

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003-1349

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61 K 31/565

A 61 P 35/04

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/714605**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:

(Věstník č: 5/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/US2001/043847**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/039995**

(71) Přihlašovatel:

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Peapack, NJ,
US

(72) Původce:

Purandare Dinesh, Branchburg, NJ, US

(74) Zástupce:

Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní třída 32, Praha
1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kombinační léčba nemocí závislých na
estrogenech**

(57) Anotace:

Kombinační léčba pro léčení karcinomu závislého na
estrogenech u vnímavých savců, včetně člověka, obsahující
kroky inhibice produkce hormonů varlete nebo vaječníků a
podávání alespoň jednoho inhibitoru aromatázy.

CZ 2003 - 1349 A3

KOMBINAČNÍ LÉČBA NEMOCÍ ZÁVISLÝCH NA ESTROGENECH

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká kombinační léčby karcinomů závislých na estrogenech u vnímavých savců, včetně člověka, zahrnující kroky, kdy se inhibuje produkce hormonů varlete nebo vaječníků a savci se podává alespoň jeden inhibitor aromatázy.

Dosavadní stav techniky

Karcinomy prsu a endometria (děložní sliznice) závislé na hormonech byly již mnohokrát zkoumány. Známou formou endokrinní terapie u premenopauzálních žen je ooforektomie, nejčastěji prováděná chirurgickým výkonem nebo pomocí ozáření, přičemž oba dva postupy vedou k ireverzibilní kastraci. Reverzibilní formy ooforektomie bylo dosaženo použitím agonisty hormonu uvolňujícího luteinizační hormon ("LHRH agonisté"), kdy, následně po inhibici sekrece luteinizačního hormonu ("LH") hypofýzou, poklesla sérová hladina estrogenů na hladinu kastrovaných jedinců (Nicholson et al., Brit. J. Cancer 39, 268-273, 1979).

Několik studií ukazuje, že léčba premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu podáváním LHRH agonistů indukovala reakce srovnatelné s těmi, které byly dosaženy jinými formami kastrace (Klijn et al., J. Steroid Biochem. 20, 1381, 1984, Manni et al., Endocr. Rev. 7: 89-94, 1986).

Patent Spojených Států č. 4 775 660 se týká léčení karcinom prsu u žen použitím kombinační léčby zahrnující

podávání antiandrogenu a antiestrogenu ženě po té, co produkce hormonů jejích vaječníků byla zablokována chemickým prostředkem nebo chirurgickým zásahem.

Patent Spojených Států č. 4 775 661 se týká léčení karcinom prsu u žen použitím terapie, která zahrnuje podávání ženě po té, co produkce hormonů jejích vaječníků byla zablokována chemickým prostředkem nebo chirurgickým zásahem, antiandrogenu a volitelně inhibitoru biosyntézy pohlavních steroidů.

Patent Spojených Států č. 4 760 053 popisuje léčení některých vybraných karcinomů závislých na pohlavních steroidech, kdy se kombinuje LHRH agonista a/nebo antiandrogen a/nebo antiestrogen a/nebo alespoň jeden inhibitor biosyntézy pohlavních steroidů.

Patent Spojených Států č. 4 472 382 popisuje, že adenokarcinom prostaty, benigní hypertrofie prostaty a nádory prsu závislé na hormonech mohou být léčeny různými LH-RH agonisty, a že adenokarcinom prostaty a benigní hypertrofie prostaty mohou být léčeny použitím různých LHRH agonistů a antiandrogenu.

Patent Spojených Států č. 5 550 107 se týká léčení karcinomu prsu a endometria použitím terapie zahrnující podávání ženě, po té, co u ní byla produkce hormonů vaječníků blokována antiestrogenem a alespoň jednou sloučeninou, vybranou např. z androgenu a progestinu, alespoň jednoho inhibitoru biosyntézy pohlavních steroidů a jednoho inhibitoru sekrece prolaktinu.

Určité klinické zlepšení u premenopauzálních žen s karcinomem prsu bylo publikováno při použití tří LHRH agonistů, goserelinu, buserelinu a leuprolidu: C. W. Taylor "Multicenter randomized clinical trial of goserelin vs.

surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor positive breast cancer" (J. Clin. Onc. 1998 (16): 994-999), H. A. Harvey et al. "LH-RH analogs in the treatment of human breast cancer", LHRH and its Analogs-A new Class of Contraceptive and Therapeutic Agents (B. H. Vickery a J. J. Nestor, J., a E. S. E. Hafez, eds) Lancaster, MTP Press, 1984 a J. G. M. Klijn et al. "Treatment with luteinizing hormone-relating hormone analogue (Buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer", Lancet 1, 1213-1216, 1982.

Stein R. C. et al., British Journal of Cancer: 62, 679-683, 1990, popisují klinické a endokrinní účinky 4-hydroxy-androstenedionu (fornnestan) samotného a v kombinaci s goserelinem u premenopauzálních žen s karcinomem prsu. Celio L. et al.. European Journal of Cancer: S 155, 691 (17. září 1997) a v Anticancer Research: 19, 2261-268, 1999, popsali výzkum působením triptorelinu a 4-hydroxyandrostenedionu u premenopauzálních žen s karcinomem prsu. Dowsett M. et al., Breast Cancer Research and Treatment: 56, 2435, 1999, popisují kombinační léčbu karcinomu prsu u premenopauzálních žen podáváním vorozolu a goserelinu.

Tsuchiya N. et al., International Journal of Clinical Oncology: (200) 5: 183-187, popisovat účinky fadrazolu a acetátu leuprörelinu na buněčnou proliferaci buněčné linie humánního karcinom prsu.

Cílem předkládaného vynálezu je tedy poskytnout způsob léčení karcinomů závislých na estrogenech savců, konkrétně karcinomů závislých na pohlavních steroidech, přičemž tento způsob není tak invazivní jako chirurgický výkon.

Podstata vynálezu

Vynález se týká léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech savce, který potřebuje tuto léčbu, včetně člověka, kteréhožto léčení zahrnuje podávání, a to současné, oddělené nebo následné, inhibitoru aromatázy a LHRH agonisty nebo antagonisty, v takovém množství a časově blízkém rozmezí, že jsou dostatečné k dosažení terapeuticky prospěšného účinku, přičemž když karcinom je karcinom prsu a a) LHRH agonista je triptorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než formestan, b) LHRH agonista je goserelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než vorozol nebo formestan, nebo c) LHRH agonista je leuprorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než fadrozol.

Výhodně je člověkem léčeným podle vynálezu premenopauzální žena.

Předkládaný vynález se také týká použití inhibitoru aromatázy pro výrobu léku pro léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech u savce, včetně člověka, podstupujícího současnou, oddělenou nebo následnou léčbu s LHRH agonistou, přičemž když karcinom je karcinom prsu a a) LHRH agonista je triptorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než formestan, b) LHRH agonista je goserelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než vorozol nebo formestan, nebo c) LHRH agonista je leuprorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než fadrozol.

Vynález se také týká produktu, který obsahuje inhibitor aromatázy a LHRH agonistu nebo antagonistu, jakožto kombinačního přípravku pro současné, oddělené nebo následné použití při léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech, přičemž když karcinom je karcinom prsu a a) LHRH

agonista je triptorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než formestan, b) LHRH agonista je goserelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než vorozol nebo formestan, nebo c) LHRH agonista je leuprorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný inhibitor než fadrozol.

Karcinom závislé na estrogenech, které mohou být léčeny kombinační terapií podle předkládaného vynálezu, jsou karcinomy známé v oboru jako "karcinomy závislé na pohlavních steroidech". Příklady takového karcinomy zahrnují karcinom varlat, karcinom prostaty, karcinom vaječníků, karcinom pankreatu, karcinom dělohy, karcinom coelomového epitelu, karcinom zárodečných buněk vaječníků, karcinom vejcovodů, karcinom prsu a karcinom plic.

V jednom provedení vynálezu tento karcinom je karcinom prostaty, karcinom vaječníků a karcinom prsu, zejména karcinom prsu u premenopauzálních žen.

Příklady inhibitoru aromatázy podle vynálezu jsou exemestan, formestan, fadrozol, letrozol, vorozol a anastrozol, výhodně exemestan, anastrozol a letrozol, zejména exemestan.

Termín "inhibitor aromatázy" je myšlen tak, že označuje jak jeden inhibitor aromatázy tak i směs dvou nebo více, výhodně dvou, inhibitorů aromatázy, jak byl definován výše. Výhodně jeden inhibitor aromatázy nebo jedna ze složek směsi je exemestan.

Příklady LHRH agonistů podle vynálezu jsou např. leuprorelin, deslorelin, triptorelin, buserelin, nafarelin, goserelin, avorelin, histerelin, sloučenina PTL 03001 (5-oxo-L-propyl-L-histidyl-L-tryptofyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-tryptofyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamid) (Peptech), sloučenina AN 207 (6-[N6-[5-[2-[1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,12-trihydroxy-

7-methoxy-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-trideoxy-3-(2,3-dihydro-1H-pyrol-1-yl) α -L-lyxohexopyranosyl]oxy]-2-naftacenyl]-1,5-dioxopentyl]-D-lysin]-, (2S-cis)-) (ASTA Medica Inc.), sloučenina AN 238 (L-threoninamid, N-[5-[2-[(2S,4S)-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-trideoxy-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl) α -L-lyxohexopyranosyl]oxy]-2-naftacenyl]-2-oxoethoxy]-1,5-dioxopentyl]-D-fenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptofyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl]-, cyklický(2,7)disulfid) (ASTA Medica Inc.) a sloučenina SPD 424 (LHRH-hydrogelový implantát) (Shire Pharmaceuticals Group) nebo jejich farmaceuticky přijatelná soli.

V jednom provedení vynálezu LHRH agonisté jsou triptorelin a goserelin nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, zejména triptorelin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Příklady LHRH antagonistů podle vynálezu jsou např. cetorelix, abarelix, ramorelix, teverelix, ganirelix, sloučenina A 75998 (acetyl-D-(2-naftyl)alanyl-D-(4-chlorofenyl)alanyl-D-(3-pyridyl)alanylseryl-(N-methyl)tyrosyl-N6-(nikotinoyl)-D-lysylleucyl-N6-(isopropyl)lysylpropyl-D-alaninamid) a A 84861 (tetrahydrofuran-2-(S)ylkarbonylglycyl-D-(2-naftyl)alanyl-D-(4-chlor)fenylalanyl-D-(3-pyridyl)alanyl-L-(N-methyl)tyrosyl-D-[N6-(3-pyridylkarbonyl)]lysyl-L-leucyl-L-(N6-isopropyl)lysyl-L-propyl-D-alanylamid) (Abbot Labs.), GnRH imunogen (Aphton Co.), sloučenina T 98475 (hydrochlorid isopropyl-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorobenzyl)-4,7-dihydro-2-(4-isobutyrylamino-fenyl)-4-oxothieno[2,3-bpyridin-5-karboxylátu) (Takeda) a sloučenina MI 1544 (acetyl-D-tryptofyl-D-cyklopropylalanyl-D-tryptofyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-lysyl-L-leucyl-L-arginyl-L-propyl-D-alaninamid) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Příkladem LHRH antagonisty je abarelix nebo jeho farmaceuticky

přijatelná sůl.

Původci předkládaného vynálezu také zjistili, že léčba výše uvedených chorobných stavů závislých na pohlavních steroidech podáváním kombinace terapeuticky účinného množství inhibitoru aromatázy a terapeuticky účinného množství LHRH agonisty nebo antagonisty může vyvolat terapeutický účinek, který je větší než účinek, jaký je dosažitelný podáváním účinné množství samotného LHRH agonisty nebo antagonisty.

Nejdůležitější přitom je zjištění, že tento nově dosažený léčebný účinek není doprovázen toxickými účinky, které jsou jinak způsobeny podáváním buďto terapeuticky účinného množství samotného inhibitoru aromatázy nebo samotného LHRH agonisty nebo antagonisty.

Jak se v tomto textu používá, termín "léčení" znamená zejména „kontrolu růstu“ novotvarů, zejména zpomalení, přerušení, zadržení, zastavení nebo reverzi tvorby novotvaru a nemusí nutně indikovat úplné odstranění novotvaru.

Proto termín "terapeuticky prospěšný účinek", vedle zpomalení, přerušení, zadržení, zastavení nebo reverzi tvorby novotvaru, také prostě znamená, že očekávaná délka života jedince postiženého karcinomem bude zvýšena, že jeden nebo více symptomů onemocnění bude redukováno a/nebo že bude zlepšena kvalita života.

Způsoby podávání

Při léčbě pacienta terapeutickým způsobem podle vynálezu, inhibitor aromatázy a LHRH agonista nebo antagonisty může být podáván v jakékoliv formě nebo způsobem, který umožní, že tyto sloučeniny jsou biologicky dostupné v účinném množství, mj. tedy i perorální a parenterální cestou.

Termín "podáván" nebo "podávání", jak se v tomto textu používá, znamená kterýkoliv přijatelný způsob podávání léku pacientovi, který je lékařsky přijatelný, a zahrnuje parenterální a perorální podávání.

"Parenterální" podávání znamená intravenózní, subkutánní, intradermální nebo intramuskulární podávání.

„Perorální“ podávání zahrnuje podávání jedné nebo obou složek kombinančního přípravku ve vhodné perorální formě jako je například např. tableta, tobolka, suspenze, roztok, emulze, prášek, sirup apod.

Skutečně výhodný způsob a pořadí podávání kombinačních přípravků podle vynálezu se mohou měnit např. podle konkrétní farmaceutické formulace inhibitoru aromatázy, která je použita, konkrétní farmaceutické formulace LHRH agonisty nebo antagonisty, která je použita, konkrétního karcinomu závislého na pohlavních steroidech, který je léčen, a konkrétního léčeného pacienta.

Termín "v blízkém časovém rozmezí" znamená, že při způsobu kombinační léčby pacienta podle vynálezu, inhibitor aromatázy může být podáván současně s LHRH agonistou nebo antagonistou, nebo sloučeniny mohou být podávány postupně, v libovolném pořadí. Avšak sloučeniny jsou podávány tak, že jak inhibice produkce hormonů varlete nebo vaječníků savce tak inhibice enzymu aromatázy nastanou současně, a tím je dosažen terapeuticky prospěšný účinek.

Dávka

Rozsahy dávek pro podávání kombinačního přípravku se mohou měnit s věkem, chorobným stavem a rozsahem onemocnění u pacienta, a mohou být určeny odborníkem.

Dávkovací schéma musí proto být přizpůsobeno stavu konkrétního pacienta, jeho reakce a asociované léčbě způsobem, který je obvyklý pro kteroukoliv jinou terapii, a může být upraveno jako reakce na změny stavu a/nebo v závislosti na dalších klinických podmínkách.

Účinné množství inhibitoru aromatázy jakožto protinádorového agens může být přibližně od 0,5 do přibližně 500 mg na dávku podávanou 1 až 2krát za den.

Fadrozol, jako příklad, může být podáván perorálně v dávkovém rozsahu kolísajícím přibližně od 0,5 do přibližně 10 mg, a zejména přibližně od 1 do přibližně 2 mg. Letrozol například může být podáván perorálně v dávce kolísající přibližně od 0,5 do přibližně 10 mg, a zejména přibližně od 1 do přibližně 2,5 mg. Formestan například může být podáván parenterálně v dávce kolísající přibližně od 250 do přibližně 500 mg, a zejména přibližně od 250 do přibližně 300 mg. Anastrozol například může být podáván perorálně v dávce kolísající přibližně od 0,5 do přibližně 10 mg, a zejména přibližně od 1 do přibližně 2 mg. Exemestan například může být podáván perorálně v dávce kolísající přibližně od 5 mg denně přibližně do 600 mg denně, zejména přibližně od 10 do přibližně 50, a zvláště přibližně od 10 do přibližně 25 mg denně nebo parenterálně v dávce v rozmezí od přibližně 50 do přibližně 500 mg na injekci.

Účinné množství LHRH agonisty nebo antagonisty je obecně takové, jaké se obecně používá při léčení takovými sloučeninami. Goserelin může být podáván jak acetát goserelinu podáváním goserelinu s pomalým uvolňováním subkutánní cestou v dávce přibližně od 3 do přibližně 12 mg. Triptorelin může být podáván například jako pamoát triptorelinu podáváním depotního přípravku intramuskulární cestou v dávce od přibližně 3 do přibližně 20 mg, přičemž je interval přibližně

1, 2, 3 nebo 4 měsíce mezi dvěma podáními. Konkrétně pamoát triptorelinu může být podáván intramuskulárně ve formě mikročástic, jak bylo popsáno v patent Spojených Států č. 5 225 205 a č. 5 776 885, a konkrétněji jak 1měsíční depotní formulace 3,75 mg. Například abarelix může být podáván jako jednoduchá intramuskulární dávka abarelixu s pomalým uvolňováním v dávce 10 až 200 mg jedenkrát za 2 týdny nebo jedenkrát za měsíc.

Vynález poskytuje způsob léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech vybraného ze skupiny obsahující karcinom vaječníků a prsu u premenopauzálních žen, které potřebují tuto léčbu, přičemž toto léčení zahrnuje podávání v podstatě současně ženě exemestan a triptorelin nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, v množství a blízkém časovém rozmezí, které jsou dostatečné k tomu, aby bylo dosaženo terapeuticky prospěšného účinku.

Termín "v podstatě současně" znamená, že exemestan a triptorelin jsou podávány takovým způsobem, že jak inhibice produkce hormonů vaječníků a inhibice enzymu aromatázy jsou dosaženy současně a tak je dosaženo terapeuticky prospěšného účinku.

Dalším provedením vynálezu je použití exemestanu pro výrobu léku pro léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech vybraného z karcinomu vaječníků a karcinomu prsu u premenopauzálních žen, které podstupující v podstatě současnou léčbu triptorelin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou soli. V jednom provedení vynálezu je léčen karcinom prsu.

V jednom dalším provedení vynálezu, exemestan a triptorelin, konkrétně jako pamoát, jsou podávány v podstatě současně, jak je v tomto textu popsáno, pro dosažení terapeuticky prospěšného účinku.

Konkrétně, pamoát triptorelinu může být podáván jako formulace s prodlouženým uvolňováním takovým způsobem, že existuje interval přibližně 1 až 4 měsíce mezi dvěma následnými podáními, např. ve formě jednoměsíčního depotu 3,75 mg formulace, jak bylo popsáno v patentech Spojených Států č. 5 225 205 a č. 5 776 885. Exemestan může být podáván parenterálně v dávkovém rozmezí od přibližně 50 do přibližně 500 mg na injekci nebo perorálně v dávce přibližně od 10 do přibližně 25 mg denně.

Jak již bylo řečeno výše, vynález také poskytuje soupravy nebo jednoduché balíčky obsahující farmaceutické přípravky užitečné pro kombinační léčbu vybraných karcinomů závislých na pohlavních steroidech, jak byly diskutovány výše. Soupravy nebo balíčky mohou také obsahovat instrukce pro použití farmaceutického přípravku podle předkládaného vynálezu.

Jako příklad souprava podle předkládaného vynálezu poskytuje exemestan v 25 mg perorální formě nebo 50 až 500 mg parenterální formě a triptorelin formulovaný do jednoměsíčního depotního přípravku 3,75 mg.

Farmaceutický přípravek pro intramuskulární podávání obsahující pamoát triptorelinu ve formě depotního přípravku může být připraven, jak bylo popsáno v patentech Spojených Států č. 5 225 205 a č. 5 776 885.

Farmaceutický přípravek obsahující exemestan může být připraven například podle patentu Spojených Států č. 4 808 616.

Všechny publikace citované v tomto popisu jsou zahrnuty formou odkazu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech u savce, který potřebuje tuto léčbu, vyznačující se tím, že obsahuje současné, oddělené nebo následné podávání inhibitoru aromatázy a LHRH agonisty nebo antagonisty v množství dostatečném k dosažení terapeuticky prospěšného účinku, přičemž když karcinom je karcinom prsu a a) LHRH agonista je triptorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než formestan, b) LHRH agonista je goserelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než vorozol nebo formestan, nebo c) LHRH agonista je leuprorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než fadrozol.

2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že karcinom závislý na pohlavních steroidech je vybraný ze skupiny, kterou tvoří karcinom varlat, karcinom prostaty, karcinom vaječníků, karcinom pankreatu, karcinom dělohy, karcinom coelomového epitelu, karcinom zárodečných buněk vaječníků, karcinom vejcovodů, karcinom prsu a karcinom plic.

3. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že karcinom závislý na estrogenech je karcinom prsu u premenopauzální ženy.

4. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že savec je člověk.

5. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že inhibitor aromatázy je vybraný ze skupiny, kterou tvoří

exemestan, fonnestan, fadrozol, letrozol, vorozol, anastrozol a směs dvou nebo více z nich.

6. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že inhibitor aromatázy je exemestan.

7. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že když podávání je perorální, pak množství inhibitoru aromatázy exemestanu je přibližně 5 až 600 mg, fadrozolu přibližně 0,5 až 10 mg, letrozolu přibližně 0,5 až 10 mg a anastrozolu přibližně 0,5 až 10 mg.

8. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že když podávání je parenterální, pak množství inhibitoru aromatázy exemestanu je přibližně 5 až 500 mg a formestanu přibližně 250 až 500 mg.

9. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že LHRH agonista je vybraný ze skupiny, kterou tvoří leuprorelin, deslorelin, triptorelin, buserelin, nafarelin, goserelin, avorelin, histerelin, sloučenina PTL 03001 (5-oxo-L-propyl-L-histidyl-L-tryptofyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-tryptofyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamid), sloučenina AN 207 (6-[N6-[5-[2-[1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-trideoxy-3-(2,3-dihydro-1H-pyrol-1-yl)α-L-lyxohexopyranosyl]oxy]-2-naftacenyl]-1,5-dioxopentyl]-D-lysin]-, (2S-cis)-), sloučenina AN 238 (L-threoninamid, N-[5-[2-[(2S,4S)-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-trideoxy-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrl-1-yl)α-L-lyxohexopyranosyl]oxy]-2-naftacenyl]-2-oxoethoxy]-

1,5-dioxopentyl]-D-fenylalanyl-L-cysteiny-L-tyrosyl-D-tryptofyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteiny-, cyklický(2,7)disulfid) a sloučenina SPD 424 (LHRH-hydrogelový implantát) nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že LHRH agonista je vybrán ze skupiny, kterou tvoří triptorelin, goserelin a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

11. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že LHRH agonista je triptorelin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že LHRH agonista je pamoát triptorelinu.

13. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že LHRH agonista pamoát triptorelinu je ve formě depotního přípravku v dávce přibližně 3 až přibližně 20 mg.

14. Způsob podle nároku 13 vyznačující se tím, že LHRH agonista pamoát triptorelinu je ve formě jednoměsíčního depotního přípravku 3,75 mg.

15. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že LHRH antagonist je vybrán ze skupiny, kterou tvoří cetorelix, abarelix, ramorelix, teverelix, ganirelix, sloučenina A 75998 (acetyl-D-(2-naftyl)alanyl-D-(4-chlorfenyl)alanyl-D-(3-pyridyl)alanylseryl-(N-methyl)tyrosyl-

N6-(nikotinoyl)-D-lysylleucyl-N6-(isopropyl)lysylpropyl-D-alaninamid), A 84861 (tetrahydrofuran-2-(S)ylkarbonylglycyl-D-(2-naftyl)alanyl-D-(4-chlor)fenylalanyl-D-(3-pyridyl)alanyl-L-(N-methyl)tyrosyl-D-[N6-(3-pyridylkarbonyl)]lysyl-L-leucyl-L-(N6-isopropyl)lysyl-L-propyl-D-alanylamid), GnRH imunogen, sloučenina T 98475 (hydrochlorid isopropyl-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2,6-difluorobenzyl)-4,7-dihydro-2-(4-isobutyrylamino-fenyl)-4-oxothieno[2,3-bpyridin-5-karboxylátu)), sloučenina MI 1544 (acetyl-D-tryptofyl-D-cyklopropylalanyl-D-tryptofyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-lysyl-L-leucyl-L-arginyl-L-propyl-D-alaninamid) a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

16. Způsob léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech vybraného z karcinomu vaječníků a prsu u premenopauzální ženy, která potřebuje tuto léčbu, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání ženě exemestanu a triptorelinu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli v množství dostatečném k dosažení terapeuticky prospěšného účinku.

17. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že jak inhibice produkce hormonů ženských vaječníků tak inhibice/inaktivace enzymu aromatázy nastává současně a tak je dosaženo terapeuticky prospěšného účinku.

18. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že karcinom závislý na estrogeneru je karcinom prsu.

19. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že

triptorelin je ve formě pamoátu triptorelinu.

20. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že pamoát triptorelinu je ve formě depotního přípravku.

21. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že pamoát triptorelinu je ve formě jednoměsíčního depotu 3,75 mg.

22. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že přibližně 5 až 600 mg/den exemestanu je podáváno perorálně.

23. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že přibližně 10 až 500 mg/den exemestanu je podáváno perorálně.

24. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že přibližně 25 mg/den exemestanu je podáváno perorálně.

25. Způsob podle nároku 16 vyznačující se tím, že přibližně 50 až 500 mg/den exemestanu je podáváno parenterálně.

26. Použití inhibitoru aromatázy pro výrobu léku pro léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech u savce, který podstupuje současnou, oddělenou nebo následnou léčbu s LHRH agonistou nebo antagonistou, a kde, když karcinom je karcinom prsu a a) LHRH agonista je triptorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než formestan, b) LHRH agonista je goserelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než vorozol nebo formestan, nebo c) LHRH agonista je leuprorelin, pak inhibitor

aromatázy je jiný než fadrozol.

27. Použití podle nároku 26, kde savec je člověk.

28. Použití podle nároku 26, kde inhibitor aromatázy je exemestan, LHRH agonista je triptorelin a karcinom závislý na pohlavních steroidech je karcinom vaječníků a karcinom prsu.

29. Produkt vyznačující se tím, že obsahuje inhibitor aromatázy a LHRH agonistu nebo antagonistu jakožto kombinační přípravek pro současné, oddělené nebo následné použití při léčení karcinomu závislého na pohlavních steroidech, a kde, když karcinom je karcinom prsu a a) LHRH agonista je triptorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než formestan, b) LHRH agonista je goserelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než vorozol nebo fonnestan, nebo c) LHRH agonista je leuprorelin, pak inhibitor aromatázy je jiný než fadrozol.