

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525940
(P2004-525940A)

(43) 公表日 平成16年8月26日(2004.8.26)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/381
A61K 31/4535
A61P 15/12
A61P 43/00
C07D 333/20

F 1

A 61 K 31/381
A 61 K 31/4535
A 61 P 15/12
A 61 P 43/00 121
C 07 D 333/20

テーマコード(参考)

4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-576957 (P2002-576957)	(71) 出願人	590005922 イーライ・リリー・アンド・カンパニー E L I L I L L Y A N D C O M P A N Y アメリカ合衆国46285インディアナ州 インディアナポリス市、リリー・コーポ レイト・センター
(86) (22) 出願日	平成14年3月15日 (2002.3.15)	(74) 代理人	1000683526 弁理士 田村 恭生
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月29日 (2003.9.29)	(74) 代理人	100103230 弁理士 高山 裕貴
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/005113	(74) 代理人	100087114 弁理士 斎藤 みの里
(87) 國際公開番号	W02002/078691		
(87) 國際公開日	平成14年10月10日 (2002.10.10)		
(31) 優先権主張番号	60/279,896		
(32) 優先日	平成13年3月29日 (2001.3.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/348,084		
(32) 優先日	平成14年1月11日 (2002.1.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】火照りの処置のためのデュロキセチン

(57) 【要約】

本発明は、哺乳類に有効量のデュロキセチンを投与することによる、哺乳類における火照りを処置する方法を提供する。本発明の別の態様は、女性のヒトにデュロキセチンを投与することによる、ラロキシフェン投与を受けている女性のヒトにおける火照りを処置するための方法である。本発明の更に別の態様は、有効量のデュロキセチンを投与することを含む、エストロゲン置換療法を受けている女性のヒトにおける火照りを処置する方法である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

その処置を必要とする哺乳類に有効量のデュロキセチンを投与することを含む、哺乳類における火照りを処置する方法。

【請求項 2】

1日あたり30～150mgのデュロキセチンを哺乳類に投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

1日あたり40～80mgのデュロキセチンを哺乳類に投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

デュロキセチンを腸溶カプセルとして投与する、請求項2に記載の方法。

【請求項 5】

火照りの処置に使用するためのデュロキセチン。

【請求項 6】

活性成分として、火照りの処置において使用するために適合させたデュロキセチンを含有する医薬製剤。

【請求項 7】

火照りの処置のための医薬の製造のためのデュロキセチンの使用。

【請求項 8】

その処置を必要とするヒトに有効量のデュロキセチンを投与することを含む、ラロキシフェン投与を受けているヒトにおける火照りを処置する方法。

【請求項 9】

ラロキシフェンがラロキシフェン塩酸塩である、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

デュロキセチンとラロキシフェンの投与が並行して行われる請求項7に記載の方法。

【請求項 11】

デュロキセチンおよびラロキシフェンの投与が同時である、請求項9に記載の方法。

【請求項 12】

ラロキシフェン投与を受けている女性のヒトにおける火照りを処置するための医薬の製造のためのデュロキセチンの使用。

【請求項 13】

デュロキセチンおよびラロキシフェンを含有する、ヒトにおける火照りを処置するのに適した医薬製剤。

【請求項 14】

その処置を必要とするヒトに有効量のデュロキセチンを投与することを含む、エストロゲン置換療法を受けているヒトにおける火照りを処置する方法。

【請求項 15】

デュロキセチンの投与とエストロゲン置換療法が並行して行われる、請求項13に記載の方法。

【請求項 16】

デュロキセチンの投与とエストロゲン置換療法が同時に行われる、請求項14に記載の方法。

【請求項 17】

エストロゲン置換療法を受けている女性のヒトにおける火照りの処置のための医薬の製造のためのデュロキセチンの使用。

【請求項 18】

デュロキセチンを含むヒトにおける火照りの処置およびエストロゲン置換療法に適した医薬製剤。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

その処置を必要とする女性に有効量のデュロキセチンを投与することを含む、エストロゲン置換療法が禁忌である女性のヒトにおける火照りを処置する方法。

【請求項 20】

エストロゲン置換療法が禁忌である女性のヒトにおける火照りを処置するための医薬の製造のためのデュロキセチンの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、火照りの処置のためのデュロキセチンを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

火照りまたは顔面紅潮は、顔面および首の温覚の突発的な発生によって特徴付けられ、しばしば胸部にまで広がる。そのような症状は、通常、数分間持続し、皮膚の目立った紅潮として現れる。このような症状は、しばしば、発汗 (sweating)、めまい、吐き気、動悸および発汗 (diaphoresis) を伴う。そのような症状によって、睡眠が邪魔されたり、生活の質が損なわれたりする。

【0003】

一般に、更年期には、その頻度や程度が変動する火照りとして現れる血管運動神経性の症状を伴い、数ヶ月あるいは2、3年続くことがある。更年期の女性の約75%は更年期の間に火照りを経験し (McKinlay, S., Jeffreys, M., "The Menopausal Syndrome," J. Prev. Soc. Med., 28: 108, 1974)、その80%は1年以上、25~50%は5年以上経験する。Judd, H. L., Cleary, R. E., Creasman, W. T., et al., "Estrogen Replacement Therapy," Obstet. Gynecol., 58-267, 1981。これらの女性の中には日常生活に支障をきたす人もいる。Gambrell, R. D., Jr. "The Menopause: Benefits and Risks of Estrogen Progestogen Replacement Therapy," Fertil. Steril., 37: 457, 1982。これらの症状を軽減するための標準的な治療はエストロゲン置換療法 (ERT) である。残念ながら、そのような治療は医学的禁忌 (例えば、エストロゲン感受性癌および血栓塞栓性の疾患) を示すため、多くの女性がERTの候補者とはならない。さらに、この治療法は有効であるが、不快な副作用があり、経口吸収が悪く、天然のエストロゲン17-エストラジオールおよびエストロンのバイオアベイラビリティーが低いため患者のコンプライアンスが低い。

【0004】

男性もまた、転移性の前立腺癌に対するアンドロゲン剥奪療法 (両方の睾丸摘出術またはゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストを用いた処置による) の後に火照りを有することがある。

【0005】

火照りに対するホルモンを用いない別の方法は、現在ではごく限られており、多くの患者において応答が悪い。現在、米国において最も広く用いられている2つの非ホルモン療法は、クロニジンとBellergal spacetabである。どちらも有効性が低く、副作用のために、臨床で広く受け入れられていない。

【0006】

予備研究において、ベンラファクシンで処置した火照りに悩まされている更年期の女性 (乳がんの生存者) の45%は火照りの頻度が50%以上減少したのに対し、プラセボで処置した女性では20%の減少に過ぎなかったことが、最近報告された。 "Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial," The Lancet (2000), 356 (9247), 2059-2063.

【0007】

研究者たちは、ベンラファクシンによる治療によって火照りの活性が軽減されるという仮説を立てた。しかし、50%を超えるベンラファクシンで処置された更年期の女性については、火照りの頻度について50%以上の減少が報告されなかった。Id at 2059。さらに、研究者たちは、ベンラフィクシンの効力はその薬物の副作用に対してバランスを

10

20

30

40

50

取らねばならないことを知っていた。このように、火照りのメカニズムは、実際にはセロトニンとノルアドレナリンの取り込み阻害によって媒介され得るが、SSRIとして分類される医薬が火照りの発生の減少に有効であるかどうかについて演繹的に予測をすることはできない。さらに、より高い効力および／またはより高い安全性を有する火照りの処置の方法を見出すことが最適であろう。

【0008】

発明の要旨

本発明によれば、その処置を必要とする哺乳類に有効量のデュロキセチンを投与することを含む、哺乳類における火照りを処置する方法を提供する。

【0009】

本発明の別の態様は、その処置を必要とする女性のヒトに有効量のデュロキセチンを投与することを含む、ERTを受けている女性のヒトにおける火照りを処置するための方法である。

【0010】

本発明の更に別の態様は、デュロキセチンを投与することを含む、エストロゲン置換療法が禁忌である女性のヒトにおける火照りを処置する方法である。

【0011】

本発明の別の態様は、その処置を必要とする女性のヒトに有効量のデュロキセチンを投与することを含む、ラロキシフェン投与を受けている女性のヒトにおける火照りを処置するための方法である。

【0012】

本発明の更なる態様は、ヒトにおける火照りを処置するための医薬の製造のためのデュロキセチンの使用、ERTを受けているヒトにおける火照りを処置するための医薬を製造するためのデュロキセチンの使用およびラロキシフェン投与を受けている女性のヒトにおける火照りを処置するための医薬の製造のためのデュロキセチンの使用を包含する。

【0013】

詳細な説明および好ましい態様

デュロキセチンは、N-メチル-3-(1-ナフタレニルオキシ)-3-(2-チエニル)プロパンアミンである。一般には、(+)エナンチオマーとして、および塩酸塩として投与される。その化合物の合成ならびにセロトニンとノルアドレナリン両方の取り込み阻害剤としての高い効力が米国特許第4,956,388号においてはじめて教示された。「デュロキセチン」なる語は、本明細書においては、この分子の任意の酸付加塩または遊離塩基、ならびにどちらか一方のエナンチオマーまたはラセミ体を意味する。但し、(+)エナンチオマーが好ましいことは理解されよう。

【0014】

本明細書において用いられる、「活性成分」なる語は、一般的に投与されるデュロキセチンを意味する。

【0015】

本明細書において用いられる「処置(または「処置する」)」なる語は、一般に受け入れられている意味を有し、症状を予防する、阻止する、抑制する、および生じた症状の進行、重篤度を遅延させる、止める、減少させるまたは逆行させることを意味する。したがって、本発明の方法は治療的および予防的投与の両方を包含する。

【0016】

本明細書において用いられる「有効量」とは、患者への1回または複数回の用量によって、診断または処置のもとで患者における所望の効果をもたらす化合物の用量を意味する。

【0017】

有効量は、周知の技術を用いることによって、または同様の状況下で得られた結果を観察することによって、当業者である主治医が容易に決定することができる。投与する化合物の有効量または投与量を決定するに際し、担当する診断医によって、哺乳類の種、体の大きさ、年齢および一般的健康状態、関連する具体的な疾患、その疾患の程度または関連ま

10

20

30

40

50

たは重篤度、個々の患者の応答、投与する具体的な化合物、投与の形態、投与する調製物のバイオアベイラビリティー特性、併用投薬の使用および他の関連する状況が含まれるがこれに限定されない数多くの要因が考慮される。例えば、典型的な日用量は、約 60 ~ 80 mg の活性成分を含有するであろう。化合物は、経口、経腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、バッカルまたは鼻内経路を含む様々な経路によって投与される。あるいは、化合物を連続輸注によって投与してもよい。

【 0 0 1 8 】

本明細書において用いられる「患者」なる語は、マウス、モルモット、ラット、イヌまたはヒトなどの哺乳類を意味する。

【 0 0 1 9 】

化合物はとりわけ選択性的であり、ノルエピネフリンおよびセロトニンプロセシングに対する生理学的作用以外の作用はあるとしてもほとんど持たないので、副作用や望ましくない活性を有しない。さらに、以下に記載するように比較的低用量で有効であり、1日1回または2回、安全に且つ有効に投与することができる。このように、子供や秩序を欠く成人患者の複数回の投薬によって引き起こされる問題が完全に回避される。

【 0 0 2 0 】

任意の特定の疾患を有する所定の患者の処置のためのデュロキセチンの最も好ましい投用量は、すべての臨床医や医者が理解しているように、患者の特徴によって変動する。患者が被る他の疾患などの要因、患者の年齢や体の大きさ、および患者が行うかもしれない他の投薬は、デュロキセチン用量に影響を与えるであろうと考慮される。ただし、一般に、デュロキセチンの日用量は、約 1 ~ 80 mg である。より好ましい投与量範囲は、1日に約 60 ~ 80 mg である。

【 0 0 2 1 】

別の好ましい用量は、約 60 mg を 1 日に 1 回投与する。さらに別の好ましい投与量は、約 40 mg を 1 日に 2 回投与する。

【 0 0 2 2 】

デュロキセチンは経口で用いることができ、現在は、錠剤または腸溶コーティングを施された顆粒を充填したカプセル剤の形態で経口投与されている。そのような形態での経口投与は本発明を実施するのに好ましい。しかしながら、他の経路もまた実用的であり、ある特定の場合には好ましいかもしれない。例えば、経皮投与は、せっかちで経口投与について忘れっぽい患者には非常に望ましいかもしれない。経口または経皮の徐放性製剤は好ましいかもしれないが、デュロキセチンは、1日に1回または2回の投与で効果があり、徐放性の製品を製造するための労力によって受ける恩恵はほとんどないので好ましいものではない。

【 0 0 2 3 】

一般に、本発明において用いるためのデュロキセチン製剤は、他の目的のためにデュロキセチンを製剤化するのに用いられる方法に従うものであり、実際には薬科学において一般的な方法が好ましい。しかしながら、デュロキセチンの好ましい製剤としては腸溶ペレット、または顆粒が挙げられ、数多くのその顆粒がカプセル内に入れられる。

【 0 0 2 4 】

ラロキシフェン塩酸塩（ラロキシフェン）は、米国特許第 4,418,068 号に記載されており、閉経後症候群の症状、特に骨粗しょう症、の処置に有効であることが知られている。実際、ラロキシフェンは、1997 年末に、米国食品医薬品局によって骨粗しょう症の予防剤として販売が許可された。

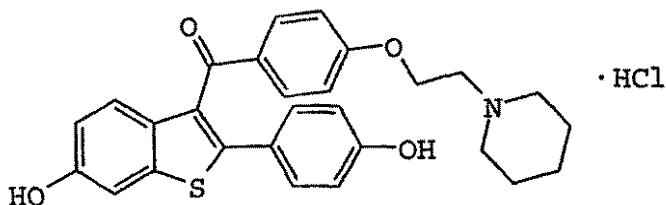
【 化 1 】

10

20

30

40



ラロキシフェンの臨床試験は、臨床試験の期間中に火照りの症状を報告した女性の人数について、プラセボと比較して若干の増加を示した（ラロキシフェン 24.6% 対 プラセボ 18.3%）。 10

【0025】

好みのデュロキセチン腸溶製剤は、

- a) デュロキセチンおよび製薬的に許容し得る賦形剤からなるコア；
- b) 所望により分離層；
- c) ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（H P M C A S）および製薬的に許容し得る賦形剤を含む腸溶層；
- d) 所望により仕上げ層

を含んでなる。

【0026】

デュロキセチン層は、水中のヒドロキシプロピルメチルセルロースの4% w / w の溶液にデュロキセチンを懸濁し、その懸濁液を Cobalt 11 ミル M S - 12 型（Fryma Mashinen AG, Rheinfelden, Switzerland）を用いてひくことにより構築した。Wursterカラムを取り付けた流動床乾燥機を用い、1.0 kg のバッチサイズでこの製品を製造した。さらにスクロースを溶解させた水中のヒドロキシプロピルメチルセルロースの4% w / w 溶液から分離層を加えた。 20

【0027】

腸溶コーティング懸濁液を調製するために、精製水を10に冷却し、ポリソルベート、クエン酸トリエステルおよびシリコーンエマルジョンを加え、分散または溶解した。次いで、H P M C A S およびタルクを加え、均一になるまで攪拌し、ポリマーの溶液が完成するまでH P M C A S を水酸化アンモニウムを添加することにより完全に中和した。この懸濁液に、0.5% w / w のカルボキシメチルセルロース水溶液を加え十分に混合した。コーティング工程の間、腸溶懸濁液を20に維持した。次いで、Wursterカラム中、スプレー速度15 mL / 分にて、吸気温度を約50に保ちながら、腸溶懸濁液を部分的に完成したペレットに加えた。腸溶懸濁液を完全に添加したら、製品をWurster内で50にて乾燥した後、60度の乾燥室中、トレイ上で3時間乾燥させた。次いで、二酸化チタンおよびプロピレングリコールを流動化剤として含有する4.5% w / w ヒドロキシプロピルセルロース溶液からなる仕上げ層を塗布した。流動床乾燥機にてペレットを完全に乾燥させた後、サイズ3のゼラチンカプセルに充填した。 30

【0028】

デュロキセチンとラロキシフェンを両方用いる場合、これらを順次に、併用して、あるいは単一の組成物として同時に患者へ投与することができる。順次に投与する場合、デュロキセチンとラロキシフェンの投与間隔は、典型的には1週間～1ヶ月、好ましくは1日～1週間である。好みの投与スキームでは、デュロキセチンおよびラロキシフェンを並行してまたは同時にヒトに投与する。 40

【0029】

1つの使用方法によれば、デュロキセチンおよびラロキシフェンを全身的に経口投与することができる。

【0030】

必要な正確な投与量は、年齢、性別および患者の状態、処置される障害の性質や重得度等によって変動するので、正確な有効量は介護者が決定するものである。一般的には、デュ 50

ロキセチンの有効量は、上記の数値範囲であろう。

【0031】

デュロキセチンをラロキシフェンとともに投与する場合、ラロキシフェンの総用量（1日あたり）は、典型的には、1日あたり約1mg～1000mgの範囲であり、通常は1日あたり約10mg～100mgの範囲であり、好ましくは1日あたり約25mg～75mgの範囲であり、より好ましくは1日あたり約55mg～65mgの範囲であり、最も好ましくは1日あたり60mgである。

【0032】

実施例1

本発明の実施によって恩恵を受ける患者は、火照り、突発性の短時間の顔面紅潮、皮膚の毛細血管の拡張によって引き起こされる熱感覚等の症状を経験している患者である。この障害の診断は医師によって行われる。現在、セロトニンおよびノルアドレナリンの取り込み阻害におけるデュロキセチンの効力が、患者が被る障害の影響を軽減することによって、またはさらにはその障害を完全に取り除くことによって、そのような患者に恩恵をもたらすメカニズムであると考えられている。

【0033】

以下の記載は、本発明の組成物および方法の効果の完全な開示および説明を当業者に提供するために記載するものであり、本発明者が本発明と考える範囲を限定することを意図するものではない。

【0034】

臨床試験に適した患者には、以下のいずれかの女性が挙げられる：1)自然に閉経した人；または2)更年期前ではあるが両方の卵巣摘出手術を試験の開始前の4週間以内に受けた人。この試験を受ける女性はすべて、1週間に最低35回の火照りを経験している。臨床試験の対象と考えられる男性は、前立腺がんに対するアンドロゲン剥奪療法が、臨床試験開始日を越えて少なくとも6週間継続される予定のある人である。男性は、前月に少なくとも1週間に14回、治療的介入が望まれる相当程度の煩わしい火照りを経験している。無作為二重盲検プラセボ対照試験のために、この女性または男性を2つのグループに分ける。

【0035】

薬物またはプラセボを投与するグループを以下に示す。

グループ1：デュロキセチン（60mgQD）+ プラセボ

グループ2：プラセボ + プラセボ

グループ3：ラロキシフェン（60mgQD）+ プラセボ

グループ4：ラロキシフェン（50mgQD）+ デュロキセチン（30mgQD）

【0036】

3週間、両グループにプラセボのみを投与する。その後8～12週間後に、各グループに薬物またはプラセボを投与する。試験期間中および終了時に各患者からデータを収集する（経験した火照りの回数/程度）。

【0037】

デュロキセチンによる臨床試験の処置は、プラセボグループ（グループ2および3）と比較して、デュロキセチンのみのグループ（グループ1）およびデュロキセチン/ラロキシフェンのグループ（グループ4）において火照りの発生の減少をもたらす。この減少は、本発明の有用性を示している。

【0038】

本発明を好ましい態様を参照して記載した。明らかではあるが、他者が本明細書を読み理解すれば、修飾や変更を思いつくであろう。そのような修飾や変更はすべて、それらが請求の範囲またはその等価物の範囲に含まれる限りにおいて、包含することを意図する。

10

20

30

40

WO 02/078691 A1



Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-1-

DULOXETINE FOR TREATMENT OF HOT FLASHES

FIELD OF THE INVENTION

5 The invention relates to a method for using duloxetine
for the treatment of hot flashes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Hot flashes or flushing is characterized by a sudden
10 onset of warmth in the face and neck and often progressing
to the chest. Such an episode generally lasts several
minutes and is evidenced by a visible flushing of the skin.
Often such episodes are accompanied by sweating, dizziness,
nausea, palpitations and diaphoresis. Such symptoms can
15 disrupt sleep and interfere with the quality of life.

In general, menopause is associated with vasomotor
symptoms, manifested by hot flashes, which are variable in
frequency and severity, and may persist for several months
or a few years. Approximately 75% of menopausal women will
20 experience hot flashes during menopause (McKinlay, S.,
Jeffreys, M., "The Menopausal Syndrome," J. Prev. Soc. Med.,
28:108, 1974), with 80% experiencing them for greater than
one year and 25 to 50% for greater than 5 years. Judd,
H.L., Cleary, R.E., Creasman, W.T., et al., "Estrogen
25 Replacement Therapy," Obstet. Gynecol., 58:267, 1981. For
some of these women, the symptoms are disabling. Gambrell,
R.D., Jr. "The Menopause: Benefits and Risks of Estrogen-
Progesterogen Replacement Therapy," Fertil. Steril., 37:457,
1982. The standard therapy for alleviating these symptoms
30 is estrogen replacement therapy (ERT). Many women,
unfortunately, are not candidates for ERT because such
therapy is medically contraindicated (e.g., estrogen
sensitive carcinoma and thromboembolic disease).

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-2-

Furthermore, this therapy, while effective, suffers from poor patient compliance, due to unpleasant side-effects, poor oral absorption, and poor bio-availability of the natural estrogens 17 β -estradiol and estrone.

5 Men may also have hot flashes following androgen-deprivation therapy (from bilateral orchectomy or treatment with a gonadotrophin-releasing-hormone agonist) for metastatic prostate cancer.

10 Non-hormonal alternatives for hot-flashes are extremely limited at present and have been associated with poor response in many patients. The two most widely used non-hormonal therapeutic modalities at present in the United States are clonidine and Bellergal spacetabs. Neither has gained wide clinical acceptance because of poor 15 effectiveness and side effects.

15 A recent report has established in a pilot study that 45% of venlafaxine treated menopausal women (survivors of breast cancer) suffering from hot flashes reported a greater than 50% decrease in hot flash frequency versus only 20% in 20 treatment with placebo. "Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial," The Lancet (2000), 356(9247), 2059-2063.

20 The investigators hypothesized that the hot flash activity may be alleviated via treatment with venlafaxine. 25 However, over 50% of venlafaxine treated menopausal women did not report a 50% decrease in hot flash frequency. Id. at 2059. In addition, the investigators noted that any venlafaxine "efficacy must be balanced against the drug's side-effects." Thus, although the hot flash mechanism may 30 indeed be mediated through serotonin and norepinephrine reuptake inhibition, it can not be predicted a priori whether a pharmaceutical that is classified as a SSRI is effective at decreasing the incidence of hot flashes.

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-3-

Further, it would be optimal to find a method of treatment for hot flashes with greater efficacy and/or greater safety.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

5 In accordance with the present invention, there is provided a method of treating hot flashes in a mammal comprising the administration to a patient in need of such treatment an effective amount of duloxetine.

Another aspect of the invention is a method for
10 treating hot flashes in a human female undergoing ERT comprising administering duloxetine to a human female in need thereof an effective amount of duloxetine.

Another aspect of the invention is a method for
15 treating hot flashes comprising administering duloxetine to a human female where estrogen replacement thereof is contradicted.

Another aspect of the invention is a method for
treating hot flashes in a human female undergoing raloxifene
20 administration comprising administering duloxetine to a human female in need thereof an effective amount of duloxetine.

Further aspects of the present invention include a use of duloxetine for the manufacture of a medicament for treating hot flashes in a human, use of duloxetine for the
25 manufacture of a medicament for treating hot flashes in a human undergoing ERT and a use of duloxetine for the manufacture of a medicament for treating hot flashes in a human female undergoing raloxifene administration.

30 DETAILED DESCRIPTION AND PREFERRED EMBODIMENTS

Duloxetine is N-methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)propanamine. It is usually administered as the (+) enantiomer, and as the hydrochloride salt. It was first

taught by U.S. Patent 4,956,388, which teaches the synthesis of the compound as well as its high potency as an uptake inhibitor of both serotonin and norepinephrine. The word "duloxetine" will be used here to refer to any acid addition salt or the free base of the molecule, as well as to either an enantiomer or the racemate. It is to be understood, however, that the (+) enantiomer is preferred.

As used herein, the term "active ingredient" refers to duloxetine as it is usually administered.

10 The term "treating" (or "treat") as used herein includes its generally accepted meaning which encompasses prohibiting, preventing, restraining, and slowing, stopping, decreasing the incidences or reversing progression, severity, of a resultant symptom. As such, the methods of 15 this invention encompass both therapeutic and prophylactic administration.

18 As used herein the term "effective amount" refers to the amount or dose of the compound, upon single or multiple dose administration to the patient, which provides the 20 desired effect in the patient under diagnosis or treatment.

An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of known techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the effective 25 amount or dose of compound administered, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disease involved; the 30 degree of or involvement or the severity of the disease; the response of the individual patient; the particular compound administered; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of concomitant medication; and other relevant circumstances.

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-5-

For example, a typical daily dose may contain from about 60 to about 80 mg of the active ingredient. The compounds can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, 5 intramuscular, bucal or intranasal routes. Alternatively, the compound may be administered by continuous infusion.

As used herein the term "patient" refers to a mammal, such as a mouse, guinea pig, rat, dog or human. It is understood that the preferred patient is a human.

10 The compound is particularly selective, having few if any physiological effects besides those on norepinephrine and serotonin processing, and therefore is free of side effects and unwanted activities. Further, it is effective at relatively low doses, as discussed below, and may safely 15 and effectively be administered once or twice per day. Thus, difficulties created by the multiple dosing of patients, who are children and disorganized adults, are completely avoided.

The most preferred dose of duloxetine for the treatment 20 of a given patient with any particular disorder will vary, depending on the characteristics of the patient, as all clinicians and medical doctors are aware. Factors such as other diseases from which the patient suffers, the patient's age and size, and other medications which the patient may be 25 using will have an effect on the duloxetine dose and will be taken into account. In general, however, the daily dose of duloxetine is from about 1 to about 80 mg. A more preferred dose range is from about 60 to about 80 mg daily.

Another preferred dose is about 60mg taken once per 30 day. Another preferred dose is 40 mg taken twice per day. Duloxetine is orally available and presently is orally administered, in the form of a tablet or a capsule full of enteric coated granules. Oral administration in such forms is preferred in the practice of the present invention.

WO 02/078691

PCT/US02/05113

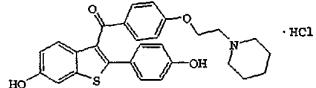
-6-

However, other routes of administration are also practical and may be preferred in certain cases. For example, transdermal administration may be very desirable for patients who are forgetful or petulant about taking oral 5 medicine. Sustained release formulations, oral or percutaneous, may be prepared, but are not preferred because duloxetine is quite effective when administered once or twice daily and there is little benefit from the additional effort of preparing the sustained action product.

10 In general, the formulation of duloxetine for use in the present invention follows the methods used in formulating duloxetine for other purposes, and indeed methods usual in pharmaceutical science are appropriate. However, a preferred formulation of duloxetine comprises 15 enteric pellets, or granules, of which a number are charged in a gelatin capsule.

Raloxifene hydrochloride (raloxifene) is described in U.S. Patent No. 4,418,068 and is known to be effective in 20 treating the symptoms of post menopausal syndrome, particularly osteoporosis. Indeed, raloxifene was approved for marketing as a preventive agent for osteoporosis by the U.S. Food and Drug Administration in late 1997.

Raloxifene has the following structure:



25

Clinical studies of raloxifene demonstrated a slight increase in the number of women, relative to placebo, who 30 reported incidences of hot flashes during the clinical trial. (24.8% for raloxifene vs. 18.3% for placebo).

WO 02/078691

PCT/US02/05113

- 7 -

The preferred duloxetine enteric formulation comprises a) a core consisting of duloxetine and a pharmaceutically acceptable excipient; b) an optional separating layer; c) an enteric layer comprising hydroxypropylmethylcellulose 5 acetate succinate (HPMCAS) and a pharmaceutically acceptable excipient; d) an optional finishing layer.

The duloxetine layer was built up by suspending duloxetine in a 4% w/v solution of the hydroxypropylmethylcellulose in water, and milling the suspension with a CoBall 10 Mill (Fryma Mashinen AG, Rheinfelden, Switzerland) model MS-12. A fluid bed dryer with a Wurster column was used to make this product, at a batch size of 1.0 kg. The separating layer was added from a 4% w/v solution of the hydroxypropyl-methylcellulose in water, in which the sucrose 15 was also dissolved.

In order to prepare the enteric coating suspension, purified water was cooled to 10°C and the polysorbate, triethyl citrate and silicone emulsion were added and dispersed or dissolved. Then the HPMCAS and talc were added 20 and agitated until homogeneity was obtained, and the HPMCAS was fully neutralized by addition of ammonium hydroxide until solution of the polymer was complete. To this suspension, a carboxymethylcellulose aqueous solution, 0.5% w/w, was added and blended thoroughly. The enteric 25 suspension was maintained at 20°C during the coating process. The enteric suspension was then added to the partially completed pellets in the Wurster column at a spray rate of about 15 ml/min, holding the temperature of the inlet air at about 50°C. The product was dried in the 30 Wurster at 50°C when the enteric suspension had been fully added, and then dried on trays for 3 hours in a dry house at 60°C. A finishing layer was then applied which consisted of a 4.5% w/w hydroxypropylmethyl-cellulose solution

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-8-

containing titanium dioxide and propylene glycol as plasticizer. The pellets were completely dried in the fluid bed dryer and then were then filled in size 3 gelatin capsules.

5 When duloxetine and raloxifene are both employed, they may be administered sequentially, concurrently, or simultaneously as a single composition to the subject. If administered sequentially, the period between the administration of duloxetine and raloxifene will typically 10 be one week to one month, and optimally, one day to one week. In a preferred administration scheme, the human will receive duloxetine and raloxifene concurrently or simultaneously.

15 In accordance with one method of use, duloxetine and raloxifene may be administered systemically orally.

20 The precise dosage necessary will vary with the age, size, sex and condition of the subject, the nature and severity of the disorder to be treated, and the like; thus, a precise effective amount should be determined by the caregiver. In general terms, an effective dose of duloxetine will range between values described above.

25 When duloxetine is administered with raloxifene, the total dosage (per day) of raloxifene will typically be in the range from about 1 mg to 1000 mg per day, usually being in the range from about 10 mg to 100 mg per day, preferably being in the range from about 25 mg to 75 mg per day, more preferably being in the range from about 55 mg to 65 mg per day, and most preferably being 60 mg per day.

30 Example 1

The patient to be benefited by practice of the present invention is a patient experiencing vasomotor symptoms such as hot flashes, a sudden brief flushing and sensation of heat caused by dilation of skin capillaries. Diagnosis of

WO 02078691

PCT/US02/05113

-9-

this disorder is to be made by a physician. It is presently believed that duloxetine's potency in inhibiting the uptake of serotonin and norepinephrine is the mechanism by which it benefits such patients, by alleviating the effects of the disorder from which the patient suffers, or even eliminating the disorder completely.

The following description is put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of the effectiveness of the compositions and methods of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention.

Patients eligible for a clinical trial include women who are either 1) naturally menopausal; or 2) pre-menopausal but had undergone bilateral oophorectomy surgery within four weeks prior to the commencement of the study. All the women in the study experience a minimum of thirty five hot flashes per week. Men considered for a clinical trial would have androgen deprivation therapy for prostate cancer scheduled to continue at least 6 weeks beyond the trial entry date. Men have bothersome hot flashes for at least the previous month a minimum of fourteen times weekly of sufficient severity to desire therapeutic intervention. The women or men are divided into two groups for a randomized double-blind placebo controlled study.

The groups receive drug or placebo as illustrated below:

Group 1: Duloxetine (60 mg QD) + Placebo
Group 2: Placebo + Placebo
Group 3: Raloxifene (60 mg QD) + Placebo
Group 4: Raloxifene (50 mg QD) + Duloxetine (30 mg QD)

For three weeks both groups are administered placebo only. For eight to twelve weeks thereafter, each group is

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-10-

administered drug or placebo. Data is collected (numbers/severity of hot flashes experienced) from each participant during and at the end of the test period.

The treatment of the clinical trial participants with 5 duloxetine results in a decrease, relative to the placebo groups (Groups 2 and 3), of the incidence of hot flashes in the duloxetine only group (Group 1) and the duloxetine/raloxifene group (Group 4). This decrease indicates the utility of the invention.

10 The invention has been described with reference to the preferred embodiment. Obviously, modifications and alterations will occur to others upon a reading and understanding of this specification. It is intended to include all such modifications and alterations insofar as 15 they come within the scope of the appended claims or the equivalents thereof.

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-11-

We Claim:

1. A method of treating hot flashes in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof an effective amount of duloxetine.
2. A method as claimed in Claim 1 wherein the mammal is administered between 30 and 150 mg of duloxetine per day.
- 10 3. A method as claimed in Claim 1 wherein the mammal is administered between 40 and 80 mg of duloxetine per day.
- 15 4. A method as claimed in Claim 2 wherein the duloxetine is administered as an enteric capsule.
5. Duloxetine for use in the treatment of hot flashes.
- 20 6. A pharmaceutical formulation containing, as an active ingredient, duloxetine adapted for use in the treatment of hot flashes.
- 25 7. The use of duloxetine for the manufacture of a medicament for the treatment of hot flashes.
8. A method of treating hot flashes in a human undergoing raloxifene administration comprising administering an effective amount of duloxetine to a human in need thereof.
- 30 9. The method according to Claim 7 where the raloxifene is raloxifene hydrochloride.

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-12-

10. The method according to Claim 7 where the administration of duloxetine and raloxifene is concurrent.

11. The method according to Claim 9 where the administration of duloxetine and raloxifene is simultaneous.

12. The use of duloxetine for the manufacture of a medicament for treating hot flashes in a human female undergoing raloxifene administration.

13. A pharmaceutical formulation adopted for treatment of hot flashes in humans comprising duloxetine and raloxifene.

14. A method of treating hot flashes in a human undergoing estrogen replacement therapy comprising administering an effective amount of duloxetine to a human in need thereof.

15. The method according to Claim 13 where the administration of duloxetine and estrogen replacement therapy are concurrent.

16. The method according to Claim 14 where the administration of duloxetine and estrogen replacement therapy are simultaneous.

17. The use of duloxetine for the manufacture of a medicament for treatment of hot flashes in a human female undergoing estrogen replacement therapy.

18. A pharmaceutical formulation adopted for treatment of hot flashes in humans comprising duloxetine and estrogen replacement therapy.

WO 02/078691

PCT/US02/05113

-13-

19. A method of treating hot flashes in a human female comprising administering to a woman in need thereof an effective amount of duloxetine estrogen replacement therapy 5 is contraindicated.

20. The use of duloxetine for the manufacture of a medicament for treatment hot flashes in a human female where estrogen replacement therapy is contraindicated.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/05113

(L) 60301760099

4. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC 7	A61K31/381 A61K31/38 A61K31/4535 A61P15/12
// A61K31/4535,31.381)	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

5. FIELDS SEARCHED

Minimum document type searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than prior art documents to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 33880 A (LILLY CO ELI ; YENMAR SPRINT (US); MUHLHAUSER MARK A (US); THOR KA) 18 September 1997 (1997-09-18) claims	5,6
Y	EP 0 693 282 A (SHIONOGI & CO ;LILLY CO ELI (US)) 24 January 1996 (1996-01-24) claims	13,18
X	EP 0 99 44601 A (LILLY CO ELI ;HEATH HUNTER III (US); PLOUFFE JUNIOR LEO (US)) 10 September 1999 (1999-09-10) page 3, line 9-25; claims 1-20	5,6
Y	WO 99 44601 A (LILLY CO ELI ;HEATH HUNTER III (US); PLOUFFE JUNIOR LEO (US)) 10 September 1999 (1999-09-10) page 3, line 9-25; claims 1-20	13,18
		1-20
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" document published on or after the International filing date which is not cited as prior art but which is considered to relate to the invention

"L" document which may form basis of priority, design or other special treatment or which may be of other special relevance (see specific)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or sale of the invention

"P" document published prior to the International filing date but later than the date prior to claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but which may be cited as evidence of the state of the art at the time of invention

"V" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered valid or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"V" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents or contributions being held by a person skilled in the art

"W" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

12 July 2002

01/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 3810 Potsdamerstr. 2
D-1025 HV Berlin
Tel. (030) 33 73 60 00, P. B. 31 051 epo m.
Fax (030) 33 73 60 20-2015

Authorized officer

Herrera, S

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No CT/US 02/05113
C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BERENDSEN H H S: "THE ROLE OF SEROTONIN IN HOT FLUSHES" MATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS IRELAND LTD, IR, vol. 36, no. 3, 31 October 2000 (2000-10-31), pages 155-164, XP000997935 ISSN: 0378-5122 abstract page 160, left-hand column, line 24 -right-hand column, line 15 -----	1-20
Y	SHARMA A ET AL: "PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF DULOXETINE, A DUAL-SEROTONIN AND NORADRENALEPHRINE REUPTAKE INHIBITOR" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 40, no. 2, February 2000 (2000-02), pages 161-167, XP000904872 ISSN: 0091-2700 abstract -----	1-20
Y	EDWARD A TROTT ET AL: "An open trial of sertraline for menopausal hot flushes: Potential involvement of serotonin in vasmotor instability" DELAWARE MEDICAL JOURNAL, WILMINGTON, DE, US, vol. 69, no. 9, September 1997 (1997-09), pages 481-482, XP002108383 ISSN: 0011-7781 the whole document -----	1-20

Form PCT/IBAC19 (continuation of second sheet) /J/F 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/05113
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not dealt with in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention(s) mentioned in the claims it is covered by claims Nos.:</p>		
<p>Remarks on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1996)

4

International Application No. PCT/US 02/05113

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-4, 8-11, 14-16 and 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			International Application No. PCT/US 02/05113
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9733880	A 18-09-1997	AU 730448 B2 AU 2196291 A BR 9708227 A CA 2259323 A1 CN 1217721 A CZ 9802877 A3 EP 0888330 A1 HU 9902884 A2 JP 20000506863 T NO 984160 A NZ 331811 A PL 328959 A1 WO 9733881 A1	08-03-2001 04-10-1997 03-05-1999 18-09-1997 26-05-1998 12-05-1999 07-01-1999 28-07-2000 06-06-2000 10-09-1998 27-04-2001 01-03-1999 18-09-1997
EP 0693282	A 24-01-1996	US 5508276 A AT 200620 T AU 686384 B2 AU 2505195 A BR 9803346 A CA 2153851 A1 CN 120241 A CZ 9801805 A3 DE 69520711 D1 DE 69520711 T2 DK 693282 T3 EP 0693282 A2 ES 2157297 T3 HU 72466 A2 IL 11458 A JP 8040895 A NO 952786 A NZ 272558 A PL 309588 A1 PT 693282 RU 2147222 C1 SI 693282 T1 TN 382596 B ZA 9805799 A	16-04-1996 15-05-2001 05-02-1998 01-02-1996 27-01-1996 19-01-1996 07-08-1996 13-03-1996 23-05-2001 20-09-2001 07-05-2001 24-01-1996 16-08-2001 29-04-1996 22-09-1999 13-02-1996 19-01-1998 26-11-1996 22-07-1996 31-07-2001 10-04-2000 28-02-2002 21-02-2000 13-01-1997
WO 9944601	A 10-09-1999	AU 3306399 A BR 9808431 A CA 2321648 A1 CN 1291889 T EP 0943329 A1 HU 0101404 A2 JP 2002505280 T NO 20004331 A PL 342883 A1 SK 12982000 A3 TR 200002507 T2 WO 9944601 A1	20-09-1999 31-10-2000 10-09-1999 18-04-2001 22-09-1999 28-10-2001 19-02-2002 31-08-2000 16-07-2001 09-04-2001 21-12-2000 10-09-1999

Form PCT/ISA/2010 (dated family search) (Mly 16/02)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
// C 0 7 D 333/56 C 0 7 D 333/56

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 オーウェン・ブレンダン・ウォレス

アメリカ合衆国4 6 0 7 7 インディアナ州ザイオンズビル、チェイス・サークル4 3 4 1番

(72)発明者 ティモシー・ジョン・ガーネット

アメリカ合衆国4 6 2 2 0 インディアナ州インディアナポリス、タキシード・レイン6 6 1 6番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BB02 BC21 GA03 GA12 MA02 MA04 NA06 NA14

ZA36 ZA81 ZC75