

(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2004-509920

(P2004-509920A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/375	A 6 1 K 31/375	
A 6 1 K 31/522	A 6 1 K 31/522	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-530053 (P2002-530053)	(71) 出願人	503119339
(86) (22) 出願日	平成13年9月27日 (2001.9.27)		ボード オブ トラスティーズ オペレー
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月31日 (2003.3.31)		ティング ミシガン ステート ユニヴァ
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/030272		ーシティ
(87) 国際公開番号	W02002/026223		アメリカ合衆国 4 8 8 2 4 - 1 0 4 6
(87) 国際公開日	平成14年4月4日 (2002.4.4)		ミシガン州 イースト ランシング アド
(31) 優先権主張番号	60/236, 751		ミニストレーション ビルディング 4 5
(32) 優先日	平成12年9月29日 (2000.9.29)		O
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100079049
			弁理士 中島 淳
		(74) 代理人	100084995
			弁理士 加藤 和詳
		(74) 代理人	100085279
			弁理士 西元 勝一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 カテコールアミン医薬組成物および方法

## (57) 【要約】

アドレナリン作用性化合物および補足化合物を含有する医薬組成物、およびそれを使用する方法。実施形態には 1、薬効未満量のアドレナリン作用性化合物、および安全有効量の前記アドレナリン作用性化合物の補足物を含有する組成物が含まれる。他の実施形態には、(a) 安全有効量のアドレナリン作用性化合物、および、(b) 保存過剰量のアスコルビン酸、安全有効量のオピオイド、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、安全有効量の D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物、を含んでなる組成物が含まれる。また、(c) アドレナリン作用性化合物低用量、および (d) 安全有効量の前記アドレナリン作用性化合物の補足物を投与することを含む、ヒトおよび他の動物におけるアドレナリン作用性受容体を調節するための方法も提供される。好ましくはアドレナリン作用性化合物はカテコールアミンである。好ましい補足物には、アスコルビン酸塩、特にアスコルビン酸が含まれる。方法は、神経障害、低血圧、前方障害、後方障害、鬱血性心不全、ショック、高血圧、出血、麻酔に関わる障害、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腸炎、クローン病、アナフィラキシー、間質性膀胱炎、過活動膀胱症候群、早産、重症筋無力症および緑内障の治療を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

薬効未満量のアドレナリン作用性化合物、および、安全有効量の、上記アドレナリン作用性化合物の補足物、を含む医薬組成物。

## 【請求項 2】

前記アドレナリン作用性化合物がカテコールアミンである請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

前記カテコールアミンがアルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 4】

前記補足物がアスコルビン酸塩、オピオイド、ポリカルボン酸キレート剤、D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記補足物がアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、デヒドロソアスコルビン酸、EDTA およびこれらの混合物よりなる群から選択される請求項 4 に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 6】

前記補足物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記補足物が EDTA である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 11】

前記オピオイドがモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセプチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペンタゾクリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフォルファン、マルブフィン、ブブレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類およびこれらの混合物を含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記補足物が D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 13】

前記 D - リボースおよび前記アデノシン誘導体が、L - リボース、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、サイクリック AMP およびこれらの混合物を含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記組成物が経口投与に適する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

前記補足物がアスコルビン酸塩、オピオイド、ポリカルボン酸キレート剤、D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 14 に

50

記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記補足物がアスコルビン酸塩である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、デヒドロソアスコルビン酸およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記オピオイドがモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセプチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペンタゾクリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフォルファン、マルブフィン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類およびこれらの混合物を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記補足物が D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記 D - リボースおよび前記アデノシン誘導体が、L - リボース、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、サイクリック AMP およびこれらの混合物を含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記組成物が非経腸投与に適する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記補足物がアスコルビン酸塩、オピオイド、ポリカルボン酸キレート剤、D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記補足物がアスコルビン酸塩である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、デヒドロソアスコルビン酸およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記アスコルビン酸塩が約 0 . 01 ミリモラー ~ 約 5 ミリモラーの濃度で存在する、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記オピオイドがモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセプチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペンタゾクリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフォルファン、マルブフィン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オ

10

20

30

40

50

キシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類およびこれらの混合物を含む、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記補足物が D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物を含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記 D - リボースおよび前記アデノシン誘導体が、L - リボース、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、サイクリック AMP およびこれらの混合物を含む、請求項 31 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 33】

前記組成物が局所投与に適する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記補足物がアスコルビン酸塩、オピオイド、ポリカルボン酸キレート剤、D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 33 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記補足物がアスコルビン酸塩である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、デヒドロソアスコルビン酸およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 35 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 37】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸である請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記アスコルビン酸塩が約 0 . 01 ミリモラー ~ 約 5 ミリモラーの濃度で存在する請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記補足物が EDTA である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 41】

前記補足物がオピオイドを含む請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

前記オピオイドがモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセプチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペンタゾクリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフォルファン、マルブフィン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類およびこれらの混合物を含む請求項 41 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 43】

前記補足物が D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物を含む、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記 D - リボースおよび前記アデノシン誘導体が、L - リボース、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、サイクリック AMP およびこれらの混合物を含む、請求項 43 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記投与が経皮投与である、請求項 33 に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 46】

前記投与が鼻内または肺投与である、請求項 33 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 47】

前記投与が眼投与である、請求項 33 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 48】

(a) 安全有効量のアドレナリン作用性化合物、および、  
(b) 保存過剰量のアスコルビン酸、安全有効量のオピオイド、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、安全有効量の D - リボースおよびアデノシン誘導体、およびこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物、  
を含む医薬組成物。

10

## 【請求項 49】

前記アドレナリン作用性化合物がカテコールアミンである、請求項 48 に記載の組成物。

## 【請求項 50】

前記カテコールアミンがアルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュドエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 49 に記載の組成物。

## 【請求項 51】

前記補足物が保存過剰量のアスコルビン酸塩、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 48 に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 52】

前記補足物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 51 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 53】

前記補足物がアスコルビン酸である、請求項 52 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 54】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 51 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 55】

前記補足物が EDTA である、請求項 54 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 56】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 48 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 57】

前記オピオイドがモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセプチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペンタゾクリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフォルファン、マルブフィン、ブブレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類およびこれらの混合物を含む、請求項 56 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 58】

薬効未満量の前記オピオイドを含む、請求項 56 に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 59】

前記補足物が D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物を含む、請求項 48 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 60】

前記 D - リボースおよび前記アデノシン誘導体が、L - リボース、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、サイクリック AMP およびこれらの混合物を含む、請求項 59 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 61】

前記組成物が経口投与に適する、請求項 48 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 62】

50

前記補足物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 6 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 3】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 6 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 6 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

前記組成物が経腸投与に適する、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

前記補足物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

注射可能な請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

更に安全有効量の麻酔剤を含む、局所麻酔を誘導するための、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

前記組成物が局所投与に適する、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 2】

前記組成物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

前記組成物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

前記組成物がオピオイドを含む、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

前記投与が経皮投与である、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 6】

前記投与が鼻内または肺投与である、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 7】

前記投与が眼投与である、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

( a ) 薬効未満量のカテコールアミン、および、

( b ) 保存過剰量のアスコルビン酸塩、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤およびこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物、を含む医薬組成物。

【請求項 7 9】

前記カテコールアミンがアルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 7 8 に記載の組成物。

【請求項 8 0】

前記組成物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 1】

前記組成物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

前記組成物が経口投与に適する、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 3】

前記組成物が経腸投与に適する、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8 4】

前記組成物が局所投与に適する、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8 5】

前記投与が経皮投与である、請求項 8 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8 6】

前記投与が鼻内投与または吸入によるものである、請求項 8 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8 7】

前記投与が眼投与である、請求項 8 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8 8】

( a ) 低用量のアドレナリン作用性化合物を前記治療対象に投与すること、および、 10

( b ) 安全有効量の、前記アドレナリン作用性化合物の補足物を、前記治療対象に投与すること、

を含む、ヒトまたは他の動物の治療対象におけるアドレナリン作用性受容体に関わる障害の治療方法。

## 【請求項 8 9】

前記アドレナリン作用性化合物がカテコールアミンである、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 9 0】

前記カテコールアミンがアルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選 20  
択される、請求項 8 9 に記載の方法。

## 【請求項 9 1】

前記補足物がアスコルビン酸塩、オピオイド、アヘン剤、ポリカルボン酸キレート剤、D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 9 2】

前記補足物が、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、デヒドロソアスコルビン酸、EDTA およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 9 1 に記載の方法。

## 【請求項 9 3】

前記補足物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 9 1 に記載の方法。 30

## 【請求項 9 4】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸を含む、請求項 9 3 に記載の方法。

## 【請求項 9 5】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 9 1 に記載の方法。

## 【請求項 9 6】

前記補足物が EDTA である、請求項 9 5 に記載の方法。

## 【請求項 9 7】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 9 1 に記載の方法。

## 【請求項 9 8】

前記オピオイドがモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセブチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペンタゾクリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフォルファン、マルブフィン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類およびこれらの混合物を含む、請求項 9 7 に記載の方法。 40

## 【請求項 9 9】

前記補足物が D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物を含む、請求項 9 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 0 0】

前記 D - リボースおよび前記アデノシン誘導体が、L - リボース、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、サイクリックAMPおよびこれらの混合物を含む請求項99記載の方法。

【請求項101】

前記投与が経口投与である、請求項88に記載の方法。

【請求項102】

前記投与が非経腸投与である、請求項88に記載の方法。

【請求項103】

前記投与が筋肉内注射により行なわれる、請求項102に記載の方法。

【請求項104】

前記投与が静脈内投与である、請求項102に記載の方法。

【請求項105】

前記投与が皮下注射により行なわれる、請求項102に記載の方法。

【請求項106】

前記投与が局所投与である、請求項88に記載の方法。

【請求項107】

前記投与が経皮投与である、請求項106に記載の方法。

【請求項108】

前記投与が鼻内または肺投与である、請求項106に記載の方法。

【請求項109】

前記投与が眼投与である、請求項106に記載の方法。

【請求項110】

神経障害を治療するための請求項88に記載の方法。

【請求項111】

前記障害が分裂病またはパーキンソン病である、請求項110に記載の方法。

【請求項112】

前記受容体が心機能を媒介する、請求項88に記載の方法。

【請求項113】

低血圧、前方障害、後方障害または鬱血性心不全の治療のための、請求項112に記載の方法。

【請求項114】

前記受容体が平滑筋機能を媒介する、請求項88に記載の方法。

【請求項115】

前記方法が血管平滑筋組織の収縮を強化する、請求項114に記載の方法。

【請求項116】

ショック、低血圧、出血または麻酔に関わる障害の治療のための、請求項115に記載の方法。

【請求項117】

麻酔剤の局所投与の間にホメオスタシスをもたらすための、請求項115に記載の方法。

【請求項118】

前記方法が平滑筋組織の弛緩を強化する、請求項114に記載の方法。

【請求項119】

高血圧の治療のための請求項118に記載の方法。

【請求項120】

慢性閉塞性肺疾患または喘息、肺気腫または気管支痙攣の治療のための、請求項88に記載の方法。

【請求項121】

喘息の治療のための請求項120に記載の方法。

【請求項122】

腸疾患またはクローン病の治療のための、請求項88に記載の方法。

10

20

30

40

50



## 【請求項 1 2 3】

アナフィラキシーの治療のための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 4】

間質性膀胱炎の治療のための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 5】

過活動膀胱症候群の治療のための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 6】

早産の治療のための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 7】

重症筋無力症の治療のための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 8】

緑内障の治療のための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 9】

眼科用途のための散瞳を誘発するための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 0】

鼻詰まり、または口腔または鼻内の炎症および浮腫の治療のための、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 1】

ヒトまたは他の動物の治療対象におけるアドレナリン作用性受容体に関わる障害の治療方法であって、

( a ) 安全有効量のアドレナリン作用性化合物を前記治療対象に投与すること、および、  
( b ) 保存過剰量のアスコルビン酸塩、安全有効量のオピオイド、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、安全有効量の D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物を前記治療対象に投与すること、  
を含む、ヒトまたは他の動物の治療対象におけるアドレナリン作用性受容体に関わる障害の治療方法。

## 【請求項 1 3 2】

前記アドレナリン作用性化合物がカテコールアミンである、請求項 1 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 3】

前記カテコールアミンがアルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 3 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 4】

前記補足物が保存過剰量のアスコルビン酸塩、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 5】

前記補足物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 1 3 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 6】

前記アスコルビン酸塩がアスコルビン酸を含む、請求項 1 3 5 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 7】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 1 3 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 8】

前記補足物が E D T A である請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 9】

前記補足物がオピオイドを含む、請求項 1 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 0】

前記オピオイドがモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセプチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペンタゾ

10

20

30

40

50

クリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフォルファン、マルブフィン、ブブレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類およびこれらの混合物を含む請求項に 1 3 9 記載の方法。

【請求項 1 4 1】

薬効未満量の前記オピオイドを含む、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記補足物が D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物を含む、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記 D - リボースおよび前記アデノシン誘導体が、L - リボース、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、サイクリック AMP およびこれらの混合物を含む、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

神経障害を治療するための請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記受容体が心機能を媒介する、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記受容体が平滑筋機能を媒介する、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

高血圧を治療するための請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

喘息を治療するための請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

鼻詰まり、または口腔または鼻内の炎症および浮腫の治療のための、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

ヒトまたは他の動物の治療対象におけるアドレナリン作用性受容体に関わる障害の治療方法であって、前記治療対象に、

( a ) 低用量のカテコールアミン、および、

( b ) 保存過剰量のアスコルビン酸塩、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、およびこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物、を投与することを含む、ヒトまたは他の動物の治療対象におけるアドレナリン作用性受容体に関わる障害の治療方法。

【請求項 1 5 1】

カテコールアミンがアルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記補足物がアスコルビン酸塩を含む、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記補足物がポリカルボン酸キレート剤を含む、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記投与が経口投与である請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記投与が非経腸投与である請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記投与が局所投与である請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

10

20

30

40

50

前記投与が経皮投与である請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記投与が鼻内または肺投与である請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記投与が眼投与である請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

ヒトまたは他の動物の治療対象における喘息の治療方法であって、

( a ) 低用量のカテコールアミンを前記治療対象に投与すること、および、

( b ) 安全有効量の、前記アドレナリン作用性化合物の補足物、を前記治療対象に投与すること、

10

を含む、ヒトまたは他の動物の治療対象における喘息の治療方法。

【請求項 1 6 1】

カテコールアミンがアルブテロール、エフェドリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記補足物がアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、デヒドロソアスコルビン酸、E D T A およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 6 0 に記載の方法。

20

【請求項 1 6 3】

前記投与が鼻内投与または吸入によるものである、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記補足物が保存過剰量のアスコルビン酸塩、安全有効量のオピオイド、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、安全有効量の D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

ヒトまたは他の動物の治療対象における高血圧の治療方法であって、

( a ) 低用量のカテコールアミンを前記治療対象に投与すること、および、

( b ) 安全有効量の前記アドレナリン作用性化合物の補足物を前記治療対象に投与すること、

30

を含む、ヒトまたは他の動物の治療対象における高血圧の治療方法。

【請求項 1 6 6】

前記カテコールアミンがアルブテロール、エフェドリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記補足物がアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、デヒドロソアスコルビン酸、E D T A およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 6 5 に記載の方法。

40

【請求項 1 6 8】

前記投与が鼻内投与または吸入によるものである、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記補足物が保存過剰量のアスコルビン酸塩、安全有効量のオピオイド、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、安全有効量の D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

ヒトまたは他の動物の治療対象のアドレナリン作用性受容体の調節のための用法を決定するための方法であって、

50

- ( a ) 前記受容体を調節するために有用なアドレナリン作用性化合物を選択すること、および、  
( b ) 前記アドレナリン作用性化合物の補足物を選択すること、  
( c ) 前記補足物の非存在下に前記治療対象に投与した場合に、前記受容体の調節において使用する前記アドレナリン作用性化合物の用量および投与頻度を決定すること、  
( d ) 前記アドレナリン作用性化合物の用量および前記補足物の用量の関数として、前記補足物の存在下に前記治療対象に投与した場合の前記受容体の調節における前記アドレナリン作用性化合物の有効性を評価すること、および、  
( e )

( i ) 前記評価工程 ( d ) において有効であると決定され、かつ前記工程 ( c ) において決定された用量よりも低値である前記アドレナリン作用性化合物の用量を選択すること、  
( i i ) 前記評価工程 ( d ) において有効であると決定され、かつ前記工程 ( c ) において決定された投与間隔よりも長期である投与間隔を選択すること、または、  
( i ) および ( i i ) の両方、  
により前記治療対象における前記受容体の調節のための用法を決定すること  
を含む、ヒトまたは他の動物の治療対象のアドレナリン作用性受容体の調節のための用法を決定するための方法。

【請求項 171】

前記選択工程 ( b ) が前記補足物および前記アドレナリン作用性化合物の間の結合を検出するための物理的、化学的または免疫学的な手法により前記補足物を同定することを含む、請求項 170 に記載の方法。

【請求項 172】

前記アドレナリン作用性化合物がアルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュドエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択されるカテコールアミンである、請求項 170 に記載の方法。

【請求項 173】

前記補足物がアスコルビン酸塩、オピオイド、ポリカルボン酸キレート剤、D - リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 170 に記載の方法。

【請求項 174】

請求項 170 に記載の方法により決定された用法を用いてアドレナリン作用性受容体により媒介される障害を治療するための方法。

【請求項 175】

請求項 174 記載の喘息の治療方法。

【請求項 176】

前記組成物が前記用法において用いられる場合に前記受容体の調節において有効である、アドレナリン作用性化合物および前記アドレナリン作用性化合物の補足物を含む医薬組成物を同定する工程を更に含む、請求項 170 に記載の方法。

【請求項 177】

請求項 176 の方法に従って同定された医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

( 発明の背景 )

本発明はアドレナリン作用性受容体により媒介される障害の新しい治療方法およびカテコールアミンおよび他のアドレナリン作用性化合物を含有する新しい医薬組成物に関する。例えば、本発明の組成物および方法は喘息、高血圧および鬱血性心疾患を含む種々の障害の治療におけるカテコールアミンおよびアスコルビン酸塩の使用を含む。

【0002】

カテコールアミンおよび関連のアドレナリン作用性 ( 交感神経作用性 ) 薬剤は広範な種類

10

20

30

40

50

の身体機能の調節に關与している。このような化合物は身体全体に渡り組織中に存在するアルファおよびベータアドレナリン作用性受容体に直接または間接的な作用を有する。これらの受容体により媒介される機能は多様であるため、その作用を促進する、またはこれに拮抗する物質は種々の臨床疾患の治療において有用である。

【0003】

アドレナリン作用性化合物の作用の大部分はおおまかに分類して以下の7種類、即ち、(1)特定の種類の平滑筋、例えば皮膚および粘膜に血流供給する血管中の平滑筋、および腺細胞、例えば唾液腺および汗腺中の腺細胞に対する末梢興奮作用、(2)特定のその他の種類の平滑筋、例えば腸壁内、気管支内および骨格筋に血流供給している血管内の平滑筋に対する末梢抑制作用、(3)心拍数および収縮力の増大に關与する心興奮作用、(4)肝および筋肉内のグリコーゲン分解速度の増大および脂肪組織からの遊離脂肪酸の放出等の代謝作用、(5)インスリン、レニンおよび下垂体ホルモンの分泌の変調のような内分泌作用、(6)中枢神経系作用、例えば呼吸促進および、一部のアドレナリン作用性物質の場合は覚醒、精神運動活動の亢進および食欲減退；および(7)シナプス前作用、即ちノルエピネフリンおよびアセチルコリンのような神経伝達物質の放出の抑制または促進をもたらす作用、に分類される。Goodman and GilmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition(1990)を参照できる。アドレナリン作用性化合物を用いて治療することのできる疾患には例えば、高血圧、ショック、心不整脈、喘息、アレルギー、心不全およびアナフィラキシーが含まれる。アドレナリン作用性化合物に対する身体組織の応答は化合物の直接の影響のみならず、生体のホメオスタシス応答によっても説明される。

10

20

【0004】

従って、アドレナリン作用性化合物の臨床使用は、その投与が数種の異なる身体機能に影響する可能性があることから、複雑化すると考えられる。副作用は希ではなく、使用する特定のアドレナリン作用性化合物およびそれを投与する際の用量は慎重に選択しなければならない。

【0005】

(発明の概要)

本発明はアドレナリン作用性化合物および補足化合物を含有する医薬組成物を提供する。

本発明の実施形態には、

薬効未満量のアドレナリン作用性化合物、および

安全有効量の、上記アドレナリン作用性化合物の補足物、

を含む組成物が含まれる。

30

【0006】

他の実施形態には、

(a)安全有効量のアドレナリン作用性化合物、および、

(b)保存過剰量のアスコルビン酸、安全有効量のオピオイド、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、安全有効量のD-リボースおよびアデノシン誘導体、およびこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物、

を含む組成物が含まれる。

40

【0007】

更にまた、ヒトまたは他の動物の治療対象におけるアドレナリン作用性受容体の調節方法であって、

(a)低用量のアドレナリン作用性化合物、および、

(b)安全有効量の、前記アドレナリン作用性化合物の補足物、

の投与を含む、上記方法が提供される。

【0008】

好ましくは、アドレナリン作用性化合物はカテコールアミンである。好ましい補足物にはアスコルビン酸塩、特にアスコルビン酸が含まれる。方法には、神経障害、低血圧、前方障害、後方障害、鬱血性心不全、ショック、高血圧、出血、麻酔に関わる障害、慢性閉塞

50

性肺疾患、喘息、腸炎、クローン病、アナフィラキシー、間質性膀胱炎、過活動膀胱症候群、早産、重症筋無力症および緑内障の治療方法が含まれる。

【 0 0 0 9 】

本発明の組成物および方法はアドレナリン作用性受容体の関わる障害の広範囲を治療するのに有効であることがわかっている。これらの方法および組成物の使用により、当該分野で公知のアドレナリン作用性組成物および方法と比較して、例えば増強された薬効、延長された作用持続時間、副作用の減少および投与の融通性等の利点を得られる。

【 0 0 1 0 】

( 発明の説明 )

本発明には、ヒトまたは他の動物の治療対象にアドレナリン作用性化合物を投与するための特定の新しい組成物および方法が含まれる。従って本発明において使用するべき特定の化合物および組成物は製薬上許容しうるものでなければならない。本明細書においては、このような「製薬上許容しうる」成分は合理的な利益／危険性の比率を伴い過度の望ましくない副作用（例えば毒性、刺激性およびアレルギー応答等）を伴うことなくヒトおよび／または動物に対して使用するのに適するものである。

【 0 0 1 1 】

本発明の組成物および方法は好ましくは、アドレナリン作用性化合物および前記アドレナリン作用性化合物の補足物を「相乗作用的」濃度で投与することを含む。従って、アドレナリン作用性化合物および補足物の組み合わせの投与の治療効果は、アドレナリン作用性化合物および補足物を個別に投与することの相加的效果よりも大きい。このような効果には、アドレナリン作用性化合物の作用の増大、アドレナリン作用性化合物の作用持続時間の延長、および、これ以外の方法では無効であるような用量であってもアドレナリン作用性化合物を有効なものとする、の1つ以上が含まれる。（本明細書においては、「含む」およびその類似表現は、非限定的なものであり、リスト中の項目の提示は、本発明の材料、組成物および方法においてやはり有用である他の類似の項目を排除するものではない。本明細書においては、「好ましい」および「好ましくは」という用語は特定の条件下で特定の利益をもたらす本発明の実施形態を指す。しかしながら、他の実施形態もまた同じまたは異なる状況下では好ましい場合がある。さらにまた、1つ以上の好ましい実施形態の提示は他の実施形態が有用ではないことを意味するものではなく、そして、本発明の範囲から他の実施形態を排除することを意図するものではない。）

本発明に含まれる実施形態のこのような作用は図1および2に示すとおりである。図1は補足物とともに投与した場合（1）、および、補足物を伴わずに投与した場合（2）の、用量の関数としてのアドレナリン作用性化合物の薬効を示す。これよりわかるとおり、アドレナリン作用性化合物の所定の用量D1（3）について、アドレナリン作用性の効果がE1の水準（4）からE2の水準（5）にまで増強される。好ましい実施形態においては、用量D1は補足物の存在がない場合に薬効未満の濃度である（即ち薬効水準E1は臨床上有意な効果ではない）。別の好ましい実施形態においては、水準E1は臨床上有意な効果であるが、その水準の薬効を得るのに、アドレナリン作用性化合物はより低用量のD2（6）でよい。

【 0 0 1 2 】

図2は補足物の投与を伴う、または伴わない場合の時間の関数としてのアドレナリン作用性化合物の作用を示す。時間に対する薬効のプロットは、補足物と共に投与したアドレナリン作用性化合物の第1の療法（1）、および、同じ濃度であるが補足物を伴わずに投与したアドレナリン作用性化合物の第2の療法（2）を示すものである。第1の療法（1）は、期間T2（4）に渡って所望の薬効水準E（3）以上に薬効を維持し、この期間は、同じ水準の薬効を第2の療法が維持した期間T1（5）よりも長い。本発明の一部の実施形態においては、図示されるとおり、アドレナリン作用性化合物を投与した場合、最大薬効（6）は補足物を伴った場合（1）と、伴わない場合（2）で本質的に同等である。別の実施形態においては、補足物と組み合わせた場合に、アドレナリン作用性化合物のより低い用量を用いて本質的に同一の最大薬効および持続時間延長（T2）が得られる。即ち

、このような実施形態においては、第1の療法(1)において投与されたアドレナリン作用性化合物の濃度は第2の療法(2)において投与されたものよりも低値である。更に別法の第3の療法実施形態(7)においては、アドレナリン作用性化合物はより低用量で補足物と共に投与され、より低値の最大薬効(8)をもたらしたが、補足物を伴わないより高用量のアドレナリン作用性化合物の第2の療法(2)と本質的に同じ持続時間T1(5)に渡り所望の薬効水準E(1)以上を維持している。

#### 【0013】

##### アドレナリン作用性化合物

本発明において有用なアドレナリン作用性化合物はアルファまたはベータ受容体を直接または間接的に促進または拮抗する製薬上許容しうる化合物であり、交感神経様応答を誘出する。多くのアドレナリン作用性化合物が当該分野で公知であり、例えば Goodman and GilmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition(1990)(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているものが挙げられる。本発明において有用なアドレナリン作用性化合物には、アルブテロール、アマンタジン、アンフェタミン、ベンゼフェタミン、ピトルテロール、クロニジン、コルテロール、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ドパミン、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、エチルノルエピネフリン、フェンフルタミン、フェノテロール、グアナベンズ、グアンファシン、ヒドロキシアンフェタミン、イソエタリン、イソプロテレノール、レボドーパ、メフェンキセルミン、メタプロテレノール、メタラニノール、メタンフェタミン、メトキサミン、メチルドーパ、メチルフェンデート、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、ペモリン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニレフリン、フェニルエチルアミン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、プレナルテロール、プロピルヘキセドリン、シュードエフェドリン、リトドリン、テルブタリン、テオフィリン、チラミンおよびこれらの誘導体、製薬上許容しうるそれらの塩およびエステル、およびこれらの混合物よりなる群から選択されるものが含まれる。好ましいアドレナリン作用性化合物にはカテコール(ジヒドロキシベンゼン)部分を有する分子を含むカテコールアミン類が含まれる。特に好ましいカテコールアミンには、アルブテロール、ドーパミン、エフェドリン、エピネフリン、レボドーパ、ノルエピネフリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、テオフィリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択されるものが含まれる。

#### 【0014】

##### アドレナリン作用性化合物補足物

本発明の組成物および方法はアドレナリン作用性化合物の補足物である化合物を含む。好ましい「補足物」は、所定の組成物または方法において、前記組成物または方法において用いられるアドレナリン作用性化合物に結合する化合物である。このような「結合」は、共有結合以外の手段を介したアドレナリン作用性化合物との補足物の物理-化学相互作用を介した複合体の形成である。このような結合は参照により本明細書に組み込まれる以下の参考文献、即ち：Root-Bernstein and Dillon, "Molecular Complementarity I: The Complementarity Theory of the Origin and Evolution of Life", J. Theoretical Biology 188: 447-449 (1997); および Root-Bernstein, "Catecholamine Bind to Enkephalins, Morphiceptin and Morphine", Brain Research Bulletin 18: 509-532 (1987)に記載されている。

#### 【0015】

補足物とアドレナリン作用性化合物との間の結合は何れかの物理的、化学的または免疫学的手法を介して明らかにすることができる。物理化学的方法には、核磁気共鳴画像化法、紫外または可視分光分析、キャピラリーまたは他の形態の電気泳動、高圧液体および他

10

20

30

40

50

の形態のクロマトグラフィー等、pH 滴定および緩衝作用が含まれる。化学的方法には、ゲル、セルロース、ガラス、プラスチックおよび/または他の結合リガンドを用いた親和性選択のような結合を明らかにできる操作法が含まれる。分子の相補性を示す免疫学的操作には2重抗体拡散法(DAD)、2重抗体エライザ(DA-EISA)が含まれ、この方法ではカテコールアミン(またはアゴニスト)に対する抗体およびその潜在的補足物に対する抗体を調製し、抗体の対が相互に結合するかどうかを試験する。

#### 【0016】

好ましい補足物にはアスコルビン酸塩、オピオイド、ポリカルボン酸キレート剤、D-リボースおよびアデノシン誘導体、およびその誘導体、製薬上許容しうるその塩およびエステルおよびこれらの混合物よりなる群から選択されるものが含まれる。「製薬上許容しうる塩」とは何れかの酸性(例えばカルボキシル)基において形成されるカチオン塩、または、何れかの塩基性(例えばアミノ)基において形成されるアニオン塩である。多くのこのような塩が当該分野で公知であり、1987年9月11日公開のJohnstonらの国際特許出願公開87/05297号に記載されている(参照により本明細書に組み込まれる)。好ましいカチオン塩にはアルカリ金属塩(例えばナトリウムおよびカリウム)、およびアルカリ土類金属塩(例えばマグネシウムおよびカルシウム)が含まれる。好ましいアニオン塩にはハロゲン化物(例えば塩化物塩)が含まれる。「製薬上許容しうるエステル」とは本発明において使用される化合物の活性を本質的に妨害しない、または、ヒトまたはより下等な動物の治療対象により容易に代謝されて活性化合物を生じるエステルである。

10

20

#### 【0017】

アスコルビン酸塩にはアスコルビン酸および製薬上許容しうるその誘導体および代謝産物が含まれる。好ましいアスコルビン酸塩にはアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸塩、デヒドロアスコルビン酸、デヒドロアスコルビン酸塩、2-メチル-アスコルビン酸、2-メチル-アスコルビン酸塩、アスコルビン酸2-ホスフェート、アスコルビン酸2-スルフェート、L-アスコルビン酸カルシウム2水和物、L-アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビルエステルおよびこれらの混合物が含まれる。アスコルビン酸が特に好ましいアスコルビン酸塩である。オピオイドにはアヘン剤およびその合成誘導体が含まれる。好ましいオピオイドにはモルヒネ、アポモルヒネ、コデイン、モルフィセプチン、ダイノルフィン、ナロキソン、キオトルフィン、メタドン、ナルトレキソン、フェンタニル、ペントゾクリン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルフオルファン、マルブフィン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、ベンゾモルファン、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、ナルブフィン、エンケファリン類、エンドルフィン類(例えばMet-エンケファリンおよびLeu-エンケファリン)およびこれらの混合物が含まれる。ポリカルボン酸キレート剤にはエチレンジアミン4酢酸(EDTA)、ジエチレントリアミン5酢酸、製薬上許容しうるその塩およびこれらの混合物が含まれる。L-リボースおよびアデノシン誘導体にはL-リボース、アデノシン三リン酸、アデノシンーリン酸、サイクリックAMPおよびこれらの混合物が含まれる。

30

#### 【0018】

##### 医薬組成物

本発明の組成物は好ましくは単位剤型で提供される。本明細書においては、「単位剤型」とは良好な医療行為に従って単回用量においてヒトまたはより下等な動物の治療対象に投与するのに適するアドレナリン作用性化合物および補足化合物の量を含む本発明の組成物である。

40

#### 【0019】

##### アドレナリン作用性化合物の用量

本発明の方法において使用される組成物は安全有効量のアドレナリン作用性化合物および安全有効量の、前記アドレナリン作用性化合物の補足物となる化合物を含む。1つの実施形態においては、本発明の好ましい組成物は薬効未満量のアドレナリン作用性化合物を含

50



む。アドレナリン作用性化合物の「薬効未満量」とは、本発明の組成物または方法においてヒトまたは他の動物の治療対象に投与した場合に安全で有効であるが、前記アドレナリン作用性化合物の補足物を用いずに投与した場合は臨床上有意でない作用を示す量である。アドレナリン作用性化合物の「安全有効」量とは、本発明の態様において使用した場合に、合理的な利益／危険性の比率を伴い過度の望ましくない副作用（例えば毒性、刺激性およびアレルギー応答等）を伴うことなくヒトまたはより下等な動物の治療対象において所望の治療効果を示すのに十分な量である。アドレナリン作用性化合物の特定の安全有効量は当然ながら、治療すべき特定の症状、患者の身体状態、平行して行われる治療（ある場合）の性質、使用する特定のアドレナリン作用性化合物、特定の投与経路および剤型、使用する担体および所望の用法のような要因に応じて変化する。

10

#### 【0020】

一般的に本発明の単位投与組成物中のアドレナリン作用性化合物の量は、1日に投与される前記化合物の投与回数で分割した、一日あたりに投与される前記アドレナリン作用性化合物の未補足の臨床薬効量の、好ましくは約1%～約90%、好ましくは約10%～約50%である。「未補足の臨床薬効量」とは、前記アドレナリン作用性化合物の補足物の投与を伴わずに、良好な医療行為に従って所望の治療効果を有することがわかっている量である。好ましくは、未補足の臨床薬効量は、好ましくはコントロールされた臨床試験に基づき、より好ましくは販売認可されたものとして、治療すべき障害の治療において臨床上の有用性を有することが当該分野にて明らかにされたものである。あるアドレナリン作用性化合物の「投与回数」とは化合物が治療効果を有すべき部位における化合物の有効濃度を維持するのに必要な投与回数である。未補足の臨床薬効量および投与回数はアドレナリン作用性化合物およびその薬物動態特性、治療すべき障害、および、投与経路により異なる。好ましくは、本発明の組成物中のアドレナリン作用性化合物の量は当該分野で使用されるアドレナリン作用性化合物の未補足の臨床薬効組成物中のアドレナリン作用性化合物の量の約1%～約90%、好ましくは約10%～約50%である。

20

#### 【0021】

アドレナリン作用性化合物／補足物の用量水準決定方法

好ましい実施形態においては、アドレナリン作用性化合物の量は以下の方法を用いて決定する。（前記したとおり、他の方法も用いてよい。）本方法においては、アドレナリン作用性化合物の用量水準は *in vivo* の平滑筋収縮モデルにおけるその薬効を参照することにより決定する。より詳細には、平滑筋細胞を成熟ニュージーランド白ウサギの大動脈から取得する。雌雄何れかの成熟ウサギを55mg/kgのケタミンを筋肉内投与して弛緩させる。15分後、ウサギに50mg/kgのネムブタール（ペントバルビタールナトリウム、Abbott Labs）を腹腔内投与して麻酔する。踵を挟んでも応答がなくなった時点でウサギを開腹し、腹部大動脈を露出させる。大動脈を大静脈から剥離させ、口部側末端と尾部側末端の両方をクランプする。次に大動脈を手術用はさみを用いて摘出し、約4の生理学的塩溶液中にのける。大動脈クランプを取り外して安楽死させる。生理学的塩溶液（PSS）の組成は、NaCl 116mM；KCl 5.4mM；NaHCO<sub>3</sub> 19mM；NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.1mM；CaCl<sub>2</sub> 2.5mM；MgSO<sub>4</sub> 1.2mM；およびグルコース5.6mMである。PSSは95%O<sub>2</sub>／5%CO<sub>2</sub>を通気してpH7.4に維持し、37に加温した後に組織バスに添加する。

30

40

#### 【0022】

Dillon, P. F., Root-Bernstein, R. S., and Holsworth D. D., "Augmentation of aortic ring contractions by angiotensin II antisense peptide" *Hypertension* 31; 854-860, 1998（参照により本明細書に組み込まれる）に記載の操作法を用いて組織リングを大動脈から調製する。詳細には、大動脈から過剰な結合組織を除去し、残存血液を洗い出し、新しいPSS中に入れる。片刃のカミソリを用いて3mmの大動脈リングを切り出し、リングを新しいPSS中に入れる。はさみで切断した端部は使用しない。平板で直線的な中央断面を

50

有するステンレス製のループ対を各大動脈リングの管腔を通過させる。上部および下部のループをステンレス製スクリューの装着されたプレキシガラス ( P l e x i g l a s ) ステンレス製クランプに固定する。下部のクランプをマイクロメーターに連結して長さを調節する。上部のクランプを金製の鎖で 50 グラム力変換器に連結する。力変換器を 8 チャンネルシグナルコンディショナーおよびレコーダーとインターフェイス連結する。

【 0 0 2 3 】

リングを 20 または 25 m l の通気されたジャケット付き組織バスに浸漬し、循環器を用いて 37 に維持する。投入後、各リングを 5 g まで伸長させ、2 時間緊張弛緩させ、その後活性化させる。緊張弛緩が 0 g に達したらリングを 2 g まで再伸長させ、受動力が安定化するまで緊張弛緩させる。これによりリングは力の発生の最適長である L o 近傍の筋肉長となる。リングは約 3 ~ 4 m m の伸長直線長を有する。 10

【 0 0 2 4 】

組織を P S S 中の被験物質で活性化する。各被験物質の溶液は濃縮冷蔵保存溶液として実験日に新しく調製し、各収縮の前約 10 分間 ( 37 に戻すため ) に各実験につき P S S で連続希釈する。全ての成分は実験前は個別に保管する。個々の収縮は被験物質を含有する予備加温された刺激 P S S で組織バス中の P P S を置き換えることにより発生させる。

【 0 0 2 5 】

初期の K<sup>+</sup> 収縮は被験物質使用前に各リングに対して行なう。等モルの高 K<sup>+</sup> - P S S は 46 m M まで N a C l 濃度を低下させ、75 . 4 m M まで K C l 濃度を上昇させることにより調製する。被験物質投与時の、各収縮力を記録する。収縮は典型的には約 10 分間持続し、次に少なくとも 15 分間の P S S 中弛緩の後に、続く収縮を開始する。ベースライン力までの弛緩は典型的には約 10 分を要する。 20

【 0 0 2 6 】

実験の終了時にリングをバスから取り出し、水分をふき取り、最小目盛り 0 . 1 m g 単位で計量する。用量応答曲線のパーセント比較によりもたらされる可能性のある誤差を最小限とするために、収縮はリングの重量に対して規格化する ( g 力 / m g 組織 ) 。

【 0 0 2 7 】

同じアドレナリン作用性化合物の 2 種の異なる濃度を比較するために、両溶液を上記方法に従って平滑筋に投与する。発生した収縮力をグラム ( g ) 単位で測定する。組織はミリグラム ( m g ) 単位で計量する。g / m g に規格化された組織力を 2 種の用量に対して計算する。実験は数種の組織に対して反復する。次に種々の組織から得られたデータを平均し、2 種の濃度について規格化された力の平均値および標準偏差を計算する。データセットを比較しながら t 検定を行なう。同じ組織について 2 つの収縮がある場合は、対 t 検定を用いる。異なる組織について収縮がある場合は、非対 t 検定を用いる。t 値を計算し、これより確率値 p を求める ( 2 つの平均が相互に異ならないという確率 ) 。p 値が 0 . 05 未満である場合は、2 種の収縮力が同じである可能性は 0 . 05 未満であり、従って 2 種の用量は有意に異なる力を発生させる。 30

【 0 0 2 8 】

アドレナリン作用性化合物に添加した補足物の作用を比較するために、P S S 中のアドレナリン作用性化合物を上記方法に従って平滑筋に投与し、収縮力を測定する。次に、補足物を P S S 中のアドレナリン作用性化合物に添加し、平滑筋に投与し、力を測定する。収縮力はグラム ( g ) 単位で測定する。組織はミリグラム ( m g ) 単位で計量する。2 種の用量に対して g / m g で組織の規格化された力を計算する。実験は数種の組織に対して反復する。次に種々の組織から得られたデータを平均し、2 種の濃度について規格化された力の平均値および標準偏差を上記のとおり計算する。 40

【 0 0 2 9 】

本発明の 1 つの実施形態において、前記アドレナリン作用性化合物の未補足の臨床薬効量は前記の用量水準決定方法に従って決定される。治療対象となるアドレナリン作用性化合物を種々の濃度で試験し、補足物非存在下に有意なアドレナリン作用性応答を媒介するのに有効な濃度を求める。本方法を使用するものに含まれる実施形態は上記した図 1 および 50

2 に示すとおりである。この濃度を当該分野で公知の方法を用いて *in vitro* の実験から *in vivo* の濃度に相関づける。薬効未満量のアドレナリン作用性化合物は上記した用量水準決定方法における 2 種の量の比較により決定された未補足の臨床薬効量より少なくとも 1 標準偏差の分だけ低値である薬効をもたらす *in vitro* の量に相当する *in vivo* の量である。例えば、図 1 において、D 2 は D 1 より 1 標準偏差の分だけ低値である。或いは、薬効未満量は未補足の臨床薬効量より 2 標準偏差の分だけ低値である。例えば図 1 において D 2 はまた D 1 より 2 標準偏差の分だけ低値である。

#### 【0030】

##### 補足物化合物の用量

本発明の組成物はまた安全有効量の補足物化合物を含む。補足物化合物の「安全有効量」とは、本発明の態様において使用した場合に、合理的な利益／危険性の比率を伴い過度の望ましくない副作用（例えば毒性、刺激性およびアレルギー応答等）を伴うことなくヒトまたはより下等な動物の治療対象において所定のアドレナリン作用性化合物の臨床薬効を増強するのに十分な量である。補足物化合物の特定の「安全有効量」は当然ながら、使用する特定のアドレナリン作用性化合物、治療すべき特定の症状、患者の身体状態、治療期間、平行して行われる治療（ある場合）の性質、使用する特定の剤型、使用する担体、含まれる化合物の溶解度および所望の用法のような要因に応じて変化する。

10

#### 【0031】

本発明の一部の実施形態は安全有効量のアドレナリン作用性化合物；および保存過剰量のアスコルビン酸塩、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤またはこれらの混合物を含む組成物を含む。他の実施形態は薬効未満量のカテコールアミン；および保存過剰量のアスコルビン酸塩、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤またはこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物を含む。

20

#### 【0032】

本明細書においては、アスコルビン酸塩またはポリカルボン酸キレート剤の「保存過剰量」とは、剤型中のアドレナリン作用性化合物を保存するため（例えば溶液中のアドレナリン作用性化合物の酸化を防止するため）に従来用いられている量（「保存濃度」）を超えた量である。好ましくは、補足物の保存濃度は典型的な保存条件下の合理的な保存性（例えば 2 年間）を超えて分解から臨床剤型のアドレナリン作用性化合物を保護することがわかっている量である。保存濃度とは、アドレナリン作用性化合物を含む組成物中で保存量としての有用性を有することが当該分野でわかっている濃度であり、好ましくはこのような製品の市販のために認可される濃度である。本発明のこのような実施形態においては、本発明の剤型は、アドレナリン作用性化合物の濃度より少なくとも約 10 倍、好ましくは少なくとも約 25 倍、好ましくは少なくとも約 50 倍、好ましくは少なくとも約 100 倍、好ましくは少なくとも約 150 倍、好ましくは少なくとも約 200 倍高値の補足物濃度を含む。

30

#### 【0033】

好ましい実施形態においては、保存濃度は以下の抗酸化剤作用法に従って決定される（前述の通り、他の方法も用いてよい）。本方法においては、アドレナリン作用性化合物（例えばカテコールアミン）を含有する溶液を 37 に維持されたウォータージャケット付きで時間表示のされたチャンバーに入れる。既知量の酸素および／または他のガスを含有するガス混合物で溶液を通気する。種々の時点において、溶液の一部をチャンバーより採取し、キャピラリーエレクトロフェログラフに注入し、その電荷対質量の比に基づいて化合物を分離する。（カテコールアミンを側定するための条件は当該分野で公知である。）バキュームインジェクションを用いて 98 cm のキャピラリーカラムに 2 秒間で 7.7 n l / s e c の速度で試料を注入する。試料を対地で 20 k V の駆動力に付す。キャリア緩衝液は p H 9.4 の 25 m M ホウ酸ナトリウムとする。カテコールアミンのピークはキャピラリーの検出ウインドウに約 8 ~ 15 分に出現し、195 nm の吸光度の変化により測定される。酸化によりカテコールアミンに異なる電荷対質量比が生じ、酸化された化合物は未酸化形態とは異なる時間に出現する。例えば、酸化されたノルエピネフリンは約 8 分に

40

50

出現し、そして未酸化のノルエピネフリンは約 9 分に出現する。未酸化のピークの大きさを測定する。溶液を最初にチャンバーに入れて以降の時間に対して、残存する酸化ピーク画分の対数をプロットする。このプロットから傾きを計算する。この方法により求められる式は  $F = 1 - e^{-t/\tau}$  であり、式中、 $F$  は酸化画分、 $e$  は自然対数、 $t$  は溶液をチャンバーに入れて以降の時間、そして  $\tau$  は指数の時間定数であり、ここで  $t = \tau$  の場合、 $F = 63.2\%$  酸化となる。時間定数は酸化速度の逆の尺度であり、時間定数の増大は酸化速度の低下を指す。

#### 【0034】

アドレナリン作用性化合物（例えばカテコールアミン）に対する補足物（例えばアスコルビン酸、即ち AA、または他のアスコルビン酸塩）の影響および保存濃度を求めるために、補足物をアドレナリン作用性化合物の溶液中加入する。溶液を上記したとおり処理する。各溶液中に異なる抗酸化剤の濃度を用いるが、カテコールアミンは一定濃度とする。酸化速度は上記したとおり測定し、異なる数値の、カテコールアミンの酸化速度を抗酸化剤の各濃度について求める。抗酸化剤非存在下の酸化速度（ $v_0$ ）と漸増濃度の抗酸化剤存在下の速度との間にはシグモイド様の関係が存在する。抗酸化剤の濃度が増大するに従って近接する漸近線（ $v_{max}$ ）を（ $v_{max} / v_0$ ）の比の対数に対してプロットした抗酸化剤濃度の対数の最小自乗法による直線回帰により求め、その際、誤差が最小限となるまで  $v_{max}$  の反復値を用いる。カテコールアミンの酸化の半最大抑制は（ $v_{max} - v_0$ ）/2 の場合が起こる。半最大抑制比における抗酸化剤濃度はカテコールアミン酸化の最大低下の 1/2 だけカテコールアミン酸化速度を減少させるようなカテコールアミンに対する補足物の量の比である。本発明の好ましい実施形態においては、本発明の剤型は、抗酸化剤作用法で求めた半最大抑制比により求められる補足物化合物の保存濃度よりも少なくとも約 2 倍、好ましくは少なくとも約 10 倍、好ましくは少なくとも約 25 倍、好ましくは少なくとも約 50 倍、好ましくは少なくとも約 100 倍、好ましくは少なくとも約 150 倍高値の補足物濃度を含む。好ましくは、補足物の濃度は、抗酸化剤作用法で求めた半最大抑制比における抗酸化剤の濃度よりも、少なくとも約 2 倍、好ましくは少なくとも約 10 倍、好ましくは少なくとも約 25 倍、好ましくは少なくとも約 50 倍、好ましくは少なくとも約 100 倍、好ましくは少なくとも約 150 倍、好ましくは少なくとも約 200 倍高値である。

#### 【0035】

一部の好ましい実施形態においては、使用するアスコルビン酸塩化合物の量は水性の溶液および懸濁液の場合は好ましくは約 10 マイクロモル～10 ミリモル、より好ましくは約 100 マイクロモル～約 1 ミリモルである。エピネフリンを含む組成物の場合は、好ましい組成物はカテコールアミンミリグラム当たりアスコルビン酸塩約 1.0 mg～約 1.0 グラム、より好ましくはカテコールアミンミリグラム当たりアスコルビン酸塩約 10.0 mg～約 100.0 mg を含む。経口剤型の場合は、本発明の組成物は一日当たりアスコルビン酸塩約 500 mg～約 5 グラムを送達する。オピオイドを含む組成物の場合は、全身作用を回避するために低濃度のオピオイドを用いるのが好ましい。好ましくは、本発明の組成物は約 0.01～約 1.0 mg/ml の溶液または懸濁液中で一日当たり約（0.01 mg/70 kg 体重）～約（1.0 mg/70 kg 体重）を送達し、また、丸薬、吸入剤または他の固体剤型は 1 mg/日以下の用量よりなる。好ましくはオピオイドの濃度は薬効未満である。オピオイドの「薬効未満量」とは本発明の組成物または方法においてヒトまたは他の動物の治療対象に投与した場合に安全であるが、臨床上有意な麻薬作用をもたらさない量である。ポリカルボン酸キレート剤を含む組成物の場合は、組成物は好ましくは約 1.0 マイクロモル～約 100.0 マイクロモル濃度、より好ましくは約 5.0 マイクロモル～約 20.0 マイクロモル濃度の溶液を含む。このような組成物は合計で 1.5 mg/回または 1.5 mg/分（注入または静注などの間）以下、そして、好ましくは 0.15 mg/回または 0.15 mg/分未満で投与する。

#### 【0036】

剤型および任意的な物質

本発明の組成物は（例えば）経口、直腸、局所または非経腸投与に適する種々の形態のいずれかでもよい。特定の所望の投与経路により、当該分野で公知である種々の製薬上許容しうる担体を用いてよい。これらには、固体または液体充填剤、希釈剤、親水性物質、界面活性剤およびカプセル化剤が含まれる。アドレナリン作用性化合物の活性を実質的に妨害しない任意の製薬上活性な物質も含有してよい。アドレナリン作用性化合物および補足物化合物と組み合わせて使用する担体の量は単位用量当たりの投与で材料の実用的な量を与えられるのに十分な量である。本発明の方法において使用される剤型を作成するための手法および組成物は参照により本明細書に組み込まれる以下の参考文献、即ち、7 Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Liebermanら, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); および Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2d Edition (1976); および米国特許 5,646,139号、Whiteら、1977年7月8日発行、に記載されている。

10

20

30

40

50

#### 【0037】

特に、全身投与のための製薬上許容しうる担体には、糖類、澱粉、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油ポリオール類、アルギン酸、リン酸塩緩衝溶液、乳化剤、等張性食塩水、および発熱物質非含有の水が含まれる。非経腸投与のための好ましい担体にはプロピレングリコール、オレイン酸エチル、ピロリドン、エタノールおよびゴマ油が含まれる。好ましくは、非経腸投与のための組成物中の製薬上許容しうる担体は総組成物の重量の少なくとも約90%に相当する。

#### 【0038】

種々の経口剤型を使用してよく、錠剤、カプセル、顆粒およびバルク粉末のような固体形態も含まれる。錠剤は、好適な結合剤、潤滑剤、希釈剤、錠剤崩壊剤、着色剤、フレーバー剤、流動誘発剤および溶融剤を含有する圧縮錠剤、錠剤粉碎物、腸溶性コーティング剤、糖衣錠、フィルムコーティング剤またはマルチ圧縮錠剤でもよい。液体経口剤型は、好適な溶媒、保存料、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色剤およびフレーバー剤を含有する水溶液、乳液、懸濁液、溶液および/または非発泡性顆粒から希釈再調整した懸濁液、および発泡性顆粒から希釈再調整した発泡性製剤を含む。経口投与のための好ましい担体にはゼラチン、プロピレングリコール、綿実油およびゴマ油が含まれる。

#### 【0039】

本発明の組成物はまた、治療対象に対して、局所投与することができ、即ち、治療対象の表皮または上皮組織に組成物を直接被覆するか展着させることにより投与することができる。このような組成物には、例えば、ローション、クリーム、溶液、ゲルおよび固体が含まれ、そして例えば局所的に、または、全身的に経皮投与され、あるいは、経鼻、肺（例えば気管支内吸入）、眼または他の粘膜送達により投与してよい。皮膚への局所投与のための好適な担体は好ましくは連続被膜の状態で皮膚上に留まり、発汗や浸水による脱着に抵抗できるものである。一般的に、担体は有機性物質であり、アドレナリン作用性化合物および補足物化合物を内部に分散または溶解して保有することが可能である。担体は製薬上許容しうる皮膚軟化剤、乳化剤、増粘剤および溶媒を含有してよい。

#### 【0040】

吸入による粘膜投与に適する製剤は、当業者の知る吸入装置により供給され得る形態のアドレナリン作用性化合物および補足物化合物の組成物を含む。このような製剤は好ましくは、噴霧および気管支内の使用に適する液体または粉末の組成物、または、計量された用量を供給するエアロゾル装置を介して投与されるエアロゾル組成物を含む。好適な液体組成物は水性の製薬上許容しうる吸入溶媒、例えば等張性食塩水または静菌水中に活性成分を含む。溶液はポンプまたは圧搾駆動型の噴霧スプレーディスペンサーによるか、または、所望の用量の液体組成物が肺内に吸入されるようにした何れかの他の従来の手段により投与される。

#### 【0041】

好適な粉末組成物には、例えば、乳糖または気管支内投与に許容される他の不活性の粉末と混合した活性成分の粉末製剤が含まれる。粉末組成物はエアロゾルディスペンサーを介して供給するか、破壊性のカプセル中に封入し、カプセルに穴を開けて吸入に適する定常流体として粉末を噴出する装置内に患者が挿入できるようにしたものであることができる。エアロゾル製剤は好ましくは、推進剤、界面活性剤および共溶媒を含有し、そして適当な計量弁で封鎖した従来のエアロゾル容器に充填してよい。

【0042】

投与方法

本発明はまたアドレナリン作用性受容体の調節に関わる障害の治療方法を提供する。本発明の方法には、

10

アドレナリン作用性化合物低用量を投与すること、および、安全有効量の、前記アドレナリン作用性化合物の補足物を投与すること、を含むもの、が含まれる。

【0043】

本発明の他の方法は、

(a) 安全有効量のアドレナリン作用性化合物を治療対象に投与すること、および、  
(b) 保存過剰量のアスコルビン酸塩、安全有効量のオピオイド、保存過剰量のポリカルボン酸キレート剤、安全有効量のD-リボースおよびアデノシン誘導体およびこれらの混合物よりなる群から選択される前記アドレナリン作用性化合物の補足物を治療対象に投与すること、を含む。

20

【0044】

アドレナリン作用性化合物および補足物化合物は一緒にまたは別々に投与することができる。好ましくは、アドレナリン作用性化合物および補足物化合物は所望の治療期間中に渡り治療すべき組織中で化合物の薬効濃度をもたらす用法において投与する。好ましくはアドレナリン作用性化合物および補足物化合物は各々から1時間以内に、より好ましくは10分以内に、更に好ましくは同時に投与する。

【0045】

本発明のアドレナリン作用性化合物および補足物は局所投与または全身投与することができる。全身投与には身体組織内部に化合物を導入するための何れかの方法、例えば気管内、硬膜外、仙骨内、筋肉内、経皮、動脈内、心内、静脈内、腹腔内、皮下、舌下、直腸、鼻内、肺内および経口投与が含まれる。投与すべき化合物の特定の用量並びに投与期間は相互依存関係にある。用量および用法はまた、使用する特定の化合物、作用部位において治療濃度に達することができる化合物の能力、他の疾患(ある場合)の性質と程度、治療対象の個人的特徴(例えば体重)、用法の遵守、平行して行われる治療(ある場合)の性質、および、治療の副作用の有無とその程度のような要因に応じて変動する。

30

【0046】

あるアドレナリン作用性化合物の「低用量」とは所定の水準の作用を得るために所定の期間に渡りヒトまたは他の動物の治療対象に投与される前記アドレナリン作用性化合物の未補足の臨床効果用量の1%~約90%、好ましくは約10%~約50%である。本発明の方法は、当該分野で慣行されているよりも低濃度で、又は当該分野で慣行されているより長い投与間隔で、或いはその双方で、アドレナリン作用性化合物を投与することにより実施できる。本発明の方法は好ましくは、同じ(またはより長い)期間に渡り同じ(またはより大きい)効果を得るためにより少ない薬剤を用い;同じ(またはより短い)期間に渡り同じ(またはより少ない)薬剤量を用いてより大きい効果をもたらす;或いは、同じ(またはより少ない)薬剤量を用いて同じ(またはより大きい)効果で薬効のより長い持続時間を得る。従って、本発明の方法は、当該分野で用いられているアドレナリン作用性化合物の投与回数と等しい投与回数であるが、より低い投与濃度で本発明の組成物を投与する方法を含む。本発明の方法はまた、当該分野の組成物を同じ単位用量で、ただしより低い頻度で投与する方法を含む。好ましい実施形態においては、このような投与濃度および

40

50

10

## 20

30

## 40

50

本発明はまた、

(b) 前記アドレナリン作用性化合物の補足物を選択すること、

(d) 前記アドレナリン作用性化合物の用量および前記補足物の用量の関数として、前記補足物の存在下に前記治療対象に投与した場合の前記受容体の調節における前記アドレナリン作用性化合物の有効性を評価すること、および、

( e )

( i i ) 前記評価工程 ( d ) において有効であると決定され、かつ前記工程 ( c ) において決定された投与間隔よりも長い投与間隔を選択すること、または、

( i ) および ( i i ) の両方、

により前記治療対象における前記受容体の調節のための用法を決定すること、を含む、ヒトまたは他の動物の治療対象のアドレナリン作用性受容体の調節のための用法を決定するための方法を提供する。

好ましくは選択工程（b）は補足物の結合に関して上記した物理的、化学的または免疫学的な手法を用いて補足物を同定することを含む。好ましくは、補足物の非存在下の投与濃度および投与頻度を決定するための工程（c）は、アドレナリン作用性化合物の未臨床の臨床薬効量に関して上記したとおりに実施する。本明細書においては、補足物の「非存在」とは、有意ではない、好ましくは前記補足物の典型的な食餌中濃度によるものより高く

ない、アドレナリン作用性化合物の作用部位における補足物の濃度を指す。好ましくは、前記補足物の存在下の有効性を評価する工程(d)は本発明の剤型における薬効未満濃度のアドレナリン作用性化合物に関して上記したとおりに実施する。本明細書においては、補足物の「存在」とは、アドレナリン作用性化合物の作用部位におけるアドレナリン作用性化合物および補足物の共存を指す。本発明の1つの実施形態において、これらの工程は上記した「アドレナリン作用性化合物/補足物の用量水準決定方法」を用いて実施する。図1および2に記載したようなプロットが、上記したとおり、これらの方法において好ましく用いられる。

#### 【0051】

以下の非限定的な実施例は本発明の組成物および方法を説明するものである。

10

#### 【0052】

##### 実施例1

変性心疾患合併喘息患者は、0.25%または1%のイソプロテレノールエアロゾル、0.10~0.20mgの重酒石酸エピネフリン吸入剤および90μgのアルブテロールを種々、毎日4~6時間おきに使用している。患者は不幸にもこれらの治療では許容できないほどの副作用を経験しており、例えばこれらの以前の治療に起因して高血圧、動悸および神経質状態を有し、そして心臓発作の危険も伴っている。治療対象に0.075%イソプロテレノールおよび1.0%アスコルビン酸を含むエアロゾル組成物を投与する。8時間以上の間隔でエアロゾルを用いたところ、喘息は抑制され、症状は実質的に完全に軽減している。イソプロテレノールの全身投与量は減少し、これにより患者が以前に経験して

20

#### 【0053】

上記した実施例において、イソプロテレノールの量は約0.05%まで減量されたが、実質的に同様の結果が得られている。更にまた上記した実施例において、アスコルビン酸を約2.0%まで増量しても、実質的に同様の結果が得られる。

#### 【0054】

##### 実施例2

来院した喘息患者は、以前には90μgのアルブテロールを毎日4~6時間おきに使用していた。しかし、患者の喘息はまだ十分には抑制できておらず、完全に症状を緩解できない場合がある。患者にアルブテロール50μgおよび硫酸モルヒネ0.2mgを含む組成物を投与する。6時間の間隔で組成物を用いたところ、喘息は抑制され、症状は実質的に完全に軽減している。更にまた、治療対象は望ましくない副作用を経験しなくなっている。

30

#### 【0055】

上記した実施例において、アルブテロールの量は約10μgまで減らしても、実質的に同様の結果が得られている。更にまた上記した実施例において、硫酸モルヒネを約0.1mgまで減量したが、実質的に同様の結果が得られている。

#### 【0056】

##### 実施例3

来院した喘息患者は以前には毎日6時間間隔で0.20mg/回の重酒石酸エピネフリンを使用していた。患者に重酒石酸エピネフリン0.03mgおよびEDTA0.2mgを含む単位用量を送達する組成物を従来の吸入器より投与する。8時間の間隔で組成物を用いたところ、喘息は抑制され、症状は実質的に完全に軽減している。

40

#### 【0057】

上記した実施例において重酒石酸エピネフリンの量を約0.10mgまで減らしても、実質的に同様の結果が得られている。更にまた上記した実施例において、EDTAを約0.05mgまで減量したが、実質的に同様の結果が得られている。

#### 【0058】

##### 実施例4

緑内障の女性患者が来院した。患者に、0.005%重酒石酸エピネフリンおよび10%

50



アスコルビン酸を含む溶液を従来の眼科用溶液ベヒクル中で投与する。(当該分野で公知である、組成物中のエピネフリンの濃度は典型的には約0.1~2.0%である。)患者の緑内障は抑制され、必要な投与の頻度は減少している。

#### 【0059】

##### 実施例5

低血圧患者に、500マイクロモルのアスコルビン酸塩の1:50,000の滅菌水溶液としてエピネフリンを含む組成物を皮下投与したところ、血圧が上昇する。(従来の治療法では滅菌水溶液中1:1000~1:10,000のエピネフリンを含有する組成物を投与するが、患者に対するこのような製剤の副作用としては、恐怖感、不安、情動不安および不眠症、眩暈および動悸が挙げられる。この実施例の方法により、同等の薬効、延長された作用持続時間、およびエピネフリンのより低い用量による有意に減少した副作用が可能となる。)

10

##### 実施例6

完全心停止状態の患者が緊急治療室に到着する。患者には心内注射により1ミリモラーアスコルビン酸塩滅菌溶液中塩酸エピネフリン0.4mgを投与する。20~30分間隔で2回治療を反復し心拍が再開する。(従来の治療方法では蘇生が達成されるか患者の死亡が宣告されるまで5分おきに静脈内または直接心臓に0.5~1.0mgの塩酸エピネフリンを送達する。)

##### 実施例7

重症筋無力症を併発している筋力減退患者にpH調節済500マイクロモルアスコルビン酸塩の滅菌水溶液中4:1,000,000の塩酸エピネフリンを心房内送達により投与して治療する。治療により投与された四肢において筋力が増大しているが、血圧上昇や動悸のような主な副作用は伴っていない。(従来の治療方法では、塩酸エピネフリンの1:100,000滅菌水溶液を投与するが、有効な作用は僅か15分間しか得られない。実施例の方法では同等の効果が得られるが、その効果は数時間持続する。)

20

##### 実施例8

小児が重症の鼻詰まりを特徴とする風邪に罹患した。患者は、1.0ミリモルのアスコルビン酸溶液中0.005%塩酸オキシメタゾリンを含む組成物の単位用量の鼻内送達により治療する。患者の鬱滞は数時間に渡り実質的に緩解する。(従来の鼻詰用スプレーは活性成分として約0.025~0.05%の塩酸オキシメタゾリンの単位用量を送達する。本実施例の方法では、徐放性化合物を用いることなく従来の組成物よりも強力に長時間持続する活性が得られる。)

30

##### 実施例9

大型の外傷により手術を受けている患者が手術部位において制御不可能に出血している。出血が傷害部の可視化と外科的修復を妨害している。1:10,000のエピネフリンおよび2.0ミリモルのアスコルビン酸の溶液を局所止血剤として出血部位に局所適用する。出血は相当に減少し、10分間を超える作用が認められる。(従来の治療方法ではエピネフリンの1:1000~1:10,000溶液を投与するが、作用は僅か数分間である。)

##### 実施例10

パーキンソン病患者がいる。患者にはレボドーパ50mgを含む経口用組成物およびアスコルビン酸ナトリウム5000mgを含む経口用組成物を投与する。(従来の治療方法では、一日当たりレボドーパ約100~500mgを投与する。本実施例の方法では、脳によるレボドーパの取り込みが増大し、各投薬につき薬効と作用持続時間が増大しており、投与頻度が低減できている。)

40

##### 実施例11

出血性ショックを呈するほど大量出血した外傷患者が来院する。患者に2.0ミリモラーのアスコルビン酸塩の水または生食溶液中で分当たりノルエピネフリン0.50マイクログラムとなるように静脈内に注入する。(従来の治療方法では分当たり2~4マイクログラムの速度でノルエピネフリンを静脈内投与する。本実施例の方法ではより短い期間で

50

、または、分当たり有意に低い速度で、薬剤送達が可能となる。)

#### 実施例 1 2

心原性ショックを呈している患者に 0.1 ~ 2.0 ミリモルのアスコルビン酸塩溶液中でドーパミンを 0.2 マイクログラム / キログラム / 分で静脈内投与したところ、患者は安定している。治療により体液が再分配され、心機能が再開し、血圧と腎機能が向上している。(従来の治療法では、患者が安定化するまで静脈内投与により分あたりキログラム体重あたり 2.0 ~ 5.0 マイクログラムを送達している。本実施例の方法は作用の効果と持続時間を増大しているので、正常な機能確立のためにより少ない薬剤を必要している。)

#### 実施例 1 3

鬱血性心疾患の典型的な症状、例えば、肉眼的に腫脹している踵部、弱い循環機能、および不十分な心機能を有する患者が来院する。患者に 0.1 ミリモラー滅菌アスコルビン酸塩溶液中で分当たりキログラム体重あたり 2.0 マイクログラムの塩酸ドブタミンを静脈内投与する。(従来の治療方法では、分当たりキログラム体重あたり 2.5 ~ 10.0 マイクログラムの塩酸ドブタミンを投与する。本実施例の方法は、より効果のある治療、および、より長い作用持続時間を可能にする。正常な機能は少ない薬剤量で得られ、保持できる。)

#### 実施例 1 4

妊娠 5 ヶ月目の女性が早産のため来院する。患者に 12 時間、0.3 mg リトダイン / 分 ~ 最大 0.15 mg / 分の比率となるように、0.15 mg / ml 塩酸リトダインおよび 0.05 mg / ml EDTA の組成物を投与する。分娩収縮は停止し、早産が防止できる。(従来の治療方法では約 0.35 mg / ml の塩酸リトダイン、アルブテロール、ターブタリン、ブタリンまたはフェノテロールを静脈内に分当たり 0.10 mg 投与し、0.05 mg / 分でゆっくり漸増し、最大 0.35 mg / 分とし、少なくとも 12 時間継続することにより早産を防止する。本実施例の方法では有意に低い用量で静脈内に送達できる向上した薬効および持続時間を有する混合物が得られる。これらの低薬剤量の主な利点の 1 つは胎児の薬剤への曝露が少なくなることであり、即ち処置の安全性が向上する。)

#### 実施例 1 5

食餌による減塩や抗高血圧剤の通常の使用では軽減できない極度の高血圧を有する中年の弁護士がいる。患者に経皮パッチを介して送達される EDTA の 0.10 ~ 1.0 mg / ml 溶液中のクロニジン 0.02 ~ 0.1 mg / 日を投与したところ、血圧がコントロールできている。(従来の治療方法では経皮パッチを介して送達されるクロニジン 0.1 ~ 2.4 mg / 日を投与する。本実施例の方法では口渴感、沈静、性機能不全および徐脈のような副作用を低減しつつ同等の薬効が得られる。)

#### 実施例 1 6

大量発汗、極度の緊張感、胃腸窮迫および薬物渴望などの重度の禁断症状を有するヘロイン中毒患者が薬物療法のために来院する。患者には 5.0 ミリモラーのアスコルビン酸塩溶液としてクロニジン 0.05 mg / 日を静脈内投与したところ、禁断症状を効果的に除去できている。(従来の治療方法では静脈内、または、丸薬により 1 週間程度、一日当たりクロニジン 0.1 ~ 0.8 mg を投与する。本実施例の方法ではより効果的かつ迅速に禁断症状が治療できる。)

上記した実施例において、アスコルビン酸塩 0.05 mg および 0.1 グラムを含む経口剤型を静脈内投与用の溶液と置き換えたが、実質的に同様の結果が得られている。上記した実施例ではまた、硫酸モルヒネ 0.01 mg / キログラム体重をアスコルビン酸に加えて投与することができ、実質的に同様の結果が得られている。(本方法では、中毒作用や耐性発生作用を有するほどのアヘン剤を与えることなく、クロニジンの薬効が増強される。)

#### 実施例 1 7

背部に除去すべき前癌性の母斑を有する患者が来院した。処置の一部として 0.0025 mg / ml エピネフリンおよび 0.1 mg / ml EDTA を含有する滅菌生食中塩酸リド

10

20

30

40

50

カイン 0.3 ml (20 mg/ml) を含む局所麻酔剤を注射する。エピネフリンの存在により注射部位に血管の収縮が起こり、麻酔剤の作用持続時間がより長くなる。効果的な局所麻酔作用が得られ、処置が良好に完了し、麻酔剤による全身副作用は生じない。(典型的な治療ではエピネフリン 1/50,000 ~ 1/200,000 (g/ml) (つまり約 0.02 ~ 0.005 mg/ml) を含有する溶液中の塩酸リドカインのような局所麻酔剤を 0.3 ml 注射する。残念な事に、このような局所注射において用いられるエピネフリンの量は患者の血圧、心拍数および緊張の増大のような全身作用をもたらす。)

上記実施例において、EDTA をアスコルビン酸塩または硫酸モルヒネと交換しても実質的に同様の結果が得られる。更にまた上記実施例において、エピネフリンの濃度を約 0.0005 mg/ml に低減しても実質的に同様の結果が得られる。 10

#### 【0060】

更にまた上記実施例において、局所麻酔剤中のエピネフリンの量をその通常の濃度 (1/50,000 ~ 1/200,000) に維持し、1/10,000 (0.1 mg/ml) のアスコルビン酸塩を添加する。これにより血管収縮時間 (即ち麻酔作用時間) が増大し、手術後にコデインや他の全身麻酔剤で患者を処置する必要がなくなる。

やはり上記実施例において、実施例の組成物を眼科用溶液として製剤し、眼科手術中に使用する。同様に、組成物を経鼻吸入用のエアロゾルとして製剤すると、鼻の検査および手術が容易になる。同様に組成物は創傷、火傷用軟膏または他の局所用に製剤される。

#### 【0061】

##### 実施例 18

脳卒中 (大脳皮質虚血) 患者が入院した。回復速度と範囲を増大させるために、10 mg/kg アスコルビン酸塩と共に同時腹腔内注射により、0.1 mg/kg の D - アンフェタミンの単回一括投与を行なう。治療の副作用は最小限である。(典型的な治療法では7日間 1 mg/kg の D - アンフェタミンを毎日注射する。心拍数、血圧、興奮および不眠を含む副作用が頻出する。)

上記した実施例において D - アンフェタミンの注射を 10 mg/kg アスコルビン酸塩と組み合わせた L - DOPA 0.1 mg/kg の単回注射と置き換えると、実質的に同様の結果が得られる。(本治療法は、補足物を用いない従来の7日間毎日 1.0 mg/kg の L - DOPA 注射の代替である。) 30

本明細書に記載した実施例および他の実施形態は例示であり、本発明の組成物および方法の全体の範囲を限定する意図はない。特定の実施形態、物質材料、組成物および方法の同等の変更、修正および変形等を行なっても実質的に同様の結果が得られる。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図 1】

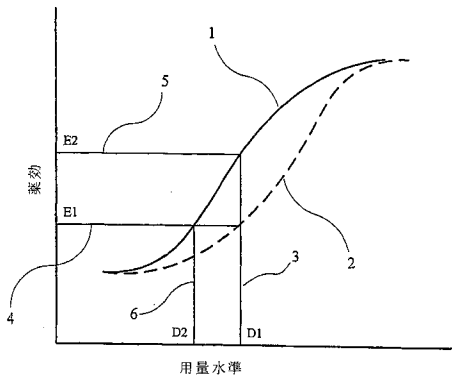
図 1 は補足物の投与を伴った、または伴わない場合の、アドレナリン作用性化合物の用量に対して薬効をプロットした例である。

##### 【図 2】

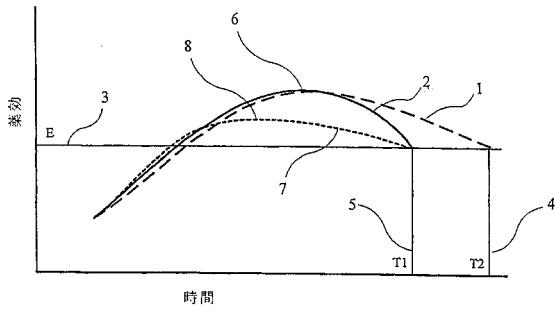
図 2 は補足物の投与を伴った、または伴わない場合の、時間に対してアドレナリン作用性化合物の薬効をプロットした例である。 40

尚、図 1 および 2 に示したプロットは、本明細書に記載した実施形態の説明を目的として本発明の用法のうちの一般的な特徴を示すことを意図している。これらのプロットは、ある何れかの実施形態の特徴を厳密に反映するものではなく、また、必ずしも本発明の範囲内の特定の実施形態を定義したり限定したりすることを意図していない。

【図 1】



【図 2】



## 【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  
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/26223 A2**(51) International Patent Classification: **A61K 31/00**

(72) Inventors; and

(21) International Application Number: PCT/US01/30272

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ROOT-BERNSTEIN, Robert, S.** [US/US]; 720 Gainsborough Drive, East Lansing, MI 48823 (US). **DILLON, Patrick, F.** [US/US]; 523 Collingwood, East Lansing, MI 48823 (US).(22) International Filing Date:  
27 September 2001 (27.09.2001)(74) Agents: **FALCOFF, Monte, L.** et al.; Harness, Dickey & Pierce, P.L.C., P.O. Box 828, Bloomfield Hills, MI 48303 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

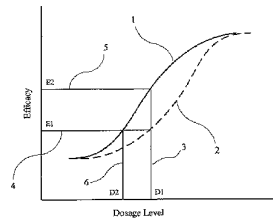
(30) Priority Data:  
60/236,751 29 September 2000 (29.09.2000) US(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:  
US 60/236,751 (CON)  
Filed on 29 September 2000 (29.09.2000)

(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, CI, CM, CG, CO, CR, CU, EE, EG, GN, GU, HT, 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).

[Continued on next page]

(54) Title: CATECHOLAMINE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS



(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising, and methods using, adrenergic compounds and complement compounds. Embodiments include compositions comprising 1 subefficacious amount of an adrenergic compounds, and a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound. Other embodiments include compositions comprising: (a) a safe and effective amount of an adrenergic compound, and (b) a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelator, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixture thereof. Methods are also provided for regulating an adrenergic receptor in a human or other animal, comprising the administration of: (c) a low dose of an adrenergic compound; and (d) a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound. Preferably, the adrenergic compound is a catecholamine. Preferred complements include ascorbates, particularly ascorbic acid. Methods include the treatment of neurological disorders, hypotension, forward failure, backward failure, congestive heart failure, shock, hypertension, hemorrhage, disorders associated with anesthesia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, colic, Crohn's disease, anaphylaxis, interstitial cystitis, overactive bladder syndrome, premature labor, myethsenia gravis, and glaucoma.

WO 02/26223 A2

---

**WO 02/26223 A2**

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*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.*

**Published:**

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 02/26223

PCT/US01/30272

## CATECHOLAMINE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS

## BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to novel methods of treating disorders mediated by adrenergic receptors, and novel pharmaceutical compositions containing catecholamines or other adrenergic compounds. For example, the compositions and methods of this invention comprise the use of catecholamines and ascorbates in the treatment of a variety of disorders, including asthma, hypertension, and congestive heart failure.

Catecholamines and related adrenergic (sympathomimetic) drugs are involved in the regulation of a wide variety of body functions. Such compounds have their effect directly or indirectly on the alpha- and beta-adrenergic receptors found in tissues throughout the body. Because the functions that are mediated by these receptors are diverse, agents that agonize or antagonize their activity are useful in the treatment of a variety of clinical disorders.

Most of the actions of adrenergic compounds can be classified into seven broad types: (1) peripheral excitatory action on certain types of smooth muscle, such as those in blood vessels supplying skin and mucous membranes, and on gland cells, such as those in salivary and sweat glands; (2) peripheral inhibitory action on certain other types of smooth muscle, such as those in the wall of the gut, in the bronchial tree, and in blood vessels supplying skeletal muscle; (3) cardiac excitatory action, responsible for an increase in heart rate and force of contraction; (4) metabolic action such as an increase in rate of glycogenolysis in liver and muscle, and liberation of free fatty acids from adipose tissue; (5) endocrine action, such as modulation of the secretion of insulin, renin, and pituitary hormones; (6) CNS action, such as respiratory stimulation and, with some adrenergics, an increase in wakefulness, psychomotor activity, and a reduction in appetite; and (7) presynaptic actions, which result in either inhibition or facilitation of the release of neurotransmitters such as norepinephrine and acetylcholine. See, Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8<sup>th</sup> Edition (1990). Disorders that can be treated using adrenergic compounds include, for example, hypertension, shock, cardiac arrhythmia, asthma, allergy, cardiac failure and anaphylaxis. The response of a body tissue to an adrenergic compound is dictated not only by the direct effects of the compound but also by the homeostatic responses of the organism.

Accordingly, the clinical use of adrenergic compounds can be complicated, since administration may affect several different body functions. Side effects are not

WO 02/26223

PCT/US01/30272

uncommon, and careful selection must be made of the specific adrenergic compound to be used and the dosage level in which it is to be administered.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides pharmaceutical compositions comprising adrenergic compounds and complement compounds. Embodiments of this invention include compositions comprising:

- a subefficacious amount of an adrenergic compound; and
- a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound.

Other embodiments include compositions comprising:

- (a) a safe and effective amount of an adrenergic compound; and
- (b) a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelator, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.

Methods are also provided for regulating an adrenergic receptor in a human or other animal, comprising the administration of:

- (a) low dose of an adrenergic compound; and
- (b) safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound.

Preferably, the adrenergic compound is a catecholamine. Preferred complements include ascorbates, particularly ascorbic acid. Methods include the treatment of neurological disorders, hypotension, forward failure, backward failure, congestive heart failure, shock, hypertension, hemorrhage, disorders associated with anesthesia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, colic, Crohn's disease, anaphylaxis, interstitial cystitis, overactive bladder syndrome, premature labor, myelomeningocele, and glaucoma.

It has been found that the compositions and methods of this invention are effective for treating a broad range of disorders associated with adrenergic receptors. Use of these methods and compositions afford advantages versus adrenergic compositions and methods among those known in the art, including enhanced efficacy, increase duration of action, reduction of side effects, and dosing flexibility.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 depicts an exemplary plot of efficacy versus dosage of adrenergic compound, with and without administration of a complement.

Figure 2 depicts an exemplary plot of efficacy of adrenergic compound versus time, with and without administration of a complement.



WO 02/26223

PCT/US01/30272

It should be noted that the plots set forth in Figures 1 and 2 are intended to show the general characteristics of regimens among those of this invention, for the purpose of the description of such embodiments herein. These plots may not precisely reflect the characteristics of any given embodiment, and are not necessarily intended to define or  
5 limit specific embodiments within the scope of this invention.

#### DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention encompasses certain novel compositions and methods for the administration of adrenergic compounds to human or other animal subjects. Specific compounds and compositions to be used in the invention must, accordingly, be  
10 pharmaceutically acceptable. As used herein, such a "pharmaceutically acceptable" component is one that is suitable for use with humans and/or animals without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation, and allergic response) commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

The compositions and methods of this invention preferably comprise the  
15 administration of an adrenergic compound and a complement to said adrenergic compound at "synergistic" levels. Accordingly, the therapeutic effect of administering of the combination of the adrenergic compound and complement is greater than the additive effect of administering the adrenergic compound and the complement individually. Such effects include one or more of increasing the effect of the adrenergic compound,  
20 increasing the duration of the effect of the adrenergic compound, and making adrenergic compounds effective at dosage levels that would otherwise be ineffective. (As used herein, the word "include," and its variants, is intended to be non-limiting, such that recitation of items in a list is not to the exclusion of other like items that may also be useful in the materials, compositions and methods of this invention. Also as used herein, the  
25 words "preferred" and "preferably" refer to embodiments of the invention that afford certain benefits, under certain circumstances. However, other embodiments may also be preferred, under the same or other circumstances. Furthermore, the recitation of one or more preferred embodiments does not imply that other embodiments are not useful and is not intended to exclude other embodiments from the scope of the invention.)

Such effects of embodiments included in this invention are set forth in Figures 1  
30 and 2. Figure 1 depicts the efficacy of an adrenergic compound as a function of dosage level, when administered with a complement (1) and when administered without a complement (2). As shown, for a given dosage of adrenergic compound, D1 (3), the adrenergic effect is enhanced from level E1 (4) to level E2 (5). In a preferred  
35 embodiment, dosage D1 is a level which, without the presence of a complement, is

WO 02/26223

PCT/US01/30272

subefficacious (i.e., efficacy level E1 is not significantly effective clinically). In another preferred embodiment, level E1 is significantly effective clinically, but that level of efficacy is obtained using a lower dosage level of adrenergic compound, D2 (6).

Figure 2 depicts the effect of an adrenergic compound as a function of time, with and without administration of a complement. Plots of efficacy versus time are shown for a first therapy (1) of adrenergic compound administered with a complement, and a second therapy (2) of adrenergic compound administered at the same level but without a complement. The first therapy (1) maintains efficacy above a desired level of efficacy E (3) for a period of time T2 (4) that is longer than the time T1 (5) during which the second therapy maintains such levels of efficacy. In some embodiments of this invention, as depicted, the maximum efficacy (6) is essentially identical for administration of the adrenergic with (1) and without (2) the complement. In alternative embodiments, the essentially identical maximum efficacy and enhanced duration (T2) is obtained using a lower dose of adrenergic compound when combined with a complement. That is, in such embodiments, the level of adrenergic compound administered in the first therapy (1) is lower than that administered in the second therapy (2). In an alternative third therapy embodiment (7), the adrenergic compound is administered at a lower level with a complement, resulting in a lower maximum efficacy (8), but remaining at or above the desired level of efficacy E (1) for essentially the same duration of time T1 (5) as the second therapy (2) of the adrenergic compound at the higher level without a complement.

#### Adrenergic Compounds

The adrenergic compounds useful herein are pharmaceutically acceptable compounds which directly or indirectly agonize or antagonize an alpha- or beta-receptor, eliciting a sympathomimetic response. Many adrenergic compounds are known in the art, including those described in Goodman and Gillman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8<sup>th</sup> Edition (1990) (incorporated by reference herein). Adrenergic compounds useful herein include those selected from the group consisting of albuterol, amantadine, amphetamine, benzphetamine, bitolterol, clonidine, colterol, dextroamphetamine, diethylpropion, dobutamine, dopamine, ephedrine, epinephrine, ethylnorepinephrine, fenfluramine, fenoterol, guanabenz, guanfacine, hydroxyamphetamine, isoetharine, isoproterenol, levodopa, mephentermine, metaproterenol, metaraninol, methamphetamine, methoxamine, methyl dopa, methylphenidate, norepinephrine, oxymetazoline, pemoline, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylephrine, phenylethylamine, phenylpropanolamine, pirbuterol, prenalterol, propylhexedrine, pseudoephedrine, ritodrine, terbutaline,

WO 02/26223

PCT/US01/30272

theophylline, tyramine, and derivatives thereof, pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, and mixtures thereof. Preferred adrenergic compounds include catecholamines, comprising molecules with a catechol (dihydroxybenzene) moiety. Particularly preferred catecholamines include those selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine, levodopa, norepinephrine, oxymetazoline, 5 phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.

#### Adrenergic Compound Complements

The compositions and methods of this invention comprise a compound which is a complement to an adrenergic compound. A preferred "complement" is a compound 10 which, in a given composition or method, binds to the adrenergic compound used in said composition or method. Such "binding" is the formation of a complex through physical-chemical interaction of the complement with the adrenergic compound, through means other than covalent bonding. Such bonding is described in the following articles, incorporated by reference herein: Root-Bernstein and Dillon, "Molecular Complementarity 15 I: The Complementarity Theory of the Origin and Evolution of Life." *J. Theoretical Biology* 188: 447-449 (1997); and Root-Bernstein, "Catecholamines Bind to Enkephalins, Morphiceptin, and Morphine," *Brain Research Bulletin* 18: 509-532 (1987).

Binding between a complement and an adrenergic compound can be demonstrated through any physical, chemical, or immunological technique. 20 Physicochemical methods include nuclear magnetic resonance imaging, ultraviolet or visible light spectroscopy, capillary or other forms of electrophoresis, high pressure liquid and other forms of chromatography, pH titration, and buffering. Chemical methods include procedures that can demonstrate binding such as affinity selection using gels, cellulose, glass, plastic, and/or other bound ligands. Immunological procedures that can 25 demonstrate molecular complementarity include, double antibody diffusion (DAD), double antibody enzyme-linked immunosorption assay (DA-ELISA), in which antibody to the catecholamine (or agonist) and antibody to its potential complements are prepared and tested to determine whether the pairs of antibodies bind to one another.

Preferred complements include those selected from the group consisting of an ascorbate, an opioid, a polycarboxylic acid chelator, D-ribose and adenosine derivatives, 30 and derivatives thereof, pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, and mixtures thereof. A "pharmaceutically acceptable salt" is a cationic salt formed at any acidic (e.g., carboxyl) group, or an anionic salt formed at any basic (e.g., amino) group. Many such salts are known in the art, as described in World Patent Publication 87/05297, 35 Johnston et al., published Sep. 11, 1987 (incorporated by reference herein). Preferred

WO 02/26223

PCT/US01/30272

cationic salts include the alkali metal salts (such as sodium and potassium), and alkaline earth metal salts (such as magnesium and calcium). Preferred anionic salts include the halides (such as chloride salts). A "pharmaceutically acceptable ester" is an ester that does not essentially interfere with the activity of the compounds used herein, or that is readily metabolized by a human or lower animal subject to yield an active compound.

Ascorbates include ascorbic acid and pharmaceutically derivatives and metabolites thereof. Preferred ascorbates include ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, L-ascorbic acid, L-ascorbate, dehydroascorbic acid, dehydroascorbate, 2-methyl-ascorbic acid, 2-methyl-ascorbate, ascorbic acid 2-phosphate, ascorbic acid 2-sulfate, calcium L-ascorbate dihydrate, sodium L-ascorbate, ascorbylesters, and mixtures thereof. Ascorbic acid is a particularly preferred ascorbate. Opioids include opiates and synthetic derivatives thereof. Preferred opioids include morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone, kytorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol, levallorphan, malbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, (such as Met-enkephalin and Leu-enkephalin), and mixtures thereof. Polycarboxylic acid chelators include ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), diethylene triamine pentaacetic acid, pharmaceutically acceptable salts thereof, and mixtures thereof. L-ribose and adenosine derivatives include L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof.

#### Pharmaceutical Compositions

The compositions of this invention are preferably provided in unit dosage form. As used herein, a "unit dosage form" is a composition of this invention containing an amount of an adrenergic compound and a complement compound that is suitable for administration to a human or lower animal subject, in a single dose, according to good medical practice.

#### Adrenergic Compound Dosage:

Compositions useful in the methods of this invention comprise a safe and effective amount of an adrenergic compound and a safe and effective amount of a compound which is a complement to said adrenergic compound. In one embodiment, preferred compositions of this invention comprise a subefficacious amount of an adrenergic compound. A "subefficacious amount" of a given adrenergic compound is an amount which is safe and effective when administered to a human or other animal subject in a

WO 02/26223

PCT/US01/30272

composition or method of this invention, but which if administered without a complement to said adrenergic compound would have a clinically insignificant effect. A "safe and effective" amount of an adrenergic compound is an amount that is sufficient to have the desired therapeutic effect in the human or lower animal subject, without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation, or allergic response), commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of this invention. The specific safe and effective amount of the adrenergic compound will, obviously, vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the patient, the nature of concurrent therapy (if any), the specific adrenergic compound used, the specific route of administration and dosage form, the carrier employed, and the desired dosage regimen.

In general, the amount of adrenergic compound in a unit dose composition of this invention is preferably from about 1% to about 90%, preferably from about 10% to about 50%, of the uncomplemented clinically efficacious amount of said adrenergic compound administered on a daily basis, divided by the number of doses of said compound to be given in a day. The "uncomplemented clinically efficacious amount" is that amount which is demonstrated to have a desired therapeutic effect according to good medical practice, without the administration of a complement to said adrenergic compound. Preferably the uncomplemented clinically efficacious amount is that which is demonstrated in the art to have clinical utility in the treatment of the disorder to be treated, preferably through controlled clinical studies, more preferably as approved for commercial marketing. The "number of doses" for a given adrenergic compound is the number of doses necessary to maintain an effective concentration of the compound at the site(s) at which the compound is to have a therapeutic effect. The uncomplemented clinically efficacious amount and number of doses will vary according to the adrenergic compound and its pharmacokinetic characteristics, the disorder to be treated, and the route of administration. Preferably, the amount of adrenergic compound in the compositions of this invention is equal to from about 1% to about 90%, preferably from about 10% to about 50%, of the amount of adrenergic compound in the uncomplemented clinically efficacious compositions of the adrenergic compound that are used in the art.

Adrenergic/Complement Dosage Level Determination Method:

In a preferred embodiment, the amount of adrenergic compound is determined using the following methodology. (As discussed above, other methods may be used, however.) In this method, the dosage level of adrenergic compound is determined by reference to its efficacy in an *in vitro* smooth muscle contraction model. Specifically,

WO 02/26223

PCT/US01/30272

smooth muscle tissue is obtained from the aorta of adult New Zealand white rabbits. Adult rabbits of either sex are relaxed with 55 mg/kg ketamine administered intramuscularly. After fifteen minutes, the rabbits are anesthetized with 50 mg/kg Nembutal (pentobarbital sodium, Abbot Labs) administered intraperitoneally. When the rabbits are unresponsive to toe pinch, the abdomen is opened and the abdominal aorta exposed. The aorta is teased from the vena cava and clamped at both the rostral and caudal ends. The aorta is then removed using surgical scissors and placed in a Physiological Salt Solution at about 4°C. The aortic clamps were removed to induce euthanasia. The Physiological Salt Solution (PSS) contains: NaCl 116 mM; KCl 5.4mM; NaHCO<sub>3</sub> 19 mM; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.1 mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM; and glucose 5.6 mM. The PSS is aerated with 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> to maintain pH 7.4 and warmed to 37°C before addition to tissue baths.

Tissue rings are prepared from the aorta using the procedures described in Dillon, P.F., Root-Bernstein, R.S., and Holsworth D.D., "Augmentation of aortic ring contractions by angiotensin II antisense peptide" *Hypertension* 31; 854-860, 1998 (incorporated by reference herein). Specifically, the aorta is debrided of excess connective tissue, flushed of any remaining blood, and placed in fresh PSS. Aortic rings of 3 mm are cut using a single edge razor blade and the rings placed in fresh PSS. The scissor-cut ends are not used. A pair of stainless steel loops with a flat, straight central section is passed through the lumen of each aortic ring. Upper and lower loops are secured to Plexiglas-stainless steel clamps with stainless steel screws. The lower clamp is attached to a micrometer for length adjustment. The upper clamp is connected to a 50 g force transducer with a gold chain. The force transducers are interfaced with an eight channel signal conditioner and recorder.

The rings are immersed in 20 or 25 ml aerated, jacketed tissue baths, and maintained at 37°C using a circulator. After mounting, each ring is stretched to 5 g and allowed to stress-relax for 2 hours before activation. If stress-relaxation reaches 0 g, the ring is re-stretched to 2 g and allowed to stress-relax until the passive force is stable. This places the rings at muscle lengths near L<sub>0</sub>, the optimal length for force development. The rings have a stretched linear length of approximately 3 to 4 mm.

The tissues are activated with a test material in PSS. Solutions of each test material are prepared fresh on the day of the experiment as a concentrated, refrigerated stock and serially diluted in PSS for each experiment approximately 10 minutes (to allow warming to 37°C) before each contraction. All components are kept separate prior to the

WO 02/26223

PCT/US01/30272

experiment. Individual contractions are generated by replacing PSS in the tissue baths with pre-warmed stimulating PSS with the test material.

An initial K<sup>+</sup> contraction is made on each ring prior using a test material. Isomolar high K<sup>+</sup>-PSS is made by reducing the NaCl concentration to 46 mM and increasing KCl to 75.4 mM. Upon administration of test material, the force of each contraction is recorded. The contraction typically lasts approximately 10 minutes, and is then followed by at least 15 minutes of relaxation in PSS before a following contraction is initiated. Relaxation to baseline force typically takes approximately 10 minutes.

At the conclusion of the experiment, the rings are removed from the baths, blotted dry, and weighed to the nearest 0.1 mg. To minimize error that can be introduced by percentage comparisons in dose-response curves, the contractions are normalized to the weight of the ring (g force/mg tissue).

For comparing two different concentrations of the same adrenergic compound, solutions of both are presented to the smooth muscle according to the above methodology. The force of the contraction generated is measured in grams (g). The tissue is weighed in milligrams (mg). The normalized force of the tissue in g/mg is calculated for the two different doses. The experiment is repeated on several tissues. The data from the different tissues is then averaged, and the mean and standard error for the normalized force for the two concentrations calculated. A *t*-test is performed comparing the data sets. If the two contractions are performed on the same tissue, a paired *t*-test is used. If the contractions are done on different tissues, an unpaired *t*-test is used. A *t* value is calculated and from this a probability value *p* is determined (the probability that the two means are not different from one another). If the *p* value is less than 0.05, there is less than a 0.05 chance that the two contractile forces are the same, and therefore the two doses produce significantly different forces.

For comparing the effect of a complement added to an adrenergic compound, the adrenergic compound, in PSS, is presented to the smooth muscle according to the above methodology, and the contraction force is measured. The complement is then added to the adrenergic compound in PSS, and presented to the smooth muscle, and the force measured. The force of the contractions is measured in grams (g). The tissue is weighed in milligrams (mg). The normalized force of the tissue in g/mg is calculated for the two different doses. The experiment is repeated on several tissues. The data from the different tissues is then averaged, and the mean and standard error for the normalized force for the two concentrations are calculated, as discussed above.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

In one embodiment of this invention, the uncomplemented clinically efficacious amount of said adrenergic compound is determined according to the above Dosage Level Determination Method. The subject adrenergic compound is tested at various concentrations to determine the level that is effective in mediating a significant adrenergic response in the absence of a complement. Embodiments included among those using this methodology are as depicted in Figures 1 and 2, discussed above. This level is correlated from the *in vitro* experiment to *in vivo* levels, using methods known in the art. The subefficacious amount of adrenergic compound is the amount *in vivo* that corresponds to the amount *in vitro* that yields efficacy that is at least one standard deviation below the uncomplemented clinically efficacious amount as determined by comparison of the two amounts in the Dosage Level Determination Method, above. For example, in Figure 1, D2 is one standard deviation lower than D1. Alternatively, the subefficacious amount is two standard deviations below the uncomplemented clinically efficacious amount. For example, in Figure 1, D2 is alternatively two standard deviations lower than D1.

#### Complement Compound Dosage:

The compositions of this invention also comprise a safe and effective amount of a complement compound. A "safe and effective amount" of a complement compound is an amount that is sufficient to increase the clinical efficacy of a given adrenergic compound in a human or lower animal subject, without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation, or allergic response), commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of this invention. The specific "safe and effective amount" of the complement compound will, obviously, vary with such factors as the particular adrenergic compound used, the particular condition being treated, the physical condition of the patient, the duration of treatment, the nature of concurrent therapy (if any), the specific dosage form to be used, the carrier employed, the solubility of the compound therein, and the dosage regimen desired.

Some embodiments of this invention comprise compositions comprise: a safe and effective amount of an adrenergic compound; and a hyperpreserving amount of an ascorbate, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, or mixture thereof. Other embodiments comprise: a subefficacious amount of a catecholamine; and a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, and mixtures thereof.



WO 02/26223

PCT/US01/30272

As referred to herein, a "hyperpreserving amount" of an ascorbate or a polycarboxylic acid chelator is an amount that is in excess of the amount conventionally used (the "preservative level") to preserve an adrenergic compound in a dosage form (e.g., to prevent the oxidation of an adrenergic compound in solution). Preferably, the preservative level of the complement is that amount which is demonstrated to protect the adrenergic compound in a clinical dosage form from degradation over a reasonable shelf life (e.g., two years) under typical storage conditions. Preferably the preservative level is that which is demonstrated in the art to have preservative utility in compositions comprising adrenergic compounds, preferably at levels approved for commercial marketing of such products. In such embodiments of this invention, the dosage forms of this invention comprise a concentration of complement at least about 10, preferably at least about 25, preferably at least about 50, preferably at least about 100, preferably at least about 150, preferably about 200, times higher than the concentration of adrenergic compound.

In a preferred embodiment, the preservative level is determined according to the following Antioxidant Effect Method. (As discussed above, other methods may be used, however.) In this method, a solution containing the adrenergic compound (e.g., a catecholamine) is placed in a water-jacketed chamber maintained at 37° C and the time noted. The solution is aerated with a gas mixture containing a known amount of oxygen and/or other gases. At different times, an aliquot of the solution is taken from the chamber and injected into a capillary electropherograph, which separates compounds based on their charge-to-mass ratio. (The conditions used for measuring catecholamines are known in the art.) A sample is injected at a rate of 7.7 nl/sec for 2 seconds into a 98 cm capillary using vacuum injection. The sample is subjected to a 20 kV-to-ground driving force. The carrier buffer is 25 mM sodium borate at pH 9.4. Catecholamine peaks appear in approximately 8 to 15 minutes at a detection window in the capillary and are measured by the change in absorbance at 195 nm. Oxidation produces a different charge-to-mass ratio in the catecholamines, and the oxidized compounds appear at a different time than the unoxidized forms. For example, oxidized norepinephrine appears at approximately 8 minutes and unoxidized norepinephrine appears at approximately 9 minutes. The size of the unoxidized peak is measured. The logarithm of the fraction of the oxidized peak remaining is plotted against the time since the solution was first placed in the chamber. From this plot, a slope is calculated. The equation determined in this way is:  $F = 1 - e^{-t/\tau}$ ; where "F" is the fraction oxidized, "e" is the natural logarithm, "t" is the time since the solution was placed in the chamber, and " $\tau$ " is the exponential time constant, where when

WO 02/26223

PCT/US01/30272

$t = \tau$  and  $F = 63.2\%$  oxidized. The time constant is an inverse measure of the oxidation rate, where an increase in the time constant indicates a decrease in the rate of oxidation.

To determine the effect and preservative level of a complement (e.g., ascorbic acid, "AA," or other ascorbate) on an adrenergic compound (e.g., a catecholamine), the complement is placed in the solution with the adrenergic compound. The solutions are treated as described above. There is a different anti-oxidant concentration in each solution, but a constant concentration of catecholamine. The oxidation rates are measured in the manner described above and a different value of  $\tau$ , the oxidation rate of the catecholamine, determined for each concentration of anti-oxidant. There will be a sigmoidal relation between the oxidation rate in the absence of the anti-oxidant ( $\tau_0$ ) and rates with increasing anti-oxidant concentration. The asymptote ( $\tau_{max}$ ) approached as the concentration of anti-oxidant increases is determined using a linear least-squares fit of the log of the anti-oxidant concentration plotted against the log of the ratio of the ( $\tau_{max} / \tau_0$ ), with an iterative value of  $\tau_{max}$  used until the error is minimized. The half-maximal inhibition of the catecholamine oxidation occurs when  $(\tau_{max} - \tau) = (\tau - \tau_0)$ . The antioxidant concentration at the half-maximal inhibition ratio is the ratio of the amount of complement to the catecholamine that reduces the rate of catecholamine oxidation by one-half of the maximal reduction in catecholamine oxidation. In a preferred embodiment of this invention, the dosage forms of this invention comprise a concentration of complement at least about 2, preferably at least about 10, preferably at least about 25, preferably at least about 50, preferably at least about 100, preferably at least about 150 times, times higher than the preservative level of complement compound as determined by the at the half-maximal inhibition ratio as determined by the Antioxidant Effect Method. Preferably, the concentration of complement is at least about 2, at least about 10, preferably at least about 25, preferably at least about 50, preferably at least about 100, preferably at least about 150 times higher, preferably at least about 200, times higher than the antioxidant concentration at the half-maximal inhibition ratio determined by the Antioxidant Effect Method.

In some preferred embodiments, the amount of ascorbate compounds used is preferably from about 10 micromolar to 10 millimolar, more preferably from about 100 micromolar to 1 about millimolar for aqueous solutions and suspensions. For compositions comprising epinephrine, preferred compositions comprise from about 1.0 mg to about 1.0 gram of ascorbate per milligram of catecholamine, more preferably from about 10.0 mg to about 100.0 mg ascorbate per milligram of catecholamine. For oral dosage forms, the compositions of this invention deliver from about 500 mg and 5 grams

WO 02/26223

PCT/US01/30272

of ascorbate per day. For compositions comprising an opioid, low levels of opioid are preferably used to avoid systemic effects. Preferably, the compositions of this invention deliver from about 0.01 mg/70 kg of body weight to about 1.0 mg/70 kg of body weight per day in solutions of from about 0.01 to about 1.0 mg/ml solutions or suspensions, or in pills, 5 inhalant, or other solid forms comprised of less than 1 mg/daily dose. Preferably the levels of opioid are subefficacious. A "subefficacious amount" of an opioid is an amount which is safe when administered to a human or other animal subject in a composition or method of this invention, but does not create a clinically significant narcotic effect. For compositions comprising a polycarboxylic acid chelater, compositions preferably comprise 10 solutions of from about 1.0 micromolar to about 100.0 micromolar concentration, more preferably from about 5.0 to about 20.0 micromolar concentrations. Such compositions are administered at no more than a total of 1.5 mg/dose or 1.5 mg/minute (during infusion or i.v. drip, etc.) and preferably at less than 0.15 mg/dose or 0.15 mg/minute.

#### Dosage Forms and Optional Materials:

15 The compositions of this invention may be in any of a variety of forms, suitable (for example) for oral, rectal, topical or parenteral administration. Depending upon the particular route of administration desired, a variety of pharmaceutically-acceptable carriers well-known in the art may be used. These include solid or liquid fillers, diluents, hydrotropes, surface-active agents, and encapsulating substances. Optional 20 pharmaceutically-active materials may be included, which do not substantially interfere with the activity of the adrenergic compounds. The amount of carrier employed in conjunction with the adrenergic and complement compounds is sufficient to provide a practical quantity of material for administration per unit dose. Techniques and compositions for making dosage forms useful in the methods of this invention are 25 described in the following references, all incorporated by reference herein: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2d Edition (1976); and U.S. Patent 5,646,139, White et al., issued July 8, 1997.

30 In particular, pharmaceutically-acceptable carriers for systemic administration include sugars, starches, cellulose and its derivatives, malt, gelatin, talc, calcium sulfate, vegetable oils, synthetic oils, polyols, alginic acid, phosphate buffer solutions, emulsifiers, isotonic saline, and pyrogen-free water. Preferred carriers for parenteral administration include propylene glycol, ethyl oleate, pyrrolidone, ethanol, and sesame oil. Preferably,

WO 02/26223

PCT/US01/30272

the pharmaceutically-acceptable carrier, in compositions for parenteral administration, comprises at least about 90% by weight by the total composition.

Various oral dosage forms can be used, including such solid forms as tablets, capsules, granules and bulk powders. Tablets can be compressed, tablet triturates, enteric-coated, sugar-coated, film-coated, or multiple-compressed, containing suitable binders, lubricants, diluents, disintegrating agents, coloring agents, flavoring agents, flow-inducing agents, and melting agents. Liquid oral dosage forms include aqueous solutions, emulsions, suspensions, solutions and/or suspensions reconstituted from non-effervescent granules, and effervescent preparations reconstituted from effervescent granules, containing suitable solvents, preservatives, emulsifying agents, suspending agents, diluents, sweeteners, melting agents, coloring agents and flavoring agents. Preferred carriers for oral administration include gelatin, propylene glycol, cottonseed oil and sesame oil.

The compositions of this invention can also be administered topically to a subject, i.e., by the direct laying on or spreading of the composition on the epidermal or epithelial tissue of the subject. Such compositions include, for example, lotions, creams, solutions, gels and solids, and may, for example, be locally or systemically administered transdermally or by intranasal, pulmonary (e.g., by intrabronchial inhalation), ocular, or other mucosal delivery. Suitable carriers for topical administration on skin preferably remain in place on the skin as a continuous film, and resist being removed by perspiration or immersion in water. Generally, the carrier is organic in nature and capable of having dispersed or dissolved therein the adrenergic and complement compounds. The carrier may include pharmaceutically-acceptable emollients, emulsifiers, thickening agents, and solvents.

Formulations suitable for mucosal administration by inhalation include compositions of the adrenergic and complement compounds in a form that can be dispensed by inhalation devices among those known in the art. Such formulations preferably comprise liquid or powdered compositions suitable for nebulization and intrabronchial use, or aerosol compositions administered via an aerosol unit dispensing metered doses. Suitable liquid compositions comprise the active ingredient in an aqueous, pharmaceutically acceptable inhalant solvent, e.g., isotonic saline or bacteriostatic water. The solutions are administered by means of a pump or squeeze-actuated nebulized spray dispenser, or by any other conventional means for causing or enabling the requisite dosage amount of the liquid composition to be inhaled into the lungs.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

Suitable powder compositions include, by way of illustration, powdered preparations of the active ingredients thoroughly intermixed with lactose or other inert powders acceptable for intrabronchial administration. The powder compositions can be administered via an aerosol dispenser or encased in a breakable capsule which may be inserted by the patient into a device that punctures the capsule and blows the powder out in a steady stream suitable for inhalation. Aerosol formulations preferably include propellants, surfactants and co-solvents and may be filled into conventional aerosol containers that are closed by a suitable metering valve.

#### Methods of Treatment

This invention also provides methods of treating disorders associated with the regulation of an adrenergic receptor. Methods of this invention include those comprising: administering a low dose of an adrenergic compound, and administering a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound.

Other methods of this invention comprise:

- (a) administering to a subject a safe and effective amount of an adrenergic compound; and
- (b) administering to a subject a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelator, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.

The adrenergic compound and the complement compound can be administered concomitantly, or separately. Preferably the adrenergic and complement compounds are administered in a dosage regimen that results in efficacious levels of the compounds in the tissues that are to be treated throughout the desired duration of treatment. Preferably the adrenergic and complement compounds are administered within one hour of each other, more preferably within ten minutes, more preferably at the same time.

The adrenergic compounds and complements of this invention can be administered topically or systemically. Systemic application includes any method of introducing the compounds into the tissues of the body, e.g. intrathecal, epidural, caudal, intramuscular, transdermal, intra-arterial, intra-cardiac, intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, sublingual, rectal, nasal, pulmonary, and oral administration. The specific dosage of compounds to be administered, as well as the duration of treatment, are mutually dependent. The dosage and treatment regimen will also depend upon such factors as the specific compound used, the ability of the compound to reach therapeutic

WO 02/26223

PCT/US01/30272

concentrations at the site of the action, the nature and extent of other disorders (if any), the personal attributes of the subject (such as weight), compliance with the treatment regimen, the nature of concomitant therapies (if any), and the presence and severity of any side effects of the treatment.

5 A "low dose" of a given adrenergic compound is from 1% to about 90%, preferably from about 10% to about 50%, of the uncomplemented clinically effective dose of said adrenergic compound that would be administered to a human or other animal subject over a given period of time to obtain a given level of effect. The methods of this invention can be effected by the administration of the adrenergic compound at levels lower than  
10 practiced in the art, by administering the adrenergic compound at dosage frequencies longer than practiced in the art, or both. The methods of this invention preferably use less drug to get the same (or greater) effect over the same (or greater) period of time; provide a greater effect using the same (or less) amount of drug over the same (or less) period of time; or afford longer duration of efficacy at the same (or greater) effect using the same  
15 (or less) amount of drug. Accordingly, the methods of this invention include methods wherein the compositions of this invention are administered in a number of doses equivalent to the number of doses of an adrenergic compound used in the art, but a reduced dosage levels. Methods of this invention also include methods wherein compositions in the art are administered at the same unit dosage amount, but with  
20 reduced frequency. In a preferred embodiment, such dosage levels and regimens are determined using the methodologies described above regarding the compositions of this invention, including the Adrenergic/Complement Dosage Level Determination Method. Preferably, the total amount of adrenergic compound administered according to this invention during a given period of time is equal to from about 1% to about 90%, preferably  
25 from about 10% to about 50%, of the product of the number of doses of the drug administered in the art, multiplied by the amount of adrenergic compound administered in each dose in the art, during the given period of time.

The methods of this invention involve administration of an adrenergic compound and a complement to the adrenergic compound to a human or other animal subject for the  
30 treatment or prevention of any disorder which is mediated by an alpha- or beta-receptor. Such methods include, without limitation, those which have an effect on blood pressure, the vascular system, the heart, smooth muscles, or metabolism. Such neurological disorders include schizophrenia, Parkinson's disease and attention-deficit hyperactivity disorder. Cardiac disorders include hypotension, forward failure, backward failure and  
35 congestive heart failure. Vascular disorders include shock, hypotension, hemorrhage, and

WO 02/26223

PCT/US01/30272

disorders associated with anesthesia. Respiratory disorders include nasal congestion, oral and nasal inflammation and swelling (such as caused by cold or flu), chronic obstructive pulmonary disease, asthma, emphysema, and bronchospasm. Gastrointestinal disorders include colic and Crohn's disease. Other disorders and uses

5 include anaphylaxis, interstitial cystitis, overactive bladder syndrome, premature labor, myethsenia gravis, glaucoma, dilation of pupils, and weight reduction.

The compositions and methods of this invention also include the administration of an adrenergic compound to cause homeostasis for topical anesthetics, increasing the duration of anesthetic action. Such anesthetics are administered, for example, by

10 intramuscular injection during dental procedures or skin surgery. Accordingly, such compositions and methods of this invention additionally comprise a safe and effective amount of an anesthetic agent such as lidocaine or procaine. In a preferred embodiment, the level of the anesthetic agent is administered in a lower dose, with less volume of material injected, yielding an equivalent level and duration of anesthesia as conventional

15 compositions that do not contain a complement.

The present invention also provides methods of determining a regimen for regulating an adrenergic receptor in human or other animal subjects, comprising:

- (a) selecting an adrenergic compound useful for regulating said receptor;
- (b) selecting a complement to said adrenergic compound;
- 20 (c) determining the dosage level and frequency of dosing of said adrenergic compound for use in regulating said receptor when administered to said subjects in the absence of said complement;
- (d) evaluating the effectiveness of said adrenergic compound in regulating said receptor when administered to said subjects in the presence of said complement, as a
- 25 function of the dosage level of said adrenergic compound and the dosage level of said complement; and
- (e) determining a regimen for regulating said receptor in said subjects by
  - (i) selecting a dose level of said adrenergic compound which is determined to be effective in said evaluating step (d) and that is lower than the dosage
  - 30 level determined in said step (c);
  - (ii) selecting a dosage frequency that is determined to be effective in said evaluating step (d) and is longer than the dosage frequency determined in said step (c), or
  - (iii) both (i) and (ii).

WO 02/26223

PCT/US01/30272

Preferably, selecting step (b) comprises identifying the complement using the physical, chemical or immological techniques described above regarding complement binding. Preferably, step (c) for determining the dosage level and frequency of dosing in the absence of the complement is performed as discussed above regarding the  
5 uncomplemented clinically efficacious amount of adrenergic compound. As used herein, the "absence" of the complement refers to levels of complement at the site of action of the adrenergic compound that are not significant, preferably no higher than those associated with typical dietary levels of such complements. Preferably, step (d) for evaluating the effectiveness in the presence of said complement is performed as discussed above  
10 regarding the subefficacious levels adrenergic compound in the dosage forms of this invention. As used herein, the "presence" of the complement refers to concurrent presence of the adrenergic compound and the complement at the site of action of the adrenergic compound. In one embodiment of this invention, these steps are performed using the Adrenergic/Complement Dosage Level Determination Method set forth above.  
15 Plots such as those set forth in Figures 1 and 2 are preferably used in these methods, as discussed above.

The following non-limiting examples illustrate the compositions and methods of the present invention.

#### Example 1

20 A patient presents with asthma complicated by degenerative heart disease and has variously used 0.25% or 1% isoproterenol aerosols, 0.10 -0.20 mg epinephrine-bitartrate inhalers, and 90 µg albuterol every day at 4-6 hour intervals. The patient has unfortunately experienced unacceptable side effects under all of these therapies, including high blood pressure, palpitations and nervousness from these prior treatments, and is at  
25 risk of heart attack. The subject is administered an aerosol composition comprising 0.075% isoproterenol and 1.0% ascorbic acid. The subject is able to control his asthma, with substantially complete symptom relief, using the aerosol at over eight hour intervals. Systemic uptake of the isoproterenol is decreased, thereby eliminating the adverse side effects experienced previously by the patient.

30 In the above Example, the amount of isoproterenol is decreased to about 0.05%, with substantially similar results. Also in the above Example, the amount of ascorbic acid is increased to about 2.0%, with substantially similar results.

#### Example 2

35 A patient presents with asthma and has previously used 90 µg albuterol every day at 4-6 hour intervals. However, his asthma is still not well controlled, as he sometimes



WO 02/26223

PCT/US01/30272

fails to get complete symptomatic relief. The subject is administered composition comprising 50 µg albuterol and 0.2 mg morphine sulfate. The subject is able to control his asthma, with substantially complete symptom relief, taking the composition at six hour intervals. Moreover, the subject experiences no adverse side effects.

- 5 In the above Example, the amount of albuterol is decreased to about 10 µg with substantially similar results. Also in the above Example, the amount of morphine sulfate is decreased to about 0.1 mg, with substantially similar results.

#### Example 3

- 10 A patient presents with asthma and has previously used a 0.20 mg/dose epinephrine bitartrate inhaler every day at 6 hour intervals. The subject is administered a composition delivering a unit dose comprising 0.03 mg epinephrine bitartrate and 0.2 mg EDTA from a conventional inhaler. The subject is able to control his asthma, with substantially complete symptom relief, taking the composition at eight hour intervals.

- 15 In the above Example, the amount of epinephrine bitartrate is decreased to about 0.10 mg, with substantially similar results. Also in the above Example, the amount of EDTA is decreased to about 0.05 mg, with substantially similar results.

#### Example 4

- 20 A woman presents with glaucoma. She is administered a solution comprising 0.005% epinephrine borate and 10% ascorbic acid in a conventional ophthalmic solution vehicle. (The level of epinephrine in compositions in the art is typically about 0.1-2.0%.) Her glaucoma is controlled, requiring less frequent administration.

#### Example 5

- 25 A patient presents with hypotension. The subject is administered subcutaneously a composition comprising epinephrine as a 1:50,000 sterile aqueous solution of 500 micromolar ascorbate, increasing blood pressure. (Conventional treatment methods involve administration of compositions containing 1:1000 or 1:10,000 epinephrine in sterile aqueous solution, but side effects of these formulations on the patient include fear, anxiety, restlessness, and sleeplessness, dizziness and palpitations. The method of this Example provides equivalent efficacy, increased duration of action, and significantly fewer adverse side effects due to the lower dose of epinephrine.)

#### Example 6

- 35 A patient arrives in the emergency room in full cardiac arrest. The subject is administered, through intracardiac injection, a dose of 0.4 mg epinephrine hydrochloride in a 1 millimolar ascorbate sterile solution. The treatment is repeated twice at 20 to 30 minute intervals, and cardiac rhythm is restored. (Conventional treatment methods

WO 02/26223

PCT/US01/30272

involve delivering epinephrine hydrochloride at 0.5 to 1.0 mg intravenously or directly into the heart every five minutes until resuscitation is achieved or the patient is declared moribund.)

## Example 7

- 5 A patient having muscle weakness accompanying myasthenia gravis is treated by administering intra-arterial delivery of a 4:1,000,000 epinephrine hydrochloride in a sterile aqueous solution of pH corrected 500 micromolar ascorbate. The treatment results in increased muscle power in treated limbs without major side-effects such as increased blood pressure or palpitations. (Conventional treatment methods involve administration  
10 of a 1:100,000 sterile aqueous solutions of epinephrine hydrochloride, but with only about 15 minutes of beneficial effect. The method of this Example results in an equivalent level of benefit, but the benefits are extended to last several hours.)

## Example 8

- 15 A child develops a cold characterized by severe nasal congestion. The subject is administered by nasal delivery a unit dose of a composition comprising 0.005% oxymetazoline hydrochloride in a 1.0 millimolar ascorbic acid solution. The subject's congestion is substantially relieved, over a period of several hours. (Conventional decongestant sprays deliver unit doses of from about 0.025-0.05% oxymetazoline hydrochloride as an active ingredient. The method of this Example affords more powerful,  
20 longer lasting activity than the conventional compositions, without use of slow-release compounds.)

## Example 9

- A subject undergoing surgery for a massive trauma is bleeding uncontrollably at the surgical site. The bleeding is interfering with the visualization and surgical repair of  
25 the injury. A solution of 1:10,000 epinephrine and 2.0 millimolar ascorbic acid is topically applied to the site of the bleeding, as a topical hemostat. The bleeding is substantially diminished, with an effect of greater than ten minutes. (Conventional treatment methods comprise administration of 1:1000 to 1:10,000 solutions of epinephrine, but with action of only a few minutes.)

## Example 10

- 30 A patient presents with Parkinson's disease. The subject is administered an oral composition comprising 50 mg of levodopa and an oral composition comprising 5000 mg of sodium ascorbate. (Conventional treatment methods involve the administration of about 100 to 500 mg of levodopa per day. The method of this Example results in

WO 02/26223

PCT/US01/30272

increased brain uptake of levodopa, with greater efficacy and duration of action for each dose, requiring less frequent administration.)

## Example 11

5 A trauma patient arrives at the hospital having lost such a large quantity of blood that she is in hemorrhagic shock. The subject is infused intravenously with 0.50 micrograms of norepinephrine per minute in a 2.0 millimolar ascorbate aqueous or saline solution. (Conventional treatment methods consist of intravenous administration of norepinephrine at a rate of 2 to 4 micrograms per minute. The methods of this Example allow delivery either for a shorter period of time or at a significantly slower rate per

10 minute.)

## Example 12

A subject presenting with cardiogenic shock is intravenously administered 0.2 micrograms/kilogram/minute of dopamine in a 0.1 to 2.0 millimolar ascorbate solution, stabilizing the subject. The treatment redistributes body fluids, reestablishes heart

15 function, and increases blood pressure and kidney function. (Conventional treatment methods involve delivering 2.0-5.0 micrograms per kilogram body weight per minute by an intravenous route until the patient is stabilized. The method of this Example increases effectiveness and duration of effect so that less drug is necessary to establish normal functions.)

## Example 13

20 A man presents with typical symptoms of congestive heart failure, including grossly swollen ankles, poor circulation, and inadequate heart function. The subject is administered intravenously 2.0 micrograms of dobutamine hydrochloride per kilogram of body weight per minute in a 0.1 millimolar sterile ascorbate solution. (Conventional

25 treatment methods involve administration of 2.5 to 10.0 micrograms of dobutamine hydrochloride per kilogram of body weight per minute. The methods of this invention provide a more efficacious treatment with greater duration of action. Normal function can be obtained and retained with less drug.)

## Example 14

30 A woman in her fifth month of pregnancy is admitted to the hospital having entered premature labor. The subject is administered a composition of 0.15 mg/ml ritodine hydrochloride and 0.05 mg/ml EDTA, delivered at 0.3 mg ritodine/minute up to a maximum of 0.15 mg/minute for up to twelve hours. Labor contractions are stopped, preventing premature delivery. (Conventional treatment methods include administration

35 of about 0.35 mg/ml of ritodine hydrochloride, albuterol, terbutaline, butaline or fenoterol

WO 02/26223

PCT/US01/30272

intravenously at 0.10 mg per minute, slowly increasing the amount by 0.05 mg/minute up to a maximum of 0.35 mg/minute, continuing for at least 12 hours to prevent premature delivery. The method of this Example provides a mixture with enhanced efficacy and duration that can be delivered intravenously at significantly lower doses. One of the primary advantages of these lowered doses of drug is the lower exposure of the fetus to the drug, thus enhancing the safety of the procedure.)

## Example 15

A middle-aged lawyer presents with extreme hypertension that is not amenable to dietary salt reduction or the usual set of anti-hypertensive drugs. The subject is administered 0.02-0.1 mg/day of clonidine in a 0.10- 1.0 mg/ml solution of EDTA delivered via a transdermal patch, controlling his blood pressure. (Conventional treatment methods include administration of clonidine 0.1-2.4 mg/day delivered via a transdermal patch. The method of this Example provides equivalent efficacy, while reducing side effects such as dry mouth, sedation, sexual dysfunction, and brachycardia.)

## Example 16

A heroin addict is admitted to drug treatment with severe withdrawal symptoms, including profuse sweating, extreme nervousness, gastrointestinal distress, and drug craving. The subject is intravenously administered 0.05 mg/day of clonidine a 5.0 millimolar ascorbate solution, effectively eliminating withdrawal symptoms. (Conventional treatment methods include administration of 0.1-0.8 mg of clonidine per day either i.v. or by pill for up to a week. The method of this Example affords treatment of withdrawal symptoms much more effectively and quickly.)

In the above Example, an oral dosage form comprising 0.05 mg and 0.1 grams of ascorbate is substituted for the intravenous solution, with substantially similar results. Also in the above Example, 0.01 mg/kilogram body weight of morphine sulphate can be administered in addition to the ascorbic acid, with substantially similar results. (In this method, the efficacy of the clonidine is increased without providing enough opiate to have any addictive or tolerance producing effects.)

## Example 17

A patient presents with pre-cancerous mole on her back, which must be removed. As part of the procedure, a topical anesthetic is injected comprising 0.3 ml of a lidocaine hydrochloride (20 mg/ml) in a sterile saline solution containing 0.0025 mg/ml epinephrine and 0.1 mg/ml EDTA. The presence of the epinephrine causes vasoconstriction at the inoculation site, permitting the anaesthetic to have a longer duration of activity. Effective

WO 02/26223

PCT/US01/30272

local anesthesia results, allowing successful completion of the procedure, with no systemic adverse effects from the anesthetic. (A typical treatment might consist of injecting 0.3 ml of a local anaesthetic such as lidocaine hydrochloride in a solution containing 1/50,000 to 1/200,000 epinephrine (g/ml) (or about 0.02 to 0.005 mg/ml).

5 Unfortunately, the amount of epinephrine used in such local injections creates systemic effects such as increased increase blood pressure, heart rate, and nervousness in the patient.)

10 In the above Example, the EDTA is replaced with ascorbate or morphine sulphate with substantially similar results. Also in the above Example, the level of epinephrine is reduced to about 0.0005 mg/ml, with substantially similar results.

Also in the above Example, the amount of epinephrine in the local anaesthetic is retained at its usual concentration (1/50,000 to 1/200,000), but 1/10,000 (0.1 mg/ml) ascorbate is added. The duration of vasoconstriction (and hence duration of anaesthetic activity) is thereby increased, obviating the need for treating the patient with codeine or other systemic analgesics following the surgery.

15 Also in the above Example, the composition of the Example is formulated as an ophthalmic solution, and is used during eye surgery. Similarly, the composition is formulated as an aerosol for nasal inhalation, facilitating nasal examination and surgery. Similarly, the composition is formulated as an ointment for cuts, burns, or other topical applications.

#### Example 18

A patient is hospitalized for stroke (cortical ischemia). To increase the rate and extent of her recovery, she is administered a single, one-time dose of 0.1 mg/kg D-amphetamine by co-injecting intraperitoneally it with 10 mg/kg ascorbate. Side effects of the treatment are minimal. (A typical treatment would consist of daily injections of 1 mg/kg D-amphetamine for seven days. Side effects often result, including increased heart rate, blood pressure, agitation and sleeplessness.)

25 In the above Example, the D-amphetamine injection is replaced with a single injection of L-DOPA, 0.1 mg/kg with 10 mg/kg ascorbate, with substantially similar results. (This treatment is an alternative to a conventional injection of 1.0mg/kg L-DOPA daily, for seven days, without a complement.)

30 The examples and other embodiments described herein are exemplary and not intended to be limiting in describing the full scope of compositions and methods of this invention. Equivalent changes, modifications and variations of specific embodiments, materials, compositions and methods may be made with substantially similar results.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising:  
a subefficacious amount of an adrenergic compound; and  
5 a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound.
2. A pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said adrenergic compound is a catecholamine.
3. A pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein said catecholamine is selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine,  
10 levodopa, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.
4. A pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said complement is selected from the group consisting of an ascorbate, an opioid, a polycarboxylic acid chelator, D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
- 15 5. A pharmaceutical composition according to Claim 4, wherein said complement is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, dehydroascorbic acid, EDTA, and mixtures thereof.
6. A pharmaceutical composition according to Claim 4, wherein said complement comprises an ascorbate.
- 20 7. A pharmaceutical composition according to Claim 6, wherein said ascorbate is ascorbic acid.
8. A pharmaceutical composition according to Claim 4, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelator.
9. A pharmaceutical composition according to Claim 8, wherein said complement is  
25 EDTA.
10. A pharmaceutical composition according to Claim 4, wherein said complement comprises an opioid.
11. A pharmaceutical composition according to Claim 10, wherein said opioid comprises morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone,  
30 kytorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol, levallorphan, nalbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, and mixtures thereof.
12. A pharmaceutical composition according to Claim 4, wherein said complement  
35 comprises D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

13. A pharmaceutical composition according to Claim 12, wherein said D-ribose and adenosine derivatives comprises L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof.
14. A pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said composition is suitable for oral administration.
15. A pharmaceutical composition according to Claim 14, wherein said complement is selected from the group consisting of an ascorbate, an opioid, a polycarboxylic acid chelator, D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
16. A pharmaceutical composition according to Claim 15, wherein said complement is an ascorbate.
17. A pharmaceutical composition according to Claim 16, wherein said ascorbate is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, dehydroascorbic acid, and mixtures thereof.
18. A pharmaceutical composition according to Claim 17, wherein said ascorbate is ascorbic acid.
19. A pharmaceutical composition according to Claim 15, wherein said complement comprises an opioid.
20. A pharmaceutical composition according to Claim 19, wherein said opioid comprises morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone, kyotorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol, levallorphan, malbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, and mixtures thereof.
21. A pharmaceutical composition according to Claim 15, wherein said complement comprises D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
22. A pharmaceutical composition according to Claim 21, wherein said D-ribose and adenosine derivatives comprises L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof.
23. A pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said composition is suitable for parenteral administration.
24. A pharmaceutical composition according to Claim 23, wherein said complement is selected from the group consisting of an ascorbate, an opioid, a polycarboxylic acid chelator, D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
25. A pharmaceutical composition according to Claim 24, wherein said complement is an ascorbate.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

26. A pharmaceutical composition according to Claim 25, wherein said ascorbate is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, dehydroascorbic acid, and mixtures thereof.
27. A pharmaceutical composition according to Claim 26, wherein said ascorbate is ascorbic acid.
28. A pharmaceutical composition according to Claim 26, wherein said ascorbate is present at a level of from about 0.01 millimolar to about 5 millimolar concentration.
29. A pharmaceutical composition according to Claim 24, wherein said complement comprises an opioid.
30. A pharmaceutical composition according to Claim 29, wherein said opioid comprises morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone, kytorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol, levallorphan, nalbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, and mixtures thereof.
31. A pharmaceutical composition according to Claim 24, wherein said complement comprises D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
32. A pharmaceutical composition according to Claim 31, wherein said D-ribose and adenosine derivatives comprises L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof.
33. A pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said composition is suitable for topical administration.
34. A pharmaceutical composition according to Claim 33, wherein said complement is selected from the group consisting of an ascorbate, an opioid, a polycarboxylic acid chelator, D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
35. A pharmaceutical composition according to Claim 34, wherein said complement is an ascorbate.
36. A pharmaceutical composition according to Claim 35, wherein said ascorbate is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, dehydroascorbic acid, and mixtures thereof.
37. A pharmaceutical composition according to Claim 36, wherein said ascorbate is ascorbic acid.
38. A pharmaceutical composition according to Claim 36, wherein said ascorbate is present at a level of from about 0.01 millimolar to about 5 millimolar concentration.



WO 02/26223

PCT/US01/30272

39. A pharmaceutical composition according to Claim 34, wherein said complement is a polycarboxylic acid chelater.
40. A pharmaceutical composition according to Claim 28, wherein said complement is EDTA.
- 5 41. A pharmaceutical composition according to Claim 34, wherein said complement comprises an opioid.
42. A pharmaceutical composition according to Claim 41, wherein said opioid comprises morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone, kyotorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol,
- 10 levallorphan, malbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, and mixtures thereof.
43. A pharmaceutical composition according to Claim 34, wherein said complement comprises D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
- 15 44. A pharmaceutical composition according to Claim 43, wherein said D-ribose and adenosine derivatives comprises L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof
45. A pharmaceutical composition according to Claim 33, wherein said administration is transdermal.
- 20 46. A pharmaceutical composition according to Claim 33, wherein said administration is intranasal or pulmonary.
47. A pharmaceutical composition according to Claim 33, wherein said administration is ocular.
48. A pharmaceutical composition comprising:
- 25 (a) a safe and effective amount of an adrenergic compound; and
- (b) a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
- 30 49. A composition of Claim 48, wherein said adrenergic compound is a catecholamine.
50. A composition of Claim 49, wherein said catecholamine is selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine, levodopa, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

51. A pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein said complement is selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, and mixtures thereof.
52. A pharmaceutical composition according to Claim 51, wherein said complement comprises an ascorbate.
53. A pharmaceutical composition according to Claim 52, wherein said complement is ascorbic acid.
54. A pharmaceutical composition according to Claim 51, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
55. A pharmaceutical composition according to Claim 54, wherein said complement is EDTA.
56. A pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein said complement comprises an opioid.
57. A pharmaceutical composition according to Claim 56, wherein said opioid comprises morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone, kytorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol, levallorphan, malbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, and mixtures thereof.
58. A pharmaceutical composition according to Claim 56, comprising a subefficacious amount of said opioid.
59. A pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein said complement comprises D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
60. A pharmaceutical composition according to Claim 59, wherein said D-ribose and adenosine derivatives comprises L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof.
61. A pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein said composition is suitable for oral administration.
62. A pharmaceutical composition according to Claim 61, wherein said complement comprises an ascorbate.
63. A pharmaceutical composition according to Claim 61, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
64. A pharmaceutical composition according to Claim 61, wherein said complement comprises an opioid.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

65. A pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein said composition is suitable for parenteral administration.
66. A pharmaceutical composition according to Claim 65, wherein said complement comprises an ascorbate.
- 5 67. A pharmaceutical composition according to Claim 65, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
68. A pharmaceutical composition according to Claim 65, wherein said complement comprises an opioid.
69. A pharmaceutical composition according to Claim 65, which is injectable.
- 10 70. A pharmaceutical composition according to Claim 69, for inducing localized anesthesia, additionally comprising a safe and effective amount of an anesthetic.
71. A pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein said composition is suitable for topical administration.
72. A pharmaceutical composition according to Claim 71, wherein said complement
- 15 comprises an ascorbate.
73. A pharmaceutical composition according to Claim 71, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
74. A pharmaceutical composition according to Claim 71, wherein said complement comprises an opioid.
- 20 75. A pharmaceutical composition according to Claim 71, wherein said administration is transdermal.
76. A pharmaceutical composition according to Claim 71, wherein said administration is intranasal or pulmonary.
77. A pharmaceutical composition according to Claim 71, wherein said administration
- 25 is ocular.
78. A pharmaceutical composition comprising:
- (a) a subefficacious amount of a catecholamine; and
- (b) a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a hyperpreserving amount of a
- 30 polycarboxylic acid chelater, and mixtures thereof.
79. A composition of Claim 78, wherein said catecholamine is selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine, levodopa, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

80. A pharmaceutical composition according to Claim 78, wherein said complement comprises an ascorbate.
81. A pharmaceutical composition according to Claim 78, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
- 5 82. A pharmaceutical composition according to Claim 78, wherein said composition is suitable for oral administration.
83. A pharmaceutical composition according to Claim 78, wherein said composition is suitable for parenteral administration.
84. A pharmaceutical composition according to Claim 78, wherein said composition is suitable for topical administration.
- 10 85. A pharmaceutical composition according to Claim 84, wherein said administration is transdermal.
86. A pharmaceutical composition according to Claim 84, wherein said administration is nasal or by inhalation.
- 15 87. A pharmaceutical composition according to Claim 84, wherein said administration is ocular.
88. A method of treating a disorder associated with an adrenergic receptor in a human or other animal subject, comprising:
- (a) administering to said subject a low dose of an adrenergic compound; and
- 20 (b) administering to said subject a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound.
89. A method of Claim 88, wherein said adrenergic compound is a catecholamine.
90. A method of Claim 89, wherein said catecholamine is selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine, levodopa, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.
- 25 91. A method of Claim 88, wherein said complement is selected from the group consisting of an ascorbate, an opioid, an opiate, a polycarboxylic acid chelater, D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
- 30 92. A method according to Claim 91, wherein said complement is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, dehydroascorbic acid, EDTA, and mixtures thereof.
93. A method according to Claim 91, wherein said complement comprises an ascorbate.
- 35 94. A method according to Claim 93, wherein said ascorbate comprises ascorbic acid.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

95. A method according to Claim 91, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
96. A method according to Claim 95, wherein said complement comprises EDTA.
97. A method according to Claim 91, wherein said complement comprises an opioid.
- 5 98. A method according to Claim 97, wherein said opioid comprises morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone, kyotorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol, levallorphan, nalbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, and mixtures thereof.
- 10 99. A method according to Claim 91, wherein said complement comprises D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
100. A method according to Claim 99, wherein said D-ribose and adenosine derivatives comprises L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof.
- 15 101. A method according to Claim 88, wherein said administration is oral.
102. A method according to Claim 88, wherein said administration is parenteral.
103. A method according to Claim 102, wherein said administration is by intramuscular injection.
- 20 104. A method according to Claim 102, wherein said administration is intravenous.
105. A method according to Claim 102, wherein said administration is by subcutaneous injection.
106. A method according to Claim 88, wherein said administration is topical.
107. A method according to Claim 106, wherein said administration is transdermal.
- 25 108. A method according to Claim 106, wherein said administration is intranasal or pulmonary.
109. A method according to Claim 106, wherein said administration is ocular.
110. A method of Claim 88, for the treatment of a neurological disorder.
111. A method of Claim 110, wherein said disorder is schizophrenia, or Parkinson's disease.
- 30 112. A method of Claim 88, wherein said receptor mediates cardiac function.
113. A method of Claim 112, for the treatment of hypotension, forward failure, backward failure, or congestive heart failure.
114. A method of Claim 88, wherein said receptor mediates smooth muscle function.

WO 02/26223

PCT/US01/30272

115. A method of Claim 114, wherein said method potentiates the contraction of vascular smooth muscle tissue.
116. A method of Claim 115, for the treatment shock, hypotension, hemorrhage, or disorders associated with anesthesia.
- 5 117. A method of Claim 115, to cause homeostasis during topical administration of an anesthetic.
118. A method of Claim 114, wherein said method potentiates the relaxation of smooth muscle tissue.
119. A method of Claim 118, for the treatment of hypertension.
- 10 120. A method of Claim 88, for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease or asthma, emphysema, or bronchospasm.
121. A method of Claim 120, for the treatment of asthma.
122. A method of Claim 88, for the treatment of colic or Crohn's disease.
123. A method of Claim 88, for the treatment of anaphylaxis.
- 15 124. A method of Claim 88, for the treatment of interstitial cystitis.
125. A method of Claim 88, for the treatment of overactive bladder syndrome.
126. A method of Claim 88, for the treatment of premature labor.
127. A method of Claim 88, for the treatment of myethsenia gravis.
128. A method of Claim 88, for the treatment of glaucoma.
- 20 129. A method of Claim 88, for causing mydriasis for ophthalmic purposes.
130. A method of Claim 88, for the treatment of nasal congestion, or oral or nasal inflammation and swelling.
131. A method of treating a disorder associated with an adrenergic receptor in a human or other animal subject, comprising:
- 25 (a) administering to said subject a safe and effective amount of an adrenergic compound; and
- (b) administering to said subject a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
- 30 132. A method of Claim 131, wherein said adrenergic compound is a catecholamine.
133. A method of Claim 132, wherein said catecholamine is selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine, levodopa, norepinephrine,

WO 02/26223

PCT/US01/30272

oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.

134. A method according to Claim 131, wherein said complement is selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, and mixtures thereof.
135. A method according to Claim 134, wherein said complement comprises an ascorbate.
136. A method according to Claim 135, wherein said ascorbate comprises ascorbic acid.
137. A method according to Claim 134, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
138. A method according to Claim 137, wherein said complement is EDTA.
139. A method according to Claim 131, wherein said complement comprises an opioid.
140. A method according to Claim 139, wherein said opioid comprises morphine, apomorphine, codeine, morphiceptin, dynorphin, naloxone, kyotorphin, methadone, naltrexone, fentanyl, pentazocine, butorphanol, levorphanol, levallorphan, nalbuphine, buprenorphine, nalorphine, benzomorphan, heroin, hydromorphone, oxymorphone, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, nalbuphine, enkephalins, endorphins, and mixtures thereof.
141. A method according to Claim 139, comprising a subefficacious amount of said opioid.
142. A method according to Claim 131, wherein said complement comprises D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
143. A method according to Claim 142, wherein said D-ribose and adenosine derivatives comprises L-ribose, adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, cyclic adenosine monophosphate, and mixtures thereof.
144. A method according to Claim 131, for the treatment of a neurological disorder.
145. A method of Claim 131, wherein said receptor mediates cardiac function.
146. A method of Claim 131, wherein said receptor mediates smooth muscle function.
147. A method of Claim 146, for the treatment of hypertension.
148. A method of Claim 131, for the treatment of asthma.
149. A method of Claim 131, for the treatment of nasal congestion, or oral or nasal inflammation and swelling.
150. A method of treating a disorder associated with an adrenergic receptor in a human or other animal subject, comprising administering to said subject:

WO 02/26223

PCT/US01/30272

- (a) a low dose of catecholamine; and
  - (b) a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, and mixtures thereof.
- 5 151. A method of Claim 150, wherein said catecholamine is selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine, levodopa, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.
152. A method according to Claim 150, wherein said complement comprises an
- 10 ascorbate.
153. A method according to Claim 150, wherein said complement comprises a polycarboxylic acid chelater.
154. A method according to Claim 150, wherein said administration is oral.
155. A method according to Claim 150, wherein said administration is parenteral.
- 15 156. A method according to Claim 150, wherein said administration is topical.
157. A method according to Claim 156, wherein said administration is transdermal.
158. A method according to Claim 156, wherein said administration is intranasal or pulmonary.
159. A method according to Claim 156, wherein said administration is ocular.
- 20 160. A method of treating asthma in a human or other animal subject, comprising:
- (a) administering to said subject a low dose of a catecholamine; and
  - (b) administering to said subject a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound.
161. A method according to Claim 160, wherein said catecholamine is selected from
- 25 the group consisting of albuterol, ephedrine, epinephrine, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.
162. A method according to Claim 160, wherein said complement is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate,
- 30 dehydroascorbic acid, EDTA, and mixtures thereof.
163. A method according to Claim 160, wherein said administration is nasal or by inhalation.
164. A method according to Claim 160, wherein said complement is selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective



WO 02/26223

PCT/US01/30272

amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.

165. A method of treating hypertension in a human or other animal subject, comprising:

- (a) administering to said subject a low dose of a catecholamine; and
- 5 (b) administering to said subject a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound.

166. A method according to Claim 165, wherein said catecholamine is selected from the group consisting of albuterol, ephedrine, epinephrine, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.

167. A method according to Claim 165, wherein said complement is selected from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, dehydroascorbic acid, EDTA, and mixtures thereof.

168. A method according to Claim 165, wherein said administration is nasal or by inhalation.

169. A method according to Claim 165, wherein said complement is selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelater, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.

20 170. A method of determining a regimen for regulating an adrenergic receptor in human or other animal subjects, comprising:

- (a) selecting an adrenergic compound useful for regulating said receptor; and
- (b) selecting a complement to said adrenergic compound;
- (c) determining the dosage level and frequency of dosing of said adrenergic compound for use in regulating said receptor when administered to said subjects in the absence of said complement;

25 (d) evaluating the effectiveness of said adrenergic compound in regulating said receptor when administered to said subjects in the presence of said complement, as a function of the dosage level of said adrenergic compound and the dosage level of said complement; and

- 30 (e) determining a regimen for regulating said receptor in said subjects by
  - (i) selecting a dose level of said adrenergic compound which is determined to be effective in said evaluating step (d) and that is lower than the dosage level determined in said step (c);

WO 02/26223

PCT/US01/30272

- (ii) selecting a dosage frequency that is determined to be effective in said evaluating step (d) and is longer than the dosage frequency determined in said step (c), or
- (iii) both (i) and (ii).
- 5 171. A method according to Claim 170, wherein said selecting step (b) comprises identifying said complement by physical, chemical or immunological techniques for detecting binding between said complement and said adrenergic compound.
172. A method according to Claim 170, wherein said adrenergic compound is a catecholamine selected from the group consisting of albuterol, dopamine, ephedrine, epinephrine, levodopa, norepinephrine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, theophylline, and mixtures thereof.
- 10 173. A method according to Claim 170, wherein said complement is selected from the group consisting of an ascorbate, an opioid, a polycarboxylic acid chelater, D-ribose and adenosine derivatives, and mixtures thereof.
- 15 174. A method of treating a disorder mediated by an adrenergic receptor using a regimen determined according to the method of Claim 170.
175. A method of treating asthma according to Claim 174.
176. A method according to Claim 170 further comprising the step of identifying a pharmaceutical composition comprising an adrenergic compound and a complement to said adrenergic compound, wherein said composition is effective in regulating said receptor when used in said regimen.
- 20 177. A pharmaceutical composition identified according to the method of Claim 176.

1/2

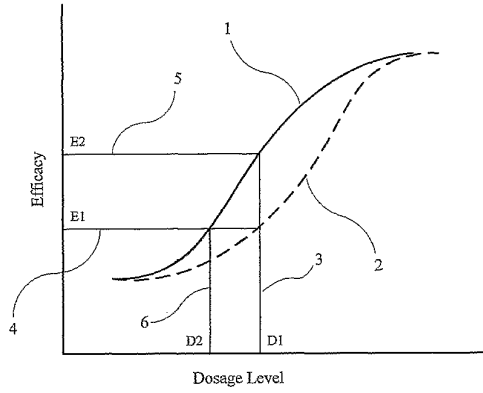
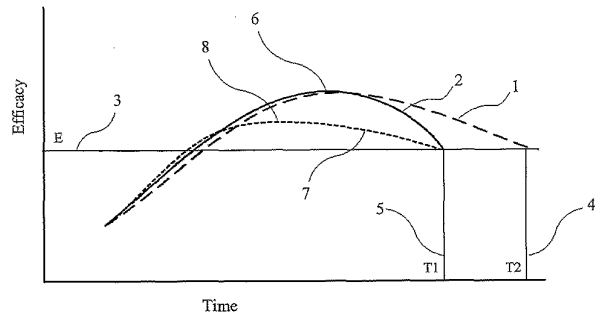


FIG. 1

WO 02/26223

PCT/US01/30272

2/2

**FIG. 2**

## 【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  
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/026223 A3**(51) International Patent Classification: **A61K 45/06**,  
31/415, 31/52, 31/195, 31/375, 31/485, A61P 9/00, 11/00,  
21/00, 25/00, 27/00(74) Agents: **FALCOFF, Monte, L.** et al.; Harness, Dickey &  
Pierce, P.L.C., P.O. Box 828, Bloomfield Hills, MI 48303  
(US).

(21) International Application Number: PCT/US01/30272

(22) International Filing Date:  
27 September 2001 (27.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/236,751 29 September 2000 (29.09.2000) US(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part  
(CIP) to earlier application:  
US 60/236,751 (CON)  
Filed on 29 September 2000 (29.09.2000)(71) Applicant (for all designated States except US): **BOARD  
OF TRUSTEES OPERATING MICHIGAN STATE  
UNIVERSITY** [US/US]; 450 Administration Building,  
East Lansing, MI 48824-1046 (US).(81) Designated States (national): AF, AG, AI, 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, GI,  
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, MY, NZ, NI, NO, NZ, PG, 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, SI, 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, NI, SN, TD,  
TG).**Published:**  
— with international search report(88) Date of publication of the international search report:  
8 May 2003(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ROOT-BERN-  
STEIN, Robert, S.** [US/US]; 720 Gainsborough Drive,  
East Lansing, MI 48823 (US). **DILLON, Patrick, F.**  
[US/US]; 523 Collingwood, East Lansing, MI 48823 (US).For 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 02/026223 A3**  
(54) Title: CATECHOLAMINE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS  
(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising, and methods using, adrenergic compounds and complement compounds. Embodiments include compositions comprising 1 subeffective amount of an adrenergic compounds; and a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound. Other embodiments include compositions comprising: (a) a safe and effective amount of an adrenergic compound; and (b) a complement to said adrenergic compound, selected from the group consisting of a hyperpreserving amount of an ascorbate, a safe and effective amount of an opioid, a hyperpreserving amount of a polycarboxylic acid chelator, a safe and effective amount of D-ribose and adenosine derivatives, and mixture thereof. Methods are also provided for regulating an adrenergic receptor in a human or other animal, comprising the administration of: (c) a low dose of an adrenergic compound; and (d) a safe and effective amount of a complement to said adrenergic compound. Preferably, the adrenergic compound is a catecholamine. Preferred complements include ascorbates, particularly ascorbic acid. Methods include the treatment of neurological disorders, hypotension, forward failure, backward failure, congestive heart failure, shock, hypertension, hemorrhage, disorders associated with anesthesia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, colic, Crohn's disease, anaphylaxis, interstitial cystitis, overactive bladder syndrome, premature labor, myelasthenia gravis, and glaucoma.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/US 01/30272
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K45/06 A61K31/415 A61K31/52 A61K31/195 A61K31/375 A61K31/485 A61P9/00 A61P11/00 A61P21/00 A61P25/00 A61P27/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K 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, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 14478 A (A.F.FUKUNAGA, A.S.FUKUNAGA) 1 June 1995 (1995-06-01) claims 1-3,5,19-21 -/---	1-4,12, 13,23, 24,31, 32, 48-50, 59,60, 65,69, 78,79, 83, 88-91, 99,100, 102,104, 110, 112-120, 131-133, 142-147, 165,166, 170
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "I" 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 "T" 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 "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 December 2002		19/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5810 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Peeters, J

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.  
PCT/US 01/30272

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>page 20, line 22-35 ----- WO 98 50014 A (N.V.PERRICONE) 12 November 1998 (1998-11-12)</p> <p>claims 1,3,6,7 page 10, line 4-24 -----</p>	<p>1-7, 33-37, 48-53, 71,72, 78-80, 84, 88-94, 106,114, 115, 131-136, 150-152, 156, 160-162, 164-167, 169</p>
X	<p>R.B.LECHNER E.A.: "Naloxone potentiates the cardiovascular effects of catecholamines in canine hemorrhagic shock" CIRCULATORY SHOCK, vol. 16, no. 4, 1985, pages 347-362, XP001128785</p> <p>page 347 page 353 page 356 -----</p>	<p>1-4,10, 11,23, 24,29, 30, 48-50, 56-58, 65, 68-70, 78,79, 83, 88-91, 97,98, 102,104, 112,116, 117, 131-133, 139-141, 145,165, 166,169</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		National application No. PCT/US 01/30272
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
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
2.	<input checked="" 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
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.
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.:
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 first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		



International Application No. PCT/US 01 /0272

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 88-176 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

Continuation of Box I.2

Present claims 1,14,23,33,45-47,88,101-130,170,171,174,-177 relate to a product/compound/method defined by reference to a desirable characteristic or property, namely

- 1) "Adrenergic compound"
- 2) "Complement to said adrenergic compound"

The claims cover all products/compounds/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/compounds/methods. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/compound/method by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely claims 2-13,15-22,24-32,34-44,48-87,89-100,131-169,172,173 and for the compounds cited in the examples, with due regard to the general idea underlying the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International Application No. PCT/US 01/30272	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9514478	A	01-06-1995	US	5679650 A	21-10-1997
			AU	688835 B2	19-03-1998
			AU	1292095 A	13-06-1995
			EP	0735888 A1	09-10-1996
			JP	9505807 T	10-06-1997
			WO	9514478 A1	01-06-1995
			US	5942497 A	24-08-1999
WO 9850014	A	12-11-1998	US	5879690 A	09-03-1999
			BR	9809212 A	27-06-2000
			EP	0989845 A1	05-04-2000
			GB	2339536 A	02-02-2000
			JP	2000514837 T	07-11-2000
			WO	9850014 A1	12-11-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7004	A 6 1 K 31/7004	
A 6 1 K 31/7076	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/02	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 13/10	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	1 0 4
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/02	1 0 5
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00	1 1 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

(72)発明者 ルート・バーンスタイン、ロバート、エス・

アメリカ合衆国 4 8 8 2 3 ミシガン州 イースト ランシング ゲインズボロ ドライブ 7  
2 0

(72)発明者 ディロン、パトリック、エフ・

アメリカ合衆国 4 8 8 2 3 ミシガン州 イースト ランシング コリングウッド 5 2 3

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA63 MA66 NA05  
NA06 NA12 ZA021 ZA181 ZA251 ZA261 ZA331 ZA341 ZA361 ZA411  
ZA421 ZA431 ZA591 ZA611 ZA661 ZA811 ZA941 ZB131 ZC422  
4C086 AA01 AA02 BA18 CB07 CB23 EA01 EA18 MA02 MA04 MA10  
MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA63 MA66 NA05 NA06 NA12  
ZA02 ZA18 ZA25 ZA26 ZA33 ZA34 ZA36 ZA42 ZA43 ZA59  
ZA61 ZA66 ZA81 ZA94 ZB13 ZC42  
4C206 AA01 AA02 FA10 FA12 FA14 FA55 FA56 MA02 MA04 MA13  
MA17 MA28 MA52 MA55 MA56 MA58 MA63 MA72 MA75 MA76  
MA78 MA79 MA83 MA86 NA05 NA06 NA12 ZA02 ZA18 ZA25  
ZA26 ZA33 ZA34 ZA36 ZA42 ZA43 ZA59 ZA61 ZA66 ZA81  
ZA94 ZB13 ZC42