癌症的药物中的应用，其中所述性类固醇依赖性癌症选自卵巢癌和乳腺癌，其中所述妇女正在接受实质上地同时给予曲普瑞林（triptorelin）或其可药用的盐的治疗。在本发明的一个实施方案中被治疗的是乳腺癌。

在本发明的一个实施方案中，依西美坦（exemestane）和曲普瑞林（triptorelin）特别是双羟萘酸盐的形式，正如所描述的，以实质上地同时方式进行给药，从而达到有益的治疗效果。

特别地，双羟萘酸曲普瑞林（triptorelin pamoate）可以以缓释制剂的形式被给药，以这种形式给药时，每次给药有约1至4个月的间隔，例如以如US 5,225,205和US 5,776,885中所描述的3.75 mg的1月储库制剂的形式进行给药。依西美坦（exemestane）可以以每次注射约50至约500 mg的剂量进行非肠道给药，或以每天约10至约25 mg的剂量口服给药。

如上所述，本发明还提供了包含用于上述所选择的性类固醇依赖性癌症的联合治疗的药物组合物的试剂盒或单独包装。该试剂盒或单独包装还包含使用本发明的药物组合物的使用说明。

作为一个实施例，本发明的试剂盒可供依西美坦（exemestane）口服剂25 mg或50-500 mg的非肠道组合物和曲普瑞林（triptorelin）1个月的储库制剂3.75 mg。

可以如US 5,225,205和US 5,776,885所述的方法制备用于肌内给药的包含双羟萘酸曲普瑞林（triptorelin pamoate）的药物组合物的储库制剂。

再例如，可以根据US 4,808,616来制备包含依西美坦（exemestane）的药物组合物。

在本公开物中所列举的所有参考文献在这里都被引入作为参考。