

(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2004-507494

(P2004-507494A)

(43) 公表日 平成16年3月11日(2004.3.11)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/56

4 C 0 7 6

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/72

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/137

4 C 2 0 6

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/06

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-522868 (P2002-522868)

(86) (22) 出願日 平成13年8月31日 (2001.8.31)

(85) 翻訳文提出日 平成15年2月24日 (2003.2.24)

(86) 国際出願番号 PCT/GB2001/003928

(87) 国際公開番号 W02002/017894

(87) 国際公開日 平成14年3月7日 (2002.3.7)

(31) 優先権主張番号 60/229, 381

(32) 優先日 平成12年8月31日 (2000.8.31)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397009934

グラクソ グループ リミテッド

GLAXO GROUP LIMITED

イギリス ミドルセックス ユービー6

Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ

ー アベニュー グラクソ ウェルカム

ハウス (番地なし)

Glaxo Wellcome Hous

e, Berkeley Avenue G

reenford, Middlesex

UB6 ONN, Great Brita

in

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾンとの合剤の使用

(57) 【要約】

本発明は、慢性閉塞性肺疾患の治療のための、サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾンとの合剤の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とプロピオン酸フルチカゾンとの有効量の合剤を投与することを含む、ヒトなどの哺乳動物における C O P D を治療する方法。

【請求項 2】

サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とプロピオン酸フルチカゾンとが結合した医薬製剤として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とプロピオン酸フルチカゾンとが吸入により投与される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

サルメテロールがキシナホ酸塩として投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

C O P D の治療のための薬剤を製造するためのサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とプロピオン酸フルチカゾンとの合剤の使用。

【請求項 6】

薬剤が結合した医薬製剤である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

薬剤が吸入治療に適している、請求項 5 または 6 に記載の使用。

20

【請求項 8】

サルメテロールがキシナホ酸塩の形態である、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩およびプロピオン酸フルチカゾン、並びに製薬上許容される担体または賦形剤および場合によっては一種以上の他の治療剤を含む、C O P D の治療のための医薬製剤。

【請求項 10】

吸入に適した形態である、請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

サルメテロールがキシナホ酸塩の形態である、請求項 9 または 10 に記載の医薬製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、慢性閉塞性肺疾患の治療のための、サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾンとの合剤の使用に関する。

【0002】

喘息およびその他の呼吸系疾患の治療に用いるための β - 2 アドレナリンアゴニストサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とコルチコステロイドプロピオン酸フルチカゾンとの合剤が、GB 2 235 627 に記載されている。

【0003】

プロピオン酸フルチカゾン自体は、GB 2 088 877 より、抗炎症性活性を有し、鼻、喉または肺のアレルギーおよび炎症状態、例えば喘息および花粉症などの鼻炎の治療に有用であることが知られている。しかし、慢性閉塞性肺疾患の治療におけるコルチコステロイド吸入の臨床的な有用性は、例えば Calverley and Barnes 編集の American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol 161, pp 341 - 344, 2000 に述べられているように、不明である。

40

【0004】

サルメテロールは、GB 2 140 800 より知られており、そのキシナホ酸塩の形態で、喘息および慢性閉塞性肺疾患の治療のために臨床的に使用されている。

50

【0005】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、慢性気管支炎、気種および慢性閉塞性気道疾患を包含する一般的な用語である。COPDは、慢性的にゆっくりと進行する疾患であり、数ヶ月に亘って顕著な変化がない気動閉塞を特徴とする。喘息とちがって、FEV₁（努力呼気肺活量）により計測されるCOPDにおける流量制限は、通常値に戻ることはない。COPDの症状は、疾患の重篤度により異なり、例えば痰を伴うかまたは伴わない咳や、喘鳴を伴うかまたは伴わない息切れ（呼吸困難）などがある。1990～1992年に、イギリスにおいて、COPDに起因して65歳以上の人々が81,500人死亡した。COPDの臨床管理で使用できる治療剤が今でも必要とされている。

【0006】

10

さらに特定の態様において、本発明は、COPDに関連した症状、特に息切れの治療および緩和、健康状態の向上、並びに経口コルチコステロイドによる治療を必要とする場合を含む悪化率の低下に関する。

【0007】

本発明者らは、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とプロピオン酸フルチカゾンとの合剤の使用に、COPDの治療において、サルメテロール単独での使用を超える臨床的利点があり得ることを提案する。

【0008】

したがって、本発明は、哺乳動物、例えばヒトにおけるCOPDの治療方法を提供し、この方法は、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩とプロピオン酸フルチカゾンとの有効量の合剤を投与することを含む。

20

【0009】

その他に、COPDの治療のための薬剤の製造におけるサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩と、プロピオン酸フルチカゾンとの有効量の合剤の使用を提供する。

【0010】

ここで用いる「治療」の用語は、臨床的な結果の向上、例えば、肺機能の向上および／または喘鳴を伴うかまたは伴わない息切れ（呼吸困難）などの症状の緩和、および／または健康状態の向上、および／または経口コルチコステロイドによる治療を必要とする場合を含む悪化率の低下を意味する。健康状態は、St. George's Respiratory Questionnaire (Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and Littlejohns P., A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire, Am. Rev. Respir. Dis., vol. 145, pp 1321-7, 1992)を用いて測定することができる。

30

【0011】

明細書及び特許請求の範囲を通じて、特に指示がなければ、「からなる」又は「含む」の語及びそれらの語尾変化形は、述べられている1つ以上の物質若しくは工程を含むことを意味するが、他の物質又は工程を除くことを意味するわけではない。

40

【0012】

サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾンとの合剤の化合物は、同じまたは異なる医薬製剤として同時に、または連続的に投与されることがわかるだろう。連続的に投与する場合は、第二の活性成分および続くいずれかの活性成分の投与の遅れによって活性成分の合剤の有利な治療効果を損なうべきではない。本発明の好ましい態様において、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とプロピオン酸フルチカゾンとは、結合した医薬製剤として投与される。本発明にしたがって投与されるサルメテロールとフルチカゾンの重量／重量比は、好ましくは4：1～1：20の範囲内にある。

【0013】

治療効果を達成するのに必要なサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例え

50

ばキシナホ酸塩とプロピオン酸フルチカゾンの量は、当然に、特定の塩の形態、投与経路、治療中の患者および治療される特定の疾患または病気によって変化する。本発明の合剤は、吸引により、成人に1日当り $50\mu\text{g} \sim 2000\mu\text{g}$ 、好ましくは1日当り $100\mu\text{g} \sim 1500\mu\text{g}$ 、より好ましくは1日当り $50\mu\text{g} \sim 1000\mu\text{g}$ のプロピオン酸フルチカゾンと、1日当り $50\mu\text{g} \sim 200\mu\text{g}$ 、好ましくは1日当り $50\mu\text{g} \sim 100\mu\text{g}$ のサルメテロールの投与が可能である。好ましい合剤は、 $250\mu\text{g}$ または $500\mu\text{g}$ のプロピオン酸フルチカゾンと、 $50\mu\text{g}$ のサルメテロールとを含む。1日の投与量を数回、例えば1日2回に分けて投与することができる。

【0014】

サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩とプロピオン酸フルチカゾンは粗薬として投与することができるが、それらのいずれもが医薬製剤としてあることが好ましい。

【0015】

本明細書において「活性成分」とは、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩、および/またはプロピオン酸フルチカゾンを意味する。

【0016】

最も好ましい経路は、例えば患者の状態および病気しだいであり得るが、好ましい製剤として、経口的、非経口的（皮下、皮内、筋肉内、静脈内および関節内など）、吸入（様々な型の定量加圧式エアゾール、ネブライザーまたは吹きつけ器により生成される微粒子粉末または霧など）、直腸および局所的（真皮、ほお、舌下および眼球内）に投与するのに適しているものがある。製剤は、好都合には単位投与形態で提示され、薬学の分野においてよく知られたいずれかの方法で製造することができる。どの方法も、活性成分を一種以上の補助的な成分を構成する担体と結合させる工程を含む。一般的に、製剤は、活性成分を均等および密接に液状担体若しくは細かく分割した固体担体またはその両方と結合させ、次いで必要ならば所望の製剤へと製品を形作ることにより製造される。

【0017】

好ましくは、本発明で使用される医薬製剤は、吸入による投与に適している。吸入製剤は、粉末組成物またはスプレー組成物の形態にすることができ、粉末組成物は好ましくはラクトースを含み、スプレー組成物は例えば水溶液若しくは懸濁液または適当な推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適当なガスの使用により加圧パックから噴射されるエアロゾルとして製剤することができる。本発明に使用するのに好ましいエアロゾルスプレー組成物は、WO 93 / 11743に記載されている。

【0018】

好ましい製剤は、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩、プロピオン酸フルチカゾン、およびラクトースを含む粉末組成物である。

【0019】

別の好ましい製剤は、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩、プロピオン酸フルチカゾン、並びに推進剤として1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンおよび/または1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンからなるエアロゾル製剤である。

【0020】

例えばゼラチンのカプセル若しくは薬包または例えば積層アルミニウムホイルのブリスターを吸入器または吹き付け器で用いるために、本発明の化合物および適当な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンなどの粉末混合物を含めて製剤することができる。

【0021】

霧状にして吸入するための溶液は、酸若しくはアルカリ、緩衝塩、等張化剤または抗菌剤などの剤を添加した水性賦形剤により製造することができる。これらは濾過またはオートクレーブでの加熱により殺菌するか、または非殺菌製品とすることができる。

【0022】

特に上述した成分の他に、本発明に用いる製剤は、当該製剤の型に関連する、従来技術において知られたその他の剤、例えば、経口投与に適したものに香料を含み得ることを理解すべきである。さらに、本発明に用いるサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩とプロピオン酸フルチカゾンとの合剤は、さらに別の活性成分、例えば、別の気管支拡張剤、好ましくは抗コリン作用薬、例えばイプラトロピウム、チオトロピウム若しくはオキシトロピウムなど、またはメチルキサンチン、例えばテオフィリンなど、別の抗炎症薬、例えばクロモグリク酸ナトリウム若しくはネドクロミルナトリウムなど、抗ヒスタミン剤または粘液溶解薬と組み合わせて用いることができる。

【0023】

このように、本発明のさらなる態様にしたが、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩、例えばキシナホ酸塩およびプロピオン酸フルチカゾン並びに製薬上許容される担体または賦形剤、並びに場合によっては一種以上のその他の治療剤を含む、COPDの治療のための医薬製剤を提供する。好ましくは医薬製剤は、吸入に適した形態である。

【0024】

実施例

無作為に抽出し、二重盲検で、平行してグループに6ヶ月の臨床試験を行い、COPD患者におけるサルメテロールとプロピオン酸フルチカゾンとの合剤製品の吸入、サルメテロールの吸入、プロピオン酸フルチカゾンの吸入およびプラセボの効果を比較した。それぞれのグループの患者を、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン50 μ g/500 μ g(165人の患者)、サルメテロール50 μ g(160人の患者)、プロピオン酸フルチカゾン500 μ g(168人の患者)、またはプラセボ(181人の患者)のいずれかで処置した。これらはすべて1日に2回、乾燥粉末吸入器(DISKUS(商標)、Glaxo Wellcome)により投与した。サルメテロール(合剤の一部として、および単一療法としての両方)を、そのキシナホ酸塩として投与した。この実験の対象とした患者の71%が、ほとんど戻らないCOPDの基準、すなわち、400 μ gのサルブタモール(短時間作用性の β -2アゴニスト)の吸入後に予測される10%未満のFEV₁を満たしていた。治療の第1日目の投与前FEV₁と次の治療の来診時の投与前FEV₁の差を計測した結果を図1に示す。投与後FEV₁およびPEFRを同様に測定した結果をそれぞれ図2および3に示す。一時的呼吸困難スコア(Transitional Dyspnea Score(TDI))(Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, and Feinstein AR; Chest, (1984) 85:751-8参照)についてもそれぞれの来診時に計測した結果を図4に示す。

【0025】

さらにCOPDの患者は、プラセボ比較臨床試験12ヶ月の治療期間において、サルメテロールキシナホ酸塩およびプロピオン酸フルチカゾン合剤製品吸入を規則的に行うことにより、急速に肺の機能が向上し、息切れが減少し、また症状緩和薬物の使用が減少した。図5は、試験に登録した全ての患者についての試験期間にわたる投与前FEV₁の向上の平均を示す(包括解析集団)。図6は、症状緩和薬物(Ventolin(商標)(サルブタモール)、Glaxo Wellcome)の投与が必要なかった場合の日の平均%を示す。COPD悪化のリスクの他に、図7に示すように、経口コルチコステロイドの追加の治療過程の必要性が大きく減少した。St. George's Respiratory Questionnaire(Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and Littlejohns P., A self-complete measure of health status for chronic air flow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire, Am. Rev. Respir. Dis., vol. 145, pp 1321-7, 1992)を用いて測定し、図8に示したように、健康状態にも大きな向上がみられた。

【0026】

図 1 ~ 8 において、次の略号を用いている：

S a l 5 0 : サルメテロール 5 0 μ g を投与された患者

F P 5 0 0 : プロピオン酸フルチカゾン 5 0 0 μ g を投与された患者

S F C 5 0 / 5 0 0 : サルメテロール / プロピオン酸フルチカゾン 5 0 μ g / 5 0 0 μ g
を投与された患者

F E V₁ : 1 秒間の努力呼気肺活量

P E F R : ピークの呼気流量

E P : 最終点

P L A : プラセボ

O C S : 経口コルチコステロイド

B / L : 基準線 (試験の開始前)

S G Q R : S t . G e o r g e ' s R e s p i r a t o r y Q u e s t i o n n a i
r e

w k s : 試験を行った週

【図面の簡単な説明】

【図 1】

投与前 F E V₁ の変化を示すグラフ。

【図 2】

投与後 F E V₁ の変化を示すグラフ。

【図 3】

P E F R の変化を示すグラフ。

【図 4】

一時的呼吸困難スコア (T D I) のグラフ。

【図 5】

投与前 F E V₁ の向上の平均。

【図 6】

緩和薬 V E N T O L I N を必要としない日の割合。

【図 7】

経口コルチコステロイドの追加治療の必要性。

【図 8】

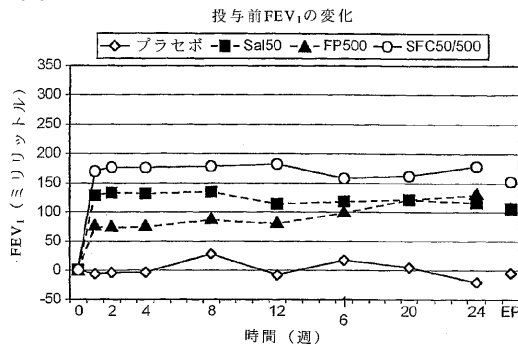
S G R Q。

10

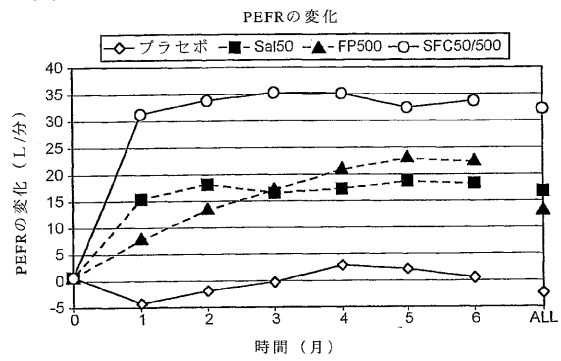
20

30

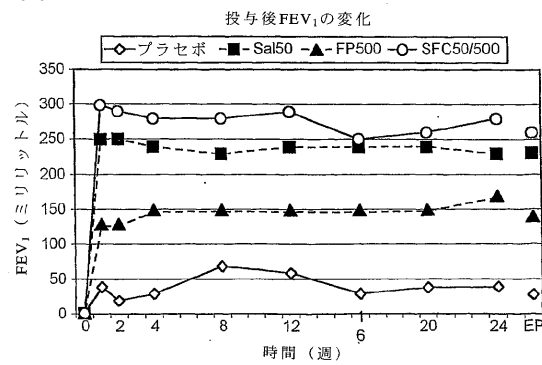
【図 1】



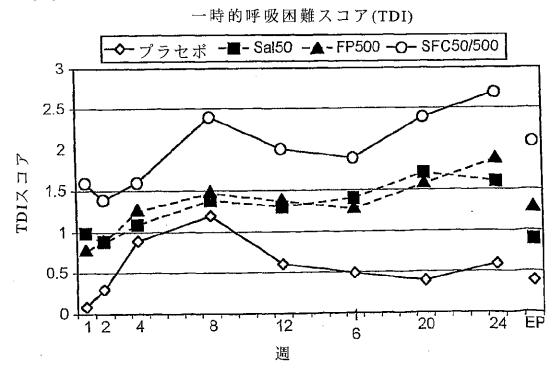
【図 3】



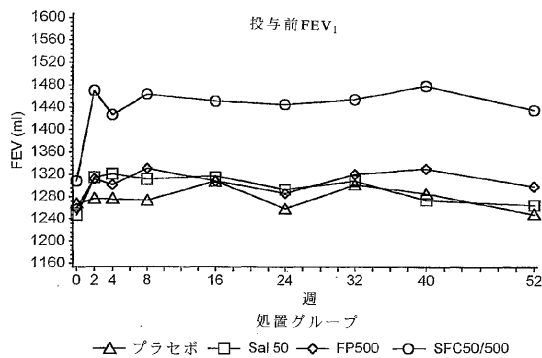
【図 2】



【図 4】

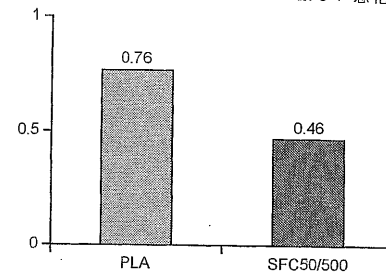


【図 5】

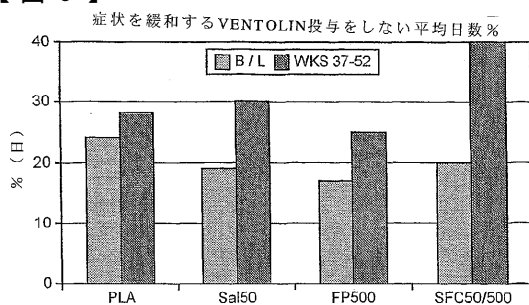


【図 7】

1年毎の、患者毎にOCSを必要とする緩やかなおよび/または激しい悪化程度の平均

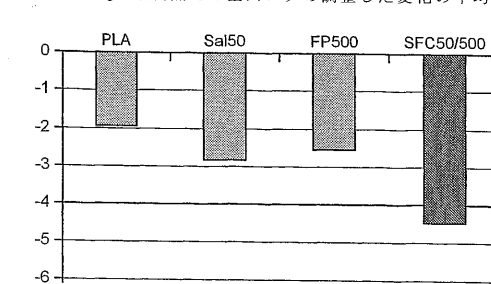


【図 6】



【図 8】

SGRQ: 最終点での全スコアの調整した変化の平均



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 March 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/17894 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/00**
- (21) International Application Number: PCT/GB01/03928
- (22) International Filing Date: 31 August 2001 (31.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/229,381 31 August 2000 (31.08.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **HORSTMAN, Donald, Herbert** [US/US]; SmithKline Beecham Corporation, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US); **MADEN, Claire, Julia** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Stockley Park West, Uxbridge UB11 1BT (GB).
- (74) Agent: **EASEMAN, Richard, Lewis**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (81) Designated States (national): 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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 02/17894 A2

(54) Title: USE OF SALMETEROL AND FLUTICASONE PROPIONATE COMBINATION

(57) Abstract: The present invention relates to the use of salmeterol and fluticasone propionate combinations for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

1

Use of salmeterol and fluticasone propionate combination

The present invention relates to the use of salmeterol and fluticasone propionate combinations for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

5

The combination of the beta-2 adrenergic agonist salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof and the corticosteroid fluticasone propionate has been described in GB 2 235 627 for use in the treatment of asthma and other respiratory disorders.

10

Fluticasone propionate is itself known from GB 2 088 877 to have anti-inflammatory activity and to be useful for the treatment of allergic and inflammatory conditions of the nose, throat, or lungs such as asthma and rhinitis, including hay fever. However, the clinical utility of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease is uncertain as discussed, for example, in the editorials by Calverley and Barnes, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol 161, pp341-344, 2000.

15

20

Salmeterol is known from GB 2 140 800 and is used clinically in the form of its xinafoate salt for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

25

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a general term encompassing chronic bronchitis, emphysema, and chronic obstructive airways disease. COPD is a chronic slowly progressive disorder characterised by airways obstruction which does not change markedly over several months. Unlike asthma, airflow limitation in COPD as measured by FEV₁ (forced expiratory volume) can never be returned to normal values. Symptoms of COPD, which

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

2

vary with the severity of the disease, include coughing with or without sputum, and breathlessness (dyspnea) with or without wheezing. In the UK during the period 1990 to 1992 there were 81,500 deaths attributable to COPD in people aged over 65. There still exists the need for further therapeutic agents which could be used in the clinical management of COPD.

In a more particular aspect, the present invention relates to treatment and alleviation of the symptoms associated with COPD, particularly of breathlessness, to improvement in health status and to a reduction in exacerbation rate including those requiring treatment with oral corticosteroids.

We now propose that the use of a combination of salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof and fluticasone propionate may have clinical advantages in the treatment of COPD over the use of salmeterol alone.

Accordingly, the present invention provides a method for treatment of COPD in a mammal, such as a human, which comprises administering an effective amount of a combination of salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, and fluticasone propionate.

In the alternative, there is provided the use of a combination of salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, and fluticasone propionate for the manufacture of a medicament for treatment of COPD.

As used herein, the term "treatment" means the improvement of clinical outcome, for example, improvement of lung function and/or alleviation of symptoms such as breathlessness (dyspnea) with or without wheezing, and/or improvement in health status, and/or a reduction in exacerbation rate including

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

3

those requiring treatment with oral corticosteroids. Health status may be measured using the St. George's Respiratory Questionnaire (Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and Littlejohns P., A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire, *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 145, pp 1321-7, 1992).

Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers but not to the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

It will be appreciated that the compounds of the salmeterol and fluticasone propionate combination may be administered simultaneously, either in the same or different pharmaceutical formulations, or sequentially. Where there is sequential administration, the delay in administering the second and any subsequent active ingredient should not be such as to lose the beneficial therapeutic effect of the combination of the active ingredients. In a preferred aspect of the invention, the salmeterol or its physiologically acceptable salt and the fluticasone propionate are administered as a combined pharmaceutical formulation. The weight/weight ratio of salmeterol to fluticasone administered according to the invention is preferably in the range 4:1 to 1:20.

The amount of salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, and fluticasone propionate which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular salt form, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated. The combination of the invention may be administered by inhalation to an adult human at a dose of from 50 μ g to 2000 μ g per day,

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

4

suitably 100 μ g to 1500 μ g per day, more suitably 500 μ g to 1000 μ g per day of fluticasone propionate and 50 μ g to 200 μ g per day, suitably 50 μ g to 100 μ g per day of salmeterol. Preferred combinations include 250 μ g or 500 μ g of fluticasone propionate and 50 μ g of salmeterol. The daily dose may be
5 administered as several sub-doses, for example, twice daily.

While it is possible for salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, and fluticasone propionate to be administered as raw drugs, it is preferable to present each of them as a pharmaceutical formulation.

10

Hereinafter, the term "active ingredient" means salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, and/or fluticasone propionate.

15 Suitable formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), inhalation (including fine particle dusts or mists which may be generated by means of various types of metered dose pressurised aerosols, nebulisers or insufflators), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and
20 intraocular) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes
25 one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

5

Preferably, the pharmaceutical formulations used in accordance with the present invention are suitable for administration by inhalation. Inhalation formulations may be in the form of powder compositions which will preferably contain lactose, or spray compositions which may be formulated, for example, as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, 1,1,1,2-tetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. Suitable aerosol spray compositions for use in accordance with the invention are described in WO 93/11743.

A preferred formulation is a powder composition comprising salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, fluticasone propionate and lactose.

Another preferred formulation is an aerosol formulation consisting of salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, fluticasone propionate, and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane and/or 1,1,1,2-tetrafluoroethane as propellant.

Capsules and cartridges of for example gelatin, or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Solutions for inhalation by nebulation may be formulated with an aqueous vehicle with the addition of agents such as acid or alkali, buffer salts, isotonicity adjusting agents or antimicrobials. They may be sterilised by filtration or heating in an autoclave, or presented as a non-sterile product.

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

6

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations used according to the invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents. Furthermore, the combination of salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, and fluticasone propionate used according to the present invention may be used in combination with a further active ingredient, for example another bronchodilator suitably an anticholinergic such as ipratropium, tiotropium, or oxitropium, or a methylxanthine such as theophylline, another anti-inflammatory drug such as sodium cromoglycate or nedocromil sodium, an antihistamine or mucolytic.

Thus according to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical formulation for the treatment of COPD comprising salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof, such as the xinafoate salt, and fluticasone propionate, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic agents. Preferably, the pharmaceutical formulation is in a form which is suitable for inhalation.

EXAMPLES

A randomised, double-blind, parallel group 6 month clinical trial was conducted to compare the effects of an inhaled salmeterol and fluticasone propionate combination product, inhaled salmeterol, inhaled fluticasone propionate, and placebo in COPD patients. Each group of patients was treated with either salmeterol/fluticasone propionate 50µg/500µg (165 patients), salmeterol 50µg (160 patients), fluticasone propionate 500µg (168 patients), or placebo (181 patients), all administered twice daily by a dry-powder inhaler (DISKUS™, Glaxo

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

7

Wellcome). Salmeterol, both as part of the combination product and as a monotherapy, was administered as its xinafoate salt. 71% of the patients included in the study met the poorly reversible criteria for COPD, i.e. ΔFEV_1 less than 10% predicted following inhalation of 400 μ g salbutamol (a short-acting beta-2 agonist). The differences between the predose FEV_1 on the first day of treatment and predose FEV_1 at subsequent treatment visits was measured, the results of which are shown in Figure 1. Post-dose FEV_1 and PEF_R were measured similarly giving the results shown in Figures 2 and 3 respectively. The Transitional Dyspnea Score (TDI) (see Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, and Feinstein AR; Chest, (1984) 85:751-8) was also measured at each visit and the results are shown in Figure 4.

In a further placebo-controlled clinical trial of 12 months treatment duration in patients with COPD, regular use of an inhaled salmeterol xinafoate and fluticasone propionate combination product rapidly improved lung function, reduced breathlessness and reduced the use of relief medication. Figure 5 shows the mean improvement in pre-dose FEV_1 over time for all the patients enrolled in the trial (the intent-to-treat population). Figure 6 shows the mean % days when no relief medication (Ventolin™ (salbutamol), Glaxo Wellcome) was required. In addition the risk of COPD exacerbation and the need for additional courses of oral corticosteroids was significantly reduced, as shown in Figure 7. There were also significant improvements in health status, as measured using the St. George's Respiratory Questionnaire (Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and Littlejohns P., A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire, *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 145, pp 1321-7, 1992), and shown in Figure 8.

In Figures 1 to 8, the abbreviations used are as follows:

Sal50: patients receiving salmeterol 50 μ g

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

8

FP500: patients receiving fluticasone propionate 500µg

SFC50/500: patients receiving salmeterol/fluticasone propionate 50µg/500µg.

FEV₁: forced expiratory volume in one second

PEFR: peak expiratory flow rate

5 EP: end point

PLA: placebo

OCS: oral corticosteroid

B/L: baseline (prior to commencement of trial)

SGQR: St George's Respiratory Questionnaire

10 wks: weeks into trial

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

9

16

CLAIMS

1. A method for treatment of COPD in a mammal, such as a human, which
comprises administering an effective amount of a combination of salmeterol
or a physiologically acceptable salt thereof and fluticasone propionate.
2. A method according to claim 1 wherein the salmeterol or physiologically
acceptable salt thereof and fluticasone propionate are administered as a
combined pharmaceutical formulation.
3. A method according to claim 1 or 2 in which the salmeterol or physiologically
acceptable salt thereof and fluticasone propionate are administered by
inhalation.
4. A method according to any one of claims 1 to 3 in which the salmeterol is
administered as the xinafoate salt.
5. Use of a combination of salmeterol or a physiologically acceptable salt
thereof and fluticasone propionate for the manufacture of a medicament for
the treatment of COPD.
6. Use according to claim 5 wherein the medicament is a combined
pharmaceutical formulation.
7. Use according to claim 5 or 6 in which the medicament is suitable for
inhalation therapy.

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

10

8. Use according to any one of claims 5 to 7 in which the salmeterol is in the form of the xinafoate salt.
9. A pharmaceutical formulation for the treatment of COPD comprising salmeterol or a physiologically acceptable salt thereof and fluticasone propionate, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient and optionally one or more other therapeutic agents.
10. A pharmaceutical formulation according to claim 9 which is in a form suitable for inhalation.
11. A pharmaceutical formulation according to either claim 9 or 10 in which the salmeterol is in the form of the xinafoate salt.

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

1 / 4

FIG. 1

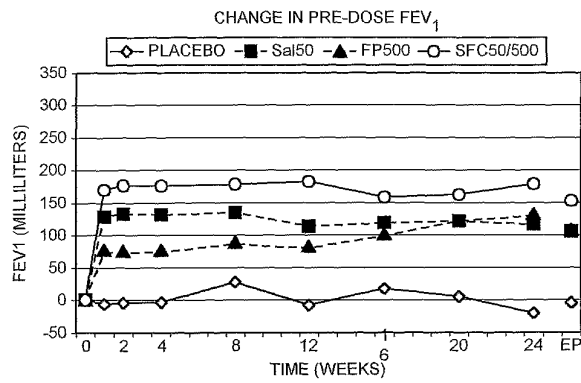
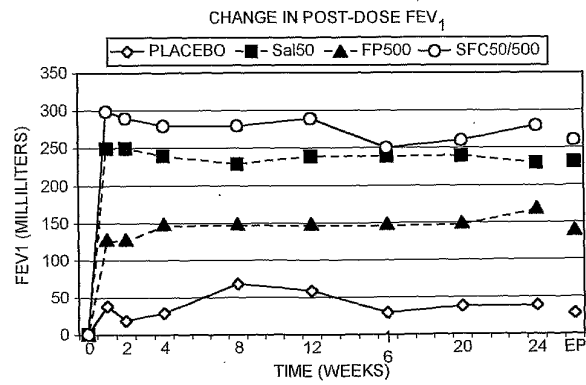


FIG. 2



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

2 / 4

FIG. 3
CHANGE IN PEFR

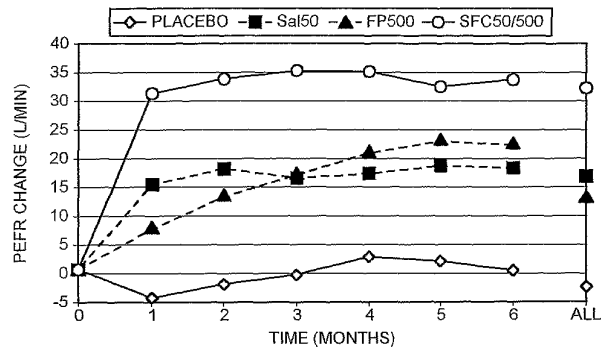
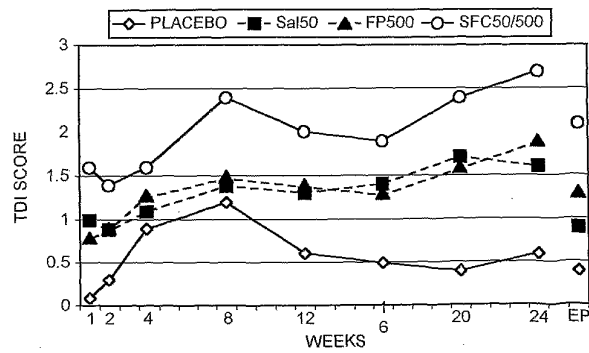


FIG. 4

TRADITIONAL DYSPNEA SCORE (TDI)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

3 / 4

FIG. 5

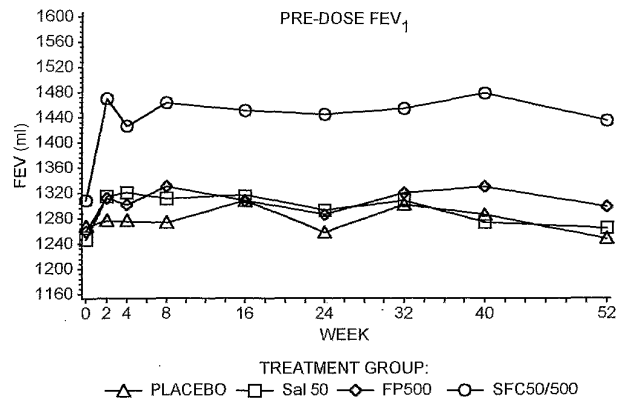
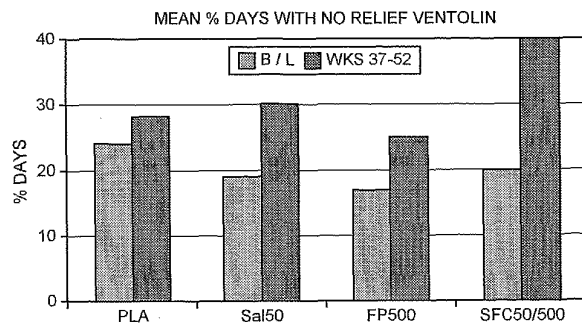


FIG. 6

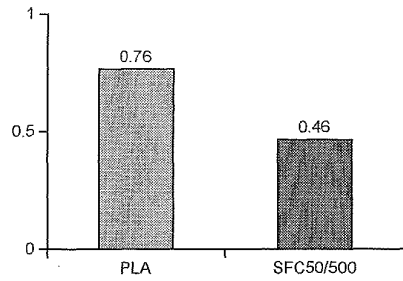
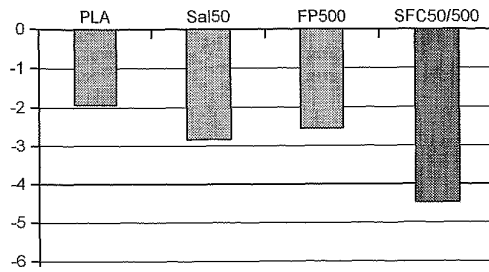


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/17894

PCT/GB01/03928

4 / 4

FIG. 7MEAN RATE OF MODERATE AND / OR SEVERE EXACERBATIONS
REQUIRING OCS PER PATIENT PER YEAR**FIG. 8**SGRQ: ADJUSTED MEAN CHANGE
IN TOTAL SCORE AT ENDPOINT

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 March 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/017894 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/575,
A61P 11/00, A61K 31/135 // (A61K 31/575, 31:135)

(21) International Application Number: PCT/GB01/03928

(22) International Filing Date: 31 August 2001 (31.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/229,381 31 August 2000 (31.08.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HORSTMAN, Don-
ald, Herbert [US/US]; SmithKline Beecham Corporation,
Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle
Park, NC 27709 (US), MADEN, Claire, Julia [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Stockley Park West, Uxbridge UB11
1BT (GB).(74) Agent: EASEMAN, Richard, Lewis; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great
West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(81) Designated States (national): AF, 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, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, PH, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

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

(88) Date of publication of the international search report:
8 August 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/017894 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION OF SALMETEROL AND FLUTICASONE PROPIONATE

(57) Abstract: The present invention relates to the use of salmeterol and fluticasone propionate combinations for the treatment of
chronic obstructive pulmonary disease.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/03928
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/575 A61P11/00 A61K31/135 //(A61K31/575,31:135)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation 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, MEDLINE, WPI Data, BIOSIS, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MANCINI V ET AL: "FLUTICASONE PROPIONATE OR BUDESONIDE WITH SALMETEROL IN BRONCHIAL SEVERE ASTHMA IN PEDIATRIC AGE" ALLERGY, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 53, no. SUPPL 43, 25 June 1998 (1998-06-25), page 185 XP001013216	9-11
Y	ISSN: 0105-4538 abstract	1-8
P,X	WO 01 47493 A (GLAXO GROUP LTD ;JOHNSON PAUL (GB); CRIPPS ALAN LESLIE (GB)) 5 July 2001 (2001-07-05) page 1, line 17-29 page 2, line 7-11; claims 1-4 --- -/-	1-11
☒ 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* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* 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, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 May 2002		Date of mailing of the international search report 06/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herrera, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 01/03928

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 28535 A (WYATT DAVID A :GLAXO GROUP LTD (GB); TAYLOR ANTHONY J (GB)) 26 April 2001 (2001-04-26) page 3, line 22-31; claims 1-6	1-11
P,X	MARKHAM A ET AL: "INHALED SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE COMBINATION A REVIEW OF ITS USE IN PERSISTENT ASTHMA" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 60, no. 5, November 2000 (2000-11), pages 1207-1233, XP001013660 ISSN: 0012-6667	9-11
P,Y	page 1217, right-hand column, paragraphs 2,3	1-8
P,X	PALMOVIST M ET AL: "ONSET OF BRONCHODILATION OF BUDESONIDE/FORMOTEROL VS SALMETEROL/FLUTICASONE IN SINGLE INHALERS" PULMONARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 14, no. 1, 2001, pages 29-34, XP001013120 ISSN: 1094-5539	9-11
P,Y	abstract	1-8

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 01/03928

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147493	A	05-07-2001	AU 2206801 A	09-07-2001
			WO 0147493 A1	05-07-2001
WO 0128535	A	26-04-2001	AU 1141101 A	30-04-2001
			AU 1385801 A	30-04-2001
			WO 0128514 A1	26-04-2001
			WO 0128535 A2	26-04-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 A 6 1 P 43/00 1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,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,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100118773
弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389
弁理士 新井 栄一

(72)発明者 ホーストマン, ドナルド, ハーバート
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 メイデン, クレア, ジュリア
イギリス国 ユービー 1 1 1 ビーティー アクスブリッジ, ストックレイ パーク ウェスト,
グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C076 AA24 BB27 CC15 DD23 FF68
4C086 AA01 AA02 DA08 MA01 MA04 MA13 NA05 NA14 ZA59 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA10 KA15 MA02 MA04 MA33 NA05 NA14 ZA59
ZC75