

(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2004-528362

(P2004-528362A)

(43) 公表日 平成16年9月16日(2004.9.16)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/498	A 6 1 K 31/498	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/202	A 6 1 K 31/202	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	4 C 2 O 6
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-586939 (P2002-586939)	(71) 出願人	591018268
(86) (22) 出願日	平成14年4月17日 (2002.4.17)		アラーガン、インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月4日 (2003.11.4)		ALLERGAN, INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/012219		アメリカ合衆国92612カリフォルニア
(87) 国際公開番号	W02002/089804		州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
(87) 国際公開日	平成14年11月14日 (2002.11.14)		5番
(31) 優先権主張番号	09/848, 249	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成13年5月3日 (2001.5.3)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100083356
			弁理士 柴田 康夫
		(74) 代理人	100103230
			弁理士 高山 裕貢
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 α -2-アドレナリン作動薬／脂肪酸組成物

(57) 【要約】

α -2-アドレナリン作動薬成分および脂肪酸成分を含んで成る組成物を開示する。1つの態様において、脂肪酸成分は脂肪酸を包含する。好ましい態様において、 α -2-アドレナリン作動薬成分と脂肪酸成分が錯体を形成する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

α - 2 - アドレナリン作動薬 ; および

脂肪酸成分 ;

を含んで成る組成物であって ;

該脂肪酸成分が、該 α - 2 - アドレナリン作動薬との錯体を形成し ;

該錯体が水性環境中で実質的にそのままの状態を維持する ;

組成物。

【請求項 2】

脂肪酸成分が、脂肪酸成分を使用しない場合の α - 2 - アドレナリン作動薬の有効性と比較して、作動薬の有効性を増加させるのに有効な量で存在する請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 3】

作動薬がキノキサリン成分を含んで成る請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

キノキサリン成分が、キノキサリン、(2 - イミドゾリン - 2 - イルアミノ)キノキサリン、5 - ブロモ - 6 - (2 - イミドゾリン - 2 - イルアミノ)キノキサリンおよびそれらの誘導体ならびにそれらに混合物から成る群から選択される請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

脂肪酸成分が、飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸、それらの誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項 1 に記載の組成物。 20

【請求項 6】

脂肪酸成分が、1 分子につき約 12 個 ~ 約 26 個の炭素原子を有する脂肪酸、その誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

脂肪酸成分が、ドコサヘキサン酸、その誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

脂肪酸成分が、リノレン酸、その誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

脂肪酸成分が治療作用を有する請求項 1 に記載の組成物。 30

【請求項 10】

脂肪酸成分が、作動薬との錯体である間に、治療作用を有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

脂肪酸成分が、作動薬との錯体でない間に、治療作用を有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

眼に投与した際に、脂肪酸成分が眼内圧を降下させるのに有効である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

脂肪酸成分が、プロスタノイド、その誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項 1 に記載の組成物。 40

【請求項 14】

脂肪酸成分が、脂質膜を通る α - 2 - アドレナリン作動薬の移動を増加させるのに有効な量で存在する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

脂肪酸成分が、生理的条件下での生体膜を通る作動薬成分の移動を増加させる請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

脂肪酸成分が、作動薬によって得られる治療効果を増加させるのに有効である請求項 1 に記載の組成物。 50

【請求項 17】

錯体が生物学的環境において解離性である請求項1に記載の組成物。

【請求項 18】

少なくとも1つの付加的作動薬を含有し、脂肪酸が、作動薬および付加的作動薬の両方との錯体を形成している請求項1に記載の組成物。

【請求項 19】

少なくとも1つの付加的脂肪酸成分を含有し、作動薬が、脂肪酸成分および付加的脂肪酸成分の両方との錯体を形成している請求項1に記載の組成物。

【請求項 20】

眼用に許容される請求項1に記載の組成物。

10

【請求項 21】

担体をさらに含んで成る請求項1に記載の組成物。

【請求項 22】

作動薬が、5 - ブロモ - 6 - (2 - イミドゾリン - 2 - イルアミノ) キノキサリンを含んで成り；

脂肪酸成分が、ドコサヘキサン酸、その誘導体、リノレン酸、その誘導体、プロスタノイド、その誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される

請求項1に記載の組成物。

【請求項 23】

5 - ブロモ - 6 - (2 - イミドゾリン - 2 - イルアミノ) キノキサリン；および
リノレン酸成分；

20

を含んで成る組成物であって、

該5 - ブロモ - 6 - (2 - イミドゾリン - 2 - イルアミノ) キノキサリンが、該リノレン酸成分との錯体を形成し；

該錯体が水性環境中で実質的にそのままの状態を維持する；

請求項1に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 α - 2 - アドレナリン作動薬（以下に「作動薬」と称す）を含有する組成物に関する。特に、本発明は作動薬が向上した薬物動態特性を有するそのような組成物に関する。本発明の作動薬は、 α - 2 - アドレナリン受容体に結合し、治療効果をもたらすのに有効なあらゆる化学物質、例えば、化合物、イオン、錯体等を包含する。

30

【背景技術】

【0002】

作動薬を含有する組成物の供給において常に存在する課題は、そのような組成物をさらに有効なものにすることである。作動薬をより有効なものにする1つの技術は、それらの薬物動態特性を向上させることである。例えば、調剤された、または投与された作動薬は、好ましくは、作動薬が標的受容体に到達して治療効果を与えうるように脂質細胞膜に透過性であるべきである。特定の作動薬が脂質膜を十分に透過しない理由の1つとして考えられることは、これらの作動薬が生理的pHにおいて荷電イオンであることである。

40

【0003】

本明細書において使用される「薬物動態特性の向上」という用語は、透過性の増加を意味しうるが、薬物動態特性の向上は、例えば、作動薬の生物学的利用能、金属イオン封鎖特性および/または放出特性の向上も意味しうる。

【0004】

イオン化可能な分子の生体膜を通る移動を増加させる陽イオンと陰イオンとのイオン対形成または錯体生成が示されている（Nashら、Skin Pharmacol 5: 160 - 170 (1992) および Ogawaら、Jpn J Ophthalmol 37: 47 - 55 (1993)）。しかし、従来のイオン錯体系は、特定の生物学的環境、例えば眼環境への作動薬の輸送に使用するのに適さない場合がある。

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

α -2-アドレナリン作動薬の有効性を増加させる新規組成物が現在も必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

新規作動薬含有組成物が見出された。本発明によれば、本発明組成物は、組成物の作動薬の有効性を増強するのに有効な特定の物質を含有する。本発明をいかなる特定の理論または作用機構にも限定するものではないが、作動薬の有効性は、向上した薬物動態、例えば、作動薬の脂質二重層への透過性の増加によって増強されると考えられる。1つの態様において、これらの物質は眼における作動薬の生物学的利用能を向上させる。該物質は、生理的条件下、例えばpH約7～約9において、作動薬の薬物動態を向上しうるのが好ましい。

【0007】

さらに、本発明によれば、作動薬は、生理的pH、例えばpH約6.5～約9.0において、イオン化される。1つの態様において、作動薬はpH約7においてイオン化される。

【0008】

また、本発明によれば、作動薬は、患者、例えばヒト患者に投与した場合に、治療的利益または効果を与えるのに有用な化合物、化合物の混合物、他の物質の混合物を包含する。本発明に有用な作動薬は、イミノ-イミダゾリン、イミダゾリン、イミダゾール、アゼピン、チアジン、オキサゾリン、グアニジン、カテコールアミン、それらの生物学的に適合性の塩およびエステルならびにそれらの混合物を包含する。好ましくは、 α -2-アドレナリン作動薬は、キノキサリン成分を包含しうる。キノキサリン成分は、キノキサリン、生物学的に適合性のその塩、エステル、他の誘導体等、ならびにそれらの混合物を包含する。キノキサリン誘導体の非制限的な例は、(2-イミドゾリン-2-イルアミノ)キノキサリン、5-プロモ-6-(2-イミドゾリン-2-イルアミノ)キノキサリン(以下「プロモニジン」と称す)、およびそれらの生物学的に適合性の塩およびエステルを包含する。

【0009】

また、本発明によれば、作動薬は、 α -2A-アドレナリン受容体、 α -2B-アドレナリン受容体、および/または α -2D-アドレナリン受容体またはそれらの任意の組み合わせに特異的である。

【0010】

また、作動薬の薬物動態を向上させる物質は、脂肪酸成分(以下にFACと称す)を包含する。1つの態様において、FACは、飽和および/または不飽和脂肪酸を包含する。本発明の脂肪酸は12個より多い炭素原子を有し、その例はドコサヘキサン酸およびリノレン酸である。1つの態様において、本発明の脂肪酸は、約12～約26個の炭素原子を有する。他の態様において、本発明の脂肪酸は、約16～約24個の炭素原子を有する。1つの態様において、FAC自体が、少なくとも1つの治療効果を与えるのに有効である。

【0011】

また、本発明によれば、作動薬およびFACは、錯体を形成する。1つの態様において、作動薬およびFACは、溶液中で、好ましくはpH約7～約9の溶液中で錯体を形成する。1つの態様において、作動薬およびFACは、溶液の外部において、錯体、例えば塩を形成することができる。

【0012】

また、本発明によれば、組成物は、担体成分を含有する。1つの態様において、組成物は約7またはそれ以上のpH、例えば約7～約9のpHを有し、眼用に許容される。

【0013】

本明細書に記載したあらゆる特徴、または特徴の組み合わせは、本発明に含まれるものとし、但し、あらゆるそのような組み合わせに含まれる特徴が、状況、本明細書および当業者の知識から判断して明らかに相互に矛盾しないことを条件とする。

【0014】

本発明の付加的な利益および局面は、下記の詳細な説明および請求の範囲から明らかである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

α -2-アドレナリン作動薬（作動薬）および脂肪酸成分（FAC）を含んで成る組成物を提供する。本発明組成物に使用されるFACは、作動薬の薬物動態を向上させるのに有効でありうる。例えば、FACは、作動薬の治療作用を増加しうる。1つの態様において、本発明組成物は、液体担体成分をさらに含有してよく、液体、例えば、水性液、溶液の性質を有してよい。

10

【0016】

1つの態様において、作動薬およびFACは錯体を形成する。形成された錯体は、「ゆるい」イオン対、または「緊密な」イオン対であってよい。好ましくは、本発明の錯体は「緊密な」イオン対である。より好ましくは、本発明の錯体は、水または水溶液のような高誘電率溶媒中で解離しないような充分な「緊密さ」である。そのような「緊密な」イオン対の錯体の1つの長所は、眼環境において使用しうる食塩水のような水溶液に含有しうることである。しかしながら、錯体は、特定条件下に解離することができることも好ましい。例えば、錯体が脂質層を通った後に、作動薬は、FACと錯体形成していない場合には、より効果的に標的分子を活性化しうる。従って、好ましい態様において、作動薬およびFACは、作動薬の薬物動態特性を向上させるために錯体として存在し、後に解離して、作動薬が受容体においてより効果的に作用しうるようにする。

20

【0017】

1つの態様において、1つの作動薬が、2つ以上のFAC、例えば2つまたは3つのFACと錯体を形成してよい。他の態様において、1つのFACが、2つ以上の作動薬、例えば2つまたは3つの作動薬と錯体を形成してよい。

【0018】

現在有用な作動薬は、FACの存在によって利益を得るように選択するのが好ましい。一般に、作動薬は、FACと錯体を形成している場合に、向上した脂質膜透過能力を与えられる。1つの態様において、作動薬は塩基性分子である。他の態様において、作動薬は陽イオンである。

30

【0019】

好ましい態様において、有用な作動薬は、アミン含有分子を含む。また、アドレナリン作動薬は、好ましくは、7より大きいpKa、好ましくは約7~約9のpKaを有するアミン含有分子である。

【0020】

本明細書で使用する用語「 α -2-アドレナリン作動薬」または「作動薬」には、例えば節後交感神経終末のシナプス前 α 2受容体または例えば平滑筋細胞のシナプス後 α 2受容体に結合することなどによって、正味の交感神経遮断応答を引き起して、調節の増加をもたらす化合物、イオン、複合体などの化学物質が包含される。交感神経遮断応答は、交感神経系によって伝達されるインパルスの作用の障害、低減または防止を特徴とする。本発明の α -2-アドレナリン作動薬は、 α -2-アドレナリン受容体にシナプス前性に結合して、ニューロンノルエピネフリンの放出を減少させる負のフィードバックを引き起す。さらに、本発明の α -2-アドレナリン作動薬は α -2-アドレナリン受容体にシナプス後性にも結合して、 β -アドレナリン受容体刺激によるサイクリックAMP形成を障害する（毛様体筋の弛緩に寄与する）と共に、他の細胞内経路に対するシナプス後 α -2-アドレナリン受容体の効果にも影響する。シナプス前またはシナプス後 α -2-アドレナリン受容体の活性はアドレナリン作動性作用を低下させるだろう。アドレナリン作動性作用の低下は、コリン作動性神経支配がもたらす収縮を増加させる。 α -2-アドレナリン作動薬には神経保護活性を持つ化合物も含まれる。例えば5-プロモ-6-(2-イミダゾリン-2-イルアミノ)キノキサリンは、未知の機序による神経保護活性を持つ α -2-アドレナリン作動薬

40

50

である。

【0021】

本発明に役立つ代表的 α - 2 - アドレナリン作動薬を以下に列挙するが、本発明はここに挙げる特定の群および化合物に限定されない：イミノ-イミダゾリン類、例えばクロニジン、アブラクロニジン；イミダゾリン類、例えばナファゾリン、キシメタゾリン (xymetazoline)、テトラヒドロゾリン、およびトラマゾリン；イミダゾール類、例えばデトミジン、メデトミジン、およびデクスメデトミジン；アゼピン類、例えばB-HT 920 (6-アリル-2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [4,5-d] アゼピン) およびB-HT 933；チアジン類、例えばキシラジン；オキサゾリン類、例えばリルメニジン；グアニジン類、例えばグアナベンズおよびグアンファシン；カテコールアミン類など。

10

【0022】

特に有用な作動薬にはキノキサリン成分が含まれる。一態様として、キノキサリン成分には、キノキサリン、その誘導体、およびその混合物が含まれる。好ましくは、キノキサリンの誘導体には、(2-イミダゾリン-2-イルアミノ)キノキサリンが含まれる。特に好ましくは、キノキサリンの誘導体には5-ハライド-6-(2-イミダゾリン-2-イルアミノ)キノキサリンが含まれる。5-ハライド-6-(2-イミダゾリン-2-イルアミノ)キノキサリンの「ハライド」はフッ素、塩素、ヨウ素であってよく、また好ましくは臭素であって5-プロモ-6-(2-イミダゾリン-2-イルアミノ)キノキサリンを形成してよい。

【0023】

他の有用なキノキサリン誘導体は周知である。例えば、有用なキノキサリン誘導体には、Burkeらの米国特許第5,703,077号に開示されているものが含まれる。Danielwiczらの第3,890,319号も参照されたい。BurkeらおよびDanielwiczらの開示内容はそれぞれ参照によりそのまま本明細書に組み込まれる。

20

【0024】

キノキサリンおよびその誘導体、例えばブリモニジンは、アミン含有物質であり、好ましくは7より大きいpKa、より好ましくは約7.5~9のpKaを持つ。

α - 2 - アドレナリン作動薬として機能する上記化合物の類似体も、特に本発明によって包含されるものとする。好ましくは、作動薬、例えば上述のものは、 α 2Aアドレナリン受容体、 α 2Bアドレナリン受容体および α 2Dアドレナリン受容体の1または複数の活性化に有効である。

30

【0025】

1つの有用な態様において、本発明の組成物中の作動薬の量は、組成物の約0.05%~約30%(w/v)またはそれ以上である。好ましくは作動薬の量は、約0.1%(w/v)~約10%(w/v)の範囲である。さらに好ましくは、作動薬の量は、約0.1%(w/v)~約0.6%(w/v)の範囲であってよい。より好ましくは、作動薬は、プロモニジンであり、組成物中に、約0.1%(w/v)~約0.6%(w/v)の範囲、例えば約0.13%で存在する。

【0026】

あらゆる適当なFACを本発明に従って使用することができる。1つの態様において、FACは脂肪酸またはその誘導体を含む。好ましくは、脂肪酸は、長い疎水性炭素鎖および末端カルボキシル基を有する。炭素鎖は、飽和であっても、または1つまたはそれ以上の不飽和結合を有していてもよい。さらに、少しの脂肪酸は三重結合を有する。脂肪酸は、主として、鎖長並びに不飽和結合の数および位置に関して、異なっている。飽和脂肪酸の非限定例には、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、リグノセリン酸、それらの誘導体およびそれらの混合物が包含される。不飽和脂肪酸の非限定例には、パルミトレン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、それらの誘導体およびそれらの混合物が包含される。一般的でない脂肪酸の例には、トランス-バクセン酸 (trans-Vaccenic acid)、ラクトバシリン (lactobacillic) 酸、ツベルクロステアリン (tuberculostearic) 酸、セレブロン (serebronic) 酸、それらの誘導体およびそれらの混合物が包含される。

40

【0027】

50

好ましい態様において、FACはドコサヘキサン酸を含む。他の態様において、FACはリノレン酸を含む。

【0028】

1つの態様において、本発明の脂肪酸は、約12～約26個の炭素原子を含む。他の態様において、本発明の脂肪酸は、約16～約24個の炭素原子を含む。

【0029】

好ましい態様において、FACは直接的な治療効果を有する。例えば、FACは、プロスタノイドのようなエイコサノイドを含んでいてよい。プロスタノイドは、内部5員または6員環を有する炭素数20であるアラキドン酸から誘導された脂肪酸複合体、例えばプロスタグランジン、プロタノン酸およびスロンボキサンである。プロスタノイドは、眼内圧を降下させることが知られている。好ましい態様において、本発明の組成物は、作動薬および治療有効性FACの錯体を含んでなる。例えば、本発明の組成物は、アドレナリン作動薬とプロスタノイドの錯体を含んでいてよい。アドレナリン作動薬およびプロスタノイドの両方が異なる機序により作用して、付加的な治療作用をもたらす、例えば、眼内圧を低下させる。FACは、錯体に結合されている場合にその治療効果を発揮してよく、あるいはEECは錯体から遊離した場合にその治療効果を発揮してよい。

10

【0030】

1つの態様において、作動薬とFACの錯体は、溶液外で塩として存在していてよい。例えば、プリモニジンとリノール酸の錯体は粉末である。さらに、この錯体は溶液、例えば塩溶液に添加することができる。好ましくは、作動薬およびFACはなお錯体として存在する。1つの態様において、錯体、例えばプロモニジンとリノール酸の錯体を含む溶液は、緑内障を処置するために目に投与することができる。

20

【0031】

1つの態様において、錯体は、作動薬が治療効果を発揮しうる部位において、そのまま（無変化で）存在する。好ましい態様において、錯体は、 α -アドレナリン作動薬が治療効果を発揮しうる部位でまたはその近傍で、解離する。例えば、プロモニジンリノレン酸の錯体は、目の毛様体でまたはその近傍で解離して、プロモニジンを放出し、そこで、プロモニジンは毛様体上に存在する受容体に作用して、水溶液の生成を減少させ、それにより緑内障は治療される。

【0032】

他の態様において、FACは、作動薬を含む溶液に添加されて、溶液中の作動薬と錯体を形成する。1つの態様において、錯体は溶液中においてのみ形成される。添加されるFACの量は、作動薬の薬物動態特性が少なくともいくらか増加するような量である。そのような量は、本発明の組成物中でおよび/またはヒト若しくは動物に投与した後に、所望の機能を発現するのに有効な量でなければならない。1つの態様において、FACの量は、本発明の組成物中にある作動薬の少なくとも一部または実質的に全てと錯体を形成するのに十分である。

30

【0033】

1つの有用な態様において、本発明の組成物におけるFACの量は、組成物の約0.05%～約30%（w/v）またはそれ以上である。好ましくは、FACの量は、約0.1%（w/v）～約10%（w/v）である。より好ましくは、FACの量は、約0.1%（w/v）～約0.6%（w/v）である。さらにより好ましくは、FACはドコサヘキサン酸またはリノレン酸であり、組成物中に約0.1%（w/v）～約0.6%（w/v）で存在する。本発明の組成物におけるFAC、例えばリノール酸の特に有用な濃度は、約0.12%である。

40

【0034】

1つの態様において、作動薬およびFACは、7より大きいpHで錯体を形成する。好ましくは、作動薬およびFACは、約7～約10のpHで錯体を形成する。

【0035】

1つの態様において、本発明の錯体は、作動薬および/またはFACの徐放システムとして機能することができる。例えば、作動薬は、錯体の一部である時には薬理的に不活性で

50

あってよい。しかし、錯体が解離するにつれ、例えば生体環境中で時間をかけてゆっくり解離するにつれ、錯体は、作動薬を放出する、例えばゆっくり放出する。薬理学的に活性な作動薬がゆっくりおよび/または遅延して放出されることは有利である。例えばそのような徐放(遅延放出)は、適当な投与量を供給するのに役立つ。

【0036】

1つの態様において、作動薬とFACの錯体形成は、溶液中での作動薬の可溶化に有用であり、好ましくは、作動薬が感受性(敏感)組織に投与された場合の刺激を低減する。例えば、約7のpHを有する点眼薬溶液は、不溶性作動薬イオン、例えばプロモニジンタータレートイオンを含んでいてよい。そのような溶液を感受性組織である目に投与すると、不溶性作動薬イオンは不快感および刺激を与えることがある。しかしながら、作動薬とFACの錯体は、作動薬をそのような溶液に可溶化するのに役立つ。より好ましい態様において、可溶化された作動薬を含む溶液は、感受性組成機に投与された場合、刺激をほとんどまたは全く生じない。

10

【0037】

1つの態様において、組成物は、組成物の保存を助長する防腐剤成分も含有することができる。防腐剤成分は、本発明の組成物において、即ちFACの存在下で、防腐剤として有効であり、組成物をヒトまたは動物に投与した場合に、好ましくは低下した毒性を有し、より好ましくは実質的に毒性を有さないように、選択される。

【0038】

組成物の保存を助長する、医薬組成物に一般に使用される防腐剤または成分は、可溶化剤の存在下に使用した場合に、硬化が低いことが多い。ある場合には、この低下した保存効果を、増加した量で防腐剤を使用することによって補うことができる。しかし、感受性または過敏性の体組織に関係する場合、組成物を投与されるヒトまたは動物において防腐剤自体がある種の不利な反応または感受性を誘発する場合があるので、この方法を使用することができない。

20

【0039】

組成物、好ましくは組成物中の好ましくは、作動薬の保存を助長する本発明の防腐剤成分は、約1% (w/v) 未満または約0.8% (w/v) 未満の濃度において有効であるのが好ましく、500ppm (w/v) またはそれ以下、例えば約10ppm (w/v) またはそれ以下から約200ppm (w/v) までであってよい。本発明の防腐剤成分は、好ましくは、塩化ベンザルコニウムよりも少ない程度でアニオンポリマーと複合体を形成する防腐剤成分を包含するが、それらに限定されない。

30

【0040】

本発明の防腐剤成分の非常に有用な例は、酸化性防腐剤成分、例えば、オキシ-クロロ成分、過酸化物、過酸塩、過酸等およびそれらの混合物であるが、それらに限定されない。本発明の防腐剤として有用なオキシ-クロロ成分の例は、次亜塩素酸塩成分、例えば次亜塩素酸塩；塩素酸塩成分、例えば塩素酸塩；過塩素酸塩成分、例えば過塩素酸塩；および亜塩素酸成分を包含する。亜塩素酸塩成分の例は、安定化二酸化塩素(SCD)、亜塩素酸金属塩等、例えば亜塩素酸のアルカリ金属およびアルカル土類金属塩等およびそれらの混合物を包含する。工業グレード(またはUSP(米国薬局方)グレード)亜塩素酸ナトリウムは、極めて有用な防腐剤成分である。多くの亜塩素酸塩成分、例えばSCDの正確な化学組成は、充分には理解されていない。ある種の亜塩素酸塩成分の製造は、McNicholasの米国特許第3278447号に開示されており、そこに開示されている内容は全体として本発明の開示の一部を構成するものとする。有用なSCD製品の特定の例は、Rio Linda Chemical Company, Inc. から商標名Dura Klorで市販されているもの、およびInternational Dioxide, Inc. から商標名Anthium Dioxideで市販されているものを包含する。特に有用なSCDは、Allergan Inc. からPurite(登録商標)として市販されている製品である。酸化防腐剤成分の他の例は、パーオキシ成分を包含する。例えば、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)または1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸のような、過酸化水素安定剤で安定化した微量のパーオキシ成分は、眼環境において使用するよう

40

50

計された成分中で使用する防腐剤として使用することができる。さらに、水中で加水分解して過酸化水素を生成する限り、実質的にいかなるパーオキシ成分も使用することができる。有効量の過酸化水素を発生するそのような過酸化水素源の例は、過硼酸ナトリウム十水化物、過酸化ナトリウムおよび過酸化尿素を包含する。過酢酸、有機パーオキシ化合物は、本発明の系を使用して安定化されない。例えば、Martinらの米国特許第5725887号参照（そこに開示の内容は本発明の開示の一部を構成するものとする）。

【0041】

酸化性防腐剤成分以外の防腐剤を組成物に含ませることができる。防腐剤の選択は、投与経路に依存する。1つの経路によって投与される組成物に好適な防腐剤は、他の経路による該組成物の投与を不可能にする不利な特性を有する場合がある。鼻および眼用組成物について、好ましい防腐剤は、第四級アンモニウム化合物、特に、「塩化ベンザルコニウム」として総称的に知られているアルキルベンジルジメチルアンモニウム化合物の混合物等を包含する。しかし、吸入によって投与される組成物については、好ましい防腐剤はクロロブタノール等である。特に直腸投与される組成物に使用される他の防腐剤は、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステルおよびそれらの混合物、例えば、「Nipastat」の商品名で市販されているメチル、エチル、プロピル、ブチルエステル等の混合物を包含する。

10

【0042】

1つの広い態様において、作動薬 - FAC錯体、組成物の保存を少なくとも助長するのに有効な量、好ましくは保存するのに有効な量の防腐剤成分、および液体担体成分を含んで成る組成物を提供する。好ましくは、防腐剤成分は、(1)組成物または組成物を投与される患者において作動薬に実質的にまたは有意に不利な影響を与えず、(2)実質的に生物学的に許容され、化学的に安定な、化合物、イオン、複合体等のようなオキシ - クロロ成分を包含する。1つの態様において、本発明の組成物は、 α - 2 - アドレナリン作動薬 - リノレン酸錯体、オキシ - クロロ成分および液体担体成分を含んで成る。

20

【0043】

本発明で有用な担体成分は、非毒性であり、本発明の組成物、本発明の組成物の使用、または組成物を投与されるヒトまたは動物に、実質的に不利な影響を与えないように選択される。1つの態様において、担体成分は液体担体である。好ましい態様において、担体成分は液性担体成分である。特に有用な液体担体成分は、生理食塩水、例えば、従来の生理食塩水または従来の緩衝生理食塩水から誘導される。水性液体担体は、好ましくは約6 ~ 約9または約10、より好ましくは約6 ~ 約8、さらに好ましくは約7.5のpHを有する。液体媒体は、例えば少なくとも約200mOsmol / kg、より好ましくは約200 ~ 約400mOsmol / kgの眼用に許容される張度 (tonicity) レベルを有するのが好ましい。特に有用な態様において、担体成分のモル浸透圧濃度または張度は、眼、特にヒトの眼の液体の張度を実質的に相当する。

30

【0044】

1つの態様において、FACおよび作動薬を含有する担体成分は、25 において約0.01センチポイズ (cps) より大きい、より好ましくは25 において約1cpsより大きい、さらに好ましくは25 において約10cpsより大きい粘度を有する。1つの態様において、組成物は、25 において約50cpsの粘度を有し、従来の緩衝生理食塩水、ドコサヘキサン酸およびプリモニジンを含んで成る。

40

【0045】

液体担体成分のpH、従って組成物のpHを所望範囲に維持することを確実にするために、液体担体成分は、少なくとも1つの緩衝剤成分を含有する。あらゆる好適な緩衝剤成分を使用することができるが、有意な量の二酸化塩素を生じないか、または有意な量のCO₂のようなガスを発生しない成分を選択するのが好ましい。緩衝剤成分は無機であることが好ましい。アルカリ金属およびアルカリ土類金属緩衝剤成分を本発明に使用するのが有利である。

【0046】

あらゆる好適な眼用に許容される張度成分を使用することができるが、但し、そのような

50

成分は、液体担体成分の他の成分と相溶性であり、本発明の組成物を投与されるヒトまたは動物を害しうる有害なまたは毒性の特性を有してはならない。有用な張度成分の例は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリン、プロピレングリコールなど、およびそれらの混合物が包含される。1つの態様において、張度成分は、無機塩およびそれらの混合物から選択される。

【0047】

本発明の組成物は、便利には、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として、または水中油または油中水の液体エマルジョンとして存在し得る。本発明の組成物は、1つまたはそれ以上の付加成分、例えば、稀釈剤、香味剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、および同じ一般的なタイプの組成物に一般に使用される付加成分等を含むことができる。 10

【0048】

水性懸濁液の形態の本発明の組成物は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤を含むことができる。そのような賦形剤は、沈殿防止剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴムであり；分散または湿潤剤は、天然ホスファチド、例えば、レシチン、または、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等、およびそれらの混合物である。そのような水性懸濁液は、1つまたはそれ以上の着色剤、1つまたはそれ以上の香味剤、および1つまたはそれ以上の甘味剤、例えば、スクロース、サッカリン等、およびそれらの混合物も含 20

【0049】

油状懸濁液の形態の本発明の組成物は、植物油、例えば、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油、または流動パラフィンのような鉱油中で処方することができる。そのような懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含むことができる。前記のような甘味剤、および香味剤を添加して、嗜好性経口製剤を得ることが 30

【0050】

本発明の組成物は、水中油エマルジョンの形態にすることもできる。油相は、植物油、例えば、オリーブ油または落花生油、または鉱油、例えば流動パラフィン等、およびそれらに混合物であってよい。好適な乳化剤は、天然ゴム、例えば、アカシアゴムまたはトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えば、大豆レシチン、および脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、および該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートである。エマルジョンは、甘味剤および香味剤も含むことができる。 40

【0051】

シロップ剤またはエリキシル剤の形態の本発明の組成物は、本明細書に記載したような甘味剤を使用して処方することができる。そのような組成物は、粘滑剤、香味剤および着色剤も含むことができる。

【0052】

特定のヒトまたは動物についての特定の投与量レベルは、使用される活性成分の活性、年齢、体重、全身的健康状態、性別、食事、投与時刻、投与経路、排泄速度、薬剤組合せ、および治療を受けている特定の疾患の重症度を包含する種々の要因に依存する。

【0053】

[実施例]

下記の非限定的な実施例は、本発明のある種の局面を説明するものである。

実施例 1

眼内圧に対するプロモニジン - リノール酸の作用

下記のデータは、0時におけるプロモニジン - リノール酸錯体の投与後の、時間の経過に伴う眼内圧 (mm Hg) の変化割合を示す。錯体は、0.131% プロモニジンおよび0.126% リノール酸のイオン対配合物である。

0時間 錯体の投与後

1時間 - 10.4 mmHg

2時間 - 16.0 mmHg

4時間 - 9.5 mmHg

6時間 - 9.4 mmHg

10

【0054】

実施例 2

種々の化合物の相対鎮静作用

プロモニジン - リノール酸 (化合物65) の相対鎮静作用を、食塩水 (化合物62) およびプロモニジンタータレート (化合物60) と比較した。この試験は、種々の化合物の投与間における、クロスオーバーおよび1週間の洗浄を含んでいた。

【0055】

以前の実験で行われたように、下記の方法に従った：

1. 6匹の訓練したサルを椅子に載せ、約30分間順応させた。

2. 各サルを「試験室」に入れ、そこで新しい環境に約2分間順応させた。この順応時間後に、サルを1~2分間観察し、次に、鎮静評点を付けた。鎮静評点を観察シートに記録した。

20

3. サルを、この試験に割り当てた動物群に戻した。

4. 2つの基準線の読み取りをT-0.5時間および0時間で行った。0時間の読み取り後に、1滴の被験化合物を右眼に投与した。

5. 段階2および3を、T=0.5、1、2、3および4時間で繰り返した。

6. 薬剤の作用から回復するまで、動物を監視した。

7. 鎮静の評点は、下記の尺度に基づいた：

S=0 サルは静かであるが、僅かに活発である；

S=1 サルは静かであり、読取るのに扱いやすい；

S=2 サルは静かであり、くつろいでいるが、活発性が極めて低い；

S=3 サルは瞬きをし、あくびをする；

S=4 サルは眠そうであり、不活発であり、眼が重そうである。

30

8. 被験化合物を符号化した：62 - 食塩水、65 - プロモニジンタータレート、60 - プロモニジン - リノール酸。

9. 被験化合物投与：

動物 #	第1週	第2週	第3週
19	62	65	60
24	62	65	60
42	65	60	62
50	65	60	62
57	60	62	65
58	60	62	65

40

【0056】

評点付けは、種々の被験化合物に関して各動物について行った。平均結果を表1に示す。

50

【 0 0 5 7 】

ブリモニジン - リノール酸イオン対錯体 (0.2%) と、ブリモニジンタータレート (0.2%) および食塩水との比較

【表 1 - 1】

ブリモニジン - リノール酸イオン対錯体

時間 (HR)	鎮静評点
-0.5	0.7
0	1.0
0.5	1.2
1	1.5
2	1.8
3	1.6
4	1.6

10

【表 1 - 2】

ブリモニジンタータレート

時間 (HR)	鎮静評点
-0.5	0.7
0	0.8
0.5	0.8
1	1.7
2	2.6
3	2.5
4	2.7

20

【表 1 - 3】

食塩水賦形剤

時間 (時)	鎮静評点
-0.5	0.7
0	1.0
0.5	1.0
1	1.0
2	1.2
3	1.3
4	1.3

30

40

【 0 0 5 8 】

投与後の最初の読み取り、0.5時間の時点において、サルは静かであり、扱いやすかった。一般に、動物は、1時間の時点で試験室に入れた際に、低活発性を示し始めた。

【 0 0 5 9 】

被験化合物プロモニジン - リノール酸を投与されたサルの半数は、低活発性を示した (投

50

与後1時間)が、19番のサルは例外であった。19番のサルは、眠そうでもなく、不活発でもなく、または眼が重そうにも見えず、全ての被験化合物に同様に反応しているように見えた。その雌ザルは、椅子において非常に気持ちよさそうに見え、気を散らすものがない場合は眼を閉じてリラックスする傾向があった。

【0060】

プロモニジン - リノール酸錯体の投与は、食塩水を投与した場合より高い鎮静をサルにおいて生じると考えられる。一般に、サルに食塩水を投与した場合、サルは、全ての読み取りに関して静かであり扱いやすかった。しかし、プロモニジンタータレート投与は、プロモニジン - リノール酸の投与より高い鎮静を生じる。プロモニジンタータレートをサルに投与した場合、平均して、サルたちは眠くなり、不活発であり、重そうな眼をしていた。この観察は、一般に2時間の時点において見られ、ほとんどのサルは、観察が終わるまでこの状態を維持した。

【0061】

本発明をいかなる作用機序または理論にも限定するものではないが、プロモニジン - リノール酸錯体が、プロモニジンタータレートより低い鎮静を生じる理由の1つは、脂質区画においてより多く分配するからであると考えられる。言い換えれば、プロモニジン - リノール酸錯体は、脂質区画により多く捕捉されるので、血流において循環して最終的に脳に行って鎮静を生じさせることに使用できない。

【0062】

実施例 3

ウサギの眼内圧に対するプロモニジン - リノール酸イオン対錯体 (0.2%) の作用

この試験において、年齢、大きさおよび性別の混合から成る3つの群に分けた。

【表 2】

群番号	動物の数 雄	動物の数 雌
1	4	4
2	4	4
3	4	4

【0063】

動物 (両方の性) の1つの群を、スクリーニング試験に使用した。被験化合物 (0.2% のプロモニジン - リノール酸イオン対錯体 20 μ L) を、自動ピペットまたは適切な装置を使用して角膜表面に投与した。

【0064】

この試験に使用される被験化合物を投与する一般手順を下記に示す：

1. 0.25% のプロパラカイン Ophthalmic (登録商標) 混合物 (局所麻酔薬)、被験化合物、および市販トリート (treats、餌) が準備されていることを確かめる。
2. Digilab Modular One™ Pneuma Tonometer (気動眼圧計) (BioRad, Cambridge, MA) のスイッチを入れる；それは、約15分間のウォームアップを必要とする。気体供給または空気ポンプのスイッチを入れる。
3. プローブを、先端を下にして垂直に維持し、「キャリブレーションチェック」を押して「ゼロ」にする。
4. 気動眼圧計プローブをアルコール綿棒で拭き、先端膜に穴がないか検査する。
5. 外部校正装置 (空気または水圧力計) を 25mmHg に調整し、気動眼圧計プローブを校正装置に入れて、 25 ± 2 mmHg に対応するようにする。
6. ウサギを入手する。記録データシートが手元にあることを確かめる。
7. 市販の拘束具または木綿のタオルを使用してウサギを優しく拘束する。瞳孔の直径を測定し、用意したシートに数値を記録する。眼が暗すぎてこの方法で数値が得られない場合、特殊ペンライトを使用してよい。角膜に1秒間ペンライトを照らすことによって瞳孔

直径の測定値を得る。

8. 親指で上眼瞼を上にとっと動かし、眼表面の赤みの程度を目視評価し評点付けする。

各眼についての数値を、用意したシートに記録する。

9. 1滴の0.25%プロパラカインOpthetic(登録商標)(0.5%プロパラカインOpthetic(登録商標)+Cellufresh(登録商標)の50:50混合物)を各眼の表面に投与する。Optheticが作用するまで1分間またはそれ以上待つ。

10. 気動眼圧計の先端を、角膜の湾曲が最大になる位置に置く。プローブ軸が赤線ではなく、黒線に来るようにする。標準偏差1.0未満での安定な読取りが得られるまで持続する。反対側の眼について前記手順を繰り返す。データを記録する(注意:動物が拘束によって動揺した場合、読取りは人為的に高くなり使用できない。優しい拘束を使用すること)。

10

11. 0、6、24、30、48、54、72、78および96時間での測定の終了時に、自動ピペットを使用して、片方の眼の角膜表面に被験化合物20 μ Lを適用する。102時間での測定後に、Refresh(登録商標)およびPrefrin(登録商標)で眼を洗う。

12. 動物にトリートを与え、動物をケージに戻す。

13. グループ中の残りの動物に段階7~11を繰り返す。

【0065】

この試験に使用した被験化合物の作用を測定する一般手順を下記に示す:

0、2、4、6、24、26、28、30、48、50、52、54、72、74、76、78、96、98、100および102時間において読取りを行った。気動眼圧計を使用する前に、圧力計を使用して校正し、プローブ先端をアルコール綿棒で拭く。1滴の0.25%プロパラカインOpthetic(登録商標)を角膜に投与する。プローブを眼に配置する前に、角膜を麻酔するのに十分な時間(約1分間)を与える。眼圧計の読取りを行う人によって、眼を優しく開く。角膜の最大湾曲位置にプローブを配置し、安定な読取りを得る。床に平行、ウサギの視線に垂直に、プローブを維持する。妥当な読取りが得られるまで、読取りを繰り返す。ピストンは、プローブの赤線と黒線の間か、または黒線に位置すべきである。

20

【0066】

プロモニジン-リノール酸イオン対錯体の作用を表3に示す。錯体は、少なくとも6時間にわたってウサギの眼内圧を減少させうると考えられる。例えば、0時間、24時間、48時間、72時間および96時間の時点で投与してから6時間にわたって、眼内圧が初期時より低く維持された。しかし、錯体の作用は18時間未満で失われることも明らかである。例えば、6時間の時点で錯体を投与してから18時間後に、眼内圧は、初期水準とほぼ同じ水準に戻った。

30

【表3】

時間 (HR)	眼内圧 (mmHg)
0*	25.8 ± 1.2
2	17.1 ± 1.0
4	21.1 ± 1.0
6*	23.9 ± 1.0
24*	25.6 ± 0.5
26	19.9 ± 0.6
28	22.9 ± 0.8
30*	23.0 ± 1.1
48*	26.5 ± 1.0
50	20.4 ± 0.6
52	23.4 ± 0.7
54*	24.1 ± 0.8
72*	26.8 ± 0.9
74	21.1 ± 0.8
76	23.9 ± 1.1
78*	25.2 ± 0.9
96*	27.9 ± 1.1
98	20.1 ± 1.3
100	23.9 ± 0.7
102	25.3 ± 1.6

10

20

* これらの時点で、プロモニジン - リノール酸イオン対を投与した。

数値は、平均値 ± S.E.Mである。n = 8。

【 0 0 6 7 】

種々の特定実施例および態様に関して本発明を説明したが、本発明はそれらに限定されず、請求の範囲内で種々の変更を加えて実施しうるものと理解すべきである。

【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
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089804 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/495, 31/19, 31/20, 31/557
- (21) International Application Number: PCT/US02/12219
- (22) International Filing Date: 17 April 2002 (17.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/848,249 3 May 2001 (03.05.2001) US
- (71) Applicant: ALLERGAN, INC. [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).
- (72) Inventors: WOODWARD, David, F.; 22736 Islamane Lane, Lake Forest, CA 92630 (US); AMBRUS, Gyorgy; 12681 Swidler Place, Santa Ana, CA 92705 (US).
- (74) Agents: FISHER, Carlos, A., et al.; Allergan, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, 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, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/089804 A1

(54) Title: ALPHA-2-ADRENERGIC AGONIST/FATTY ACID COMPOSITIONS

(57) Abstract: Compositions comprising an alpha-2-adrenergic agonist component and a fatty acid component are disclosed. In one embodiment, the fatty acid components include fatty acids. In a preferred embodiment, the alpha-2-adrenergic agonist component and the fatty acid component forms a complex.

Alpha-2-Adrenergic Agonist/Fatty Acid CompositionsBackground of the Invention

The present invention relates to compositions containing alpha-2-adrenergic agonists (hereinafter "agonists"). More particularly, the invention relates to such compositions in which the agonists have enhanced pharmacokinetic characteristics. An agonist of this invention includes any chemical entity, such as a compound, an ion, a complex and the like, which is effective to bind to an alpha-2-adrenergic receptor to provide a therapeutic effect.

A continuing challenge in providing compositions containing agonists is to be able to render such agonists more effective. One technique of making such agonists more effective is by enhancing their pharmacokinetic disposition. For example, the dispensed or administered agonists should advantageously be permeable through lipid cell membranes so that the agonists may reach the target receptor to impart a therapeutic effect. One possible reason for why certain agonists permeate poorly through a lipid membrane is that these agonists may be charged ions at physiological pH.

Although the term "enhancement of pharmacokinetic disposition" as used herein, may mean an enhancement in permeability, an enhancement of pharmacokinetic disposition may also mean an enhancement in, for example, bioavailability, sequestration and release characteristics of the agonists.

Ion pairing, or complexation, between cations and anions to enhance the movement of ionizable molecules across biologic membranes have been suggested. Nash et

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

al. *Skin Pharmacol* 5:160-170 (1992) and Ogawa et al. *Jpn J Ophthalmol* 37:47-55 (1993). However, prior ion complex systems may be inappropriate for use to deliver agonists to certain biological environments, for example the ophthalmic environment.

There continues to be a need for new compositions that increase the efficacy of alpha-2-adrenergic agonists.

Summary of the Invention

New agonist-containing compositions have been discovered. In accordance with the invention, the present compositions contain certain materials which are effective in enhancing the efficacy of the agonists of the compositions. Without limiting the invention to any particular theory or mechanism of operation, it is believed that the efficacy of the agonists is enhanced because of improved pharmacokinetics, for example, increased permeability of the agonists through lipid bilayers. In one embodiment, these materials enhance the bioavailability of the agonists in the eye. Preferably, the materials are able to enhance the pharmacokinetics of the agonists under physiological conditions, for example at pH's of about 7 to about 9.

Further in accordance with the invention, the agonists are ionized at physiological pH's, for example 6.5 to 9.0. In one embodiment, the agonists are ionized at about pH 7.

Still further in accordance with the invention, agonists employed in the present compositions include those compounds, mixtures of compounds, mixtures of other materials, which are useful to provide a therapeutic benefit or effect when administered to a patient, e.g. a human patient. The agonists useful in

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

this invention include imino-imidazolines, imidazolines, imidazoles, azepines, thiazines, oxazolines, guanidines, catecholamines, biologically compatible salts and esters and mixtures thereof. Preferably, the alpha-2-adrenergic agonist includes quinoxaline components. Quinoxaline components include quinoxaline, biologically compatible salts thereof, esters thereof, other derivatives thereof and the like, and mixtures thereof. Non-limiting examples of quinoxaline derivatives include (2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline, 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline (hereinafter "bromonidine"), biologically compatible salts thereof and esters thereof.

Still further in accordance with the invention, the agonists are specific for the alpha-2A-adrenergic receptors, alpha-2B-adrenergic receptors and/or alpha-2D-adrenergic receptors or any combination thereof.

Still further in accordance with the invention, materials which enhance the pharmacokinetics of the agonists include fatty acid components, hereinafter FACs. In one embodiment, the FAC includes fatty acids, saturated and/or unsaturated. The fatty acids of the present invention may have more than 12 carbons, for example docosahexanoic acid and linolenic acid. In one embodiment, the fatty acids of the present invention comprise about 12 to about 26 carbons. In another embodiment, the fatty acids of the present invention comprise about 16 to about 24 carbons. In one embodiment, the FACs themselves are effective to provide at least one therapeutic effect.

Still further in accordance with the invention, the agonist and the FAC forms a complex. In one embodiment, the agonist and the FAC forms a complex in

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

solution, preferably a solution at pH's of about 7 to about 9. In one embodiment, the agonist and FAC are able to form a complex, for example a salt, outside a solution.

Still further in accordance with the invention, the compositions include carrier components. In one embodiment, the compositions have pH's of about 7 or greater, preferably about 7 to about 9, and are ophthalmically acceptable.

Any feature or combination of features described herein are included within the scope of the present invention provided that the features included in any such combination are not mutually inconsistent as will be apparent from the context, this specification, and the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Additional advantages and aspects of the present invention are apparent in the following detailed description and claims.

Detailed Description of the Invention

Compositions comprising alpha-2-adrenergic agonists (agonists) and fatty acid components (FACs) are provided. The FACs employed in the present compositions may be effective in enhancing the pharmacokinetics of the agonists. For example, the FAC may enhance the therapeutic effect of the agonist. In one embodiment, the present compositions may further include liquid carrier components and have the characteristics of liquid, for example, aqueous liquid, solutions.

In one embodiment, the agonist and the FAC form complexes. The complexes formed may be a "loose" ion pair or a "tight" ion pair. Preferably, the complex of the present invention is a "tight" ion pair. More

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

preferably, the complexes of this invention are adequately "tight" as to not dissociate in high dielectric constant solvent, such as water or aqueous solutions. One advantage of such a "tight" ion pair complex is that the complex may be contained in an aqueous solution, for example saline, which may be used in an ophthalmic environment. However, it is also preferable that the complex is able to dissociate under certain conditions. For example, after the complex crosses the lipid layer, the agonist may activate a targeted molecule more effectively if it is not complexed to a FAC. Therefore, in a preferred embodiment, the agonist and the FAC exist as a complex for the purpose of enhancing the pharmacokinetic disposition of the agonist and thereafter dissociate to allow the agonist to act more effectively at a receptor.

In one embodiment, a single agonist may form a complex with more than one FAC, for example two or three FACs. In another embodiment, a single FAC may form a complex with more than one agonist, for example two or three agonists.

The presently useful agonists preferably are chosen to benefit from the presence of the FACs. In general, the agonists are provided with enhanced ability to cross a lipid membrane when they complex with the FACs. In one embodiment, the agonists are basic molecules. In another embodiment, the agonists are cations.

In a preferred embodiment, the useful agonists include molecules containing amines. Also, the adrenergic agonists preferably are amine-containing molecules with pKa's of greater than 7, preferably about 7 to about 9.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

As used herein, the term "alpha-2 adrenergic agonist" or "agonist" includes chemical entities, such as compounds, ions, complexes and the like, that produces a net sympatholytic response, resulting in increased accommodation, for example, by binding to presynaptic alpha-2 receptors on sympathetic postganglionic nerve endings or, for example, to postsynaptic alpha-2 receptors on smooth muscle cells.

A sympatholytic response is characterized by the inhibition, diminishment, or prevention of the effects of impulses conveyed by the sympathetic nervous system. The alpha-2 adrenergic agonists of the invention bind to the alpha-2 adrenergic receptors presynaptically, causing negative feedback to decrease the release of neuronal norepinephrine. Additionally, they also work on alpha-2 adrenergic receptors postsynaptically, inhibiting beta-adrenergic receptor-stimulated formation of cyclic AMP, which contributes to the relaxation of the ciliary muscle, in addition to the effects of postsynaptic alpha-2 adrenergic receptors on other intracellular pathways. Activity at either pre- or postsynaptic alpha-2 adrenergic receptors will result in a decreased adrenergic influence. Decreased adrenergic influence results in increased contraction resulting from cholinergic innervations. Alpha-2 adrenergic agonists also include compounds that have neuroprotective activity. For example, 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline is an alpha-2-adrenergic agonist which has a neuroprotective activity through an unknown mechanism. Without limiting the invention to the specific groups and compounds listed, the following is a list of representative alpha-2 adrenergic agonists useful in this invention: imino-imidazolines, including clonidine, apraclonidine;

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

imidazolines, including naphazoline, xymetazoline, tetrahydrozoline, and tramazoline; imidazoles, including detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine; azepines, including B-HT 920 (6-allyl-2-amino-5,6,7,8 tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]-azepine and B-HT 933; thiazines, including xylazine; oxazolines, including rilmenidine; guanidines, including guanabenz and guanfacine; catecholamines and the like.

Particularly useful agonists include quinoxaline components. In one embodiment, the quinoxaline components include quinoxaline, derivatives thereof and mixtures thereof. Preferably, the derivatives of quinoxaline include (2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline. More preferably, the derivatives of quinoxaline include 5-halide-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline. The "halide" of the 5-halide-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline may be a fluorine, a chlorine, an iodine, or preferably, a bromine, to form 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline.

Other useful quinoxaline derivatives are well known. For example, useful derivatives of a quinoxaline include the ones disclosed by Burke et al U.S. Patent No. 5,703,077. See also Danielwicz et al 3,890,319. Each of the disclosures of Burke et al and Danielwicz et al is incorporated in its entirety by reference herein.

The quinoxaline and derivatives thereof, for example Brimonidine, are amine-containing and preferably have pKa's of greater than 7, preferably about 7.5 to 9. Analogs of the foregoing compounds that function as alpha-2 adrenergic agonists also are specifically intended to be embraced by the invention.

Preferably, the agonists, for example the ones

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

listed above, are effective toward activating one or more of alpha-2A-adrenergic receptors, alpha-2B-adrenergic receptors and alpha-2D-adrenergic receptors.

In one useful embodiment, the amount of agonist in the present composition is in the range of about 0.05% to about 30% (w/v) or more of the composition. Preferably, the amount of agonist is in the range of about 0.1% (w/v) to about 10% (w/v). More preferably, the amount of agonist is in the range of about 0.1% (w/v) to about 0.6% (w/v). Even more preferably, the agonist is bromonidine and is present in the composition in the range of about 0.1% (w/v) to about 0.6% (w/v), preferably about 0.13%.

Any suitable FACs may be employed in accordance with the present invention. In one embodiment, FACs include fatty acids or derivatives thereof. Preferably, the fatty acids possess a long hydrophobic carbon chain and a terminal carboxyl group. The chain may be saturated, or it may have one or more double bonds. Moreover, a few fatty acids contain triple bonds. Fatty acids differ primarily in length and in the number and position of their unsaturated bonds. Non-limiting examples of saturated fatty acids include lauric acid, myristic, palmitic, stearic, arachidic, lignoceric, derivatives thereof, and the like and mixtures thereof. Non-limiting examples of unsaturated fatty acids include palmitoleic, oleic, linoleic, linolenic, arachidonic, derivatives thereof, and the like and mixtures thereof. Other examples of some unusual fatty acids include trans-Vaccenic acid, lactobacillic, tuberculostearic, cerebronic, derivatives thereof, and the like and mixtures thereof.

In a preferred embodiment, the FAC includes

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

docosahexanoic acids. In another preferred embodiment, the FAC includes linolenic acids.

In one embodiment, the fatty acids of the present invention comprise about 12 to about 26 carbon atoms. In a preferred embodiment the fatty acids of the present invention comprises about 16 to about 24 carbons.

In a preferred embodiment, the FAC has a direct therapeutic effect. For example, a FAC may include eicosanoids such as prostanoids. A prostanoid is any group of complex fatty acids derived from arachidonic acid, being 20 carbons in length with an internal 5 or 6-carbon ring, for example prostaglandin, protanoic acid and thromboxanes. Prostanoids are known to reduce intra-ocular pressure. In a preferred embodiment, a composition according to the invention comprises a complex having an agonist and a therapeutically effective FAC. For example, a composition according to the present invention may comprise a complex of an adrenergic agonist and a prostanoid. Both the adrenergic agonist and the prostanoid may act, via different mechanisms, to provide an additive therapeutic effect, for example, to reduce intra-ocular pressure. The FAC may exert its therapeutic effects when it is still bound to a complex, or the EEC may exert its effects when it is free from the complex.

In one embodiment, a complex of an agonist and a FAC may exist as a salt outside of a solution. For example, a complex of brimonidine and linoleic acid may be a powder. Furthermore, this complex may be added to a solution, for example a saline solution. Preferably, the agonist and the FAC still remain as a complex. In one embodiment, the solution containing the complex, for example a complex of bromonidine and linoleic acid,

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

is administered to the eye to treat glaucoma. In one embodiment, the complex remains intact at the site where the agonist may exert a therapeutic effect. In a preferred embodiment, the complex dissociates at or near the site where the alpha-2-adrenergic agonist may exert a therapeutic effect. For example, a complex of bromonidine linolenic acid may dissociate to release bromonidine at or near the ciliary body in the eye, wherein the bromonidine can act on receptors located on the ciliary body to reduce the production of aqueous solutions, thereby treating glaucoma.

In another embodiment, a FAC is added to a solution containing an agonist to form a complex with the agonist therein. In one embodiment, the complex is formed only in solution. The amount of FAC added is such that the pharmacokinetics of the agonist is at least somewhat enhanced. Such amount should be effective to perform the desired function or functions in the present composition and/or after administration to the human or animal. In one embodiment, the amount of FAC is sufficient to complex at least in a major amount, and more preferably substantially all, of the agonists in a solution of the present composition. In one useful embodiment, the amount of FAC in the present composition is in the range of about 0.05% to about 30% (w/v) or more of the composition. Preferably, the amount of FAC is in the range of about 0.1% (w/v) to about 10% (w/v). More preferably, the amount of FAC is in the range of about 0.1% (w/v) to about 0.6% (w/v). Even more preferably, the FAC is docosahexanoic acid or linolenic acid and is present in the composition in the range of about 0.1% (w/v) to about 0.6% (w/v). A particularly useful concentration of FAC, for example linoleic acid, in the present compositions is about

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

0.12%.

In one embodiment, the agonists and the FACs form complexes at pH's of greater than 7. Preferably, the agonists and the FACs form complexes at pH's between about 7 to about 10.

In one embodiment, the complex according to the present invention may serve as a delay release system for the agonists and/or the FACs. For example, an agonist may be pharmacologically inactive when it is part of a complex. However, as the complex slowly dissociates over time in a biological environment, it slowly releases the agonist. The slow or delayed release of a pharmacologically active agonist may be advantageous. For example, such delayed release may be helpful in providing appropriate dosing.

In one embodiment, the complexation of agonists with FACs further help solubilize the agonists in solution and preferably reduces irritation when the agonists are administered to sensitive tissues. For example, an eye drop solution having a pH of about 7 may contain insoluble agonist ions, such as bromonidine tartrate ions. If such a solution is administered to the eye, a sensitive tissue, the insoluble agonist ions may cause discomfort and irritation. However, a complex of agonist and FAC may help solubilize the agonist in such a solution. In a preferred embodiment, the solution containing a solubilized agonist results in less irritation as the solution is applied to a sensitive tissue, for example the eye. In a more preferred embodiment, the solution containing solubilized agonist results in little or no irritation when the solution is administered to a sensitive tissue.

In one embodiment, the compositions may also

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

include preservative components or components which assist in the preservation of the composition. The preservative components selected so as to be effective and efficacious as preservatives in the present compositions, that is in the presence of FACs, and preferably have reduced toxicity and more preferably substantially no toxicity when the compositions are administered to a human or animal.

Preservatives or components which assist in the preservation of the composition which are commonly used in pharmaceutical compositions are often less effective when used in the presence of solubilizing agents. In certain instances, this reduced preservative efficacy can be compensated for by using increased amounts of the preservative. However, where sensitive or delicate body tissue is involved, this approach may not be available since the preservative itself may cause some adverse reaction or sensitivity in the human or animal, to whom the composition is administered.

Preferably, the present preservative components or components which assist in the preservation of the composition, preferably the agonists therein, are effective in concentrations of less than about 1% (w/v) or about 0.8% (w/v) and may be 500 ppm (w/v) or less, for example, in the range of about 10 ppm(w/v) or less to about 200 ppm(w/v). Preservative components in accordance with the present invention preferably include, but are not limited to, those which form complexes with the anionic polymer to a lesser extent than does benzalkonium chloride.

Very useful examples of the present preservative components include, but are not limited to oxidative preservative components, for example oxy-chloro components, peroxides, persalts, peracids, and the

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

like, and mixtures thereof. Specific examples of oxy-chloro components useful as preservatives in accordance with the present invention include hypochlorite components, for example hypochlorites; chlorate components, for example chlorates; perchlorate components, for example perchlorates; and chlorite components. Examples of chlorite components include stabilized chlorine dioxide (SCD), metal chlorites, such as alkali metal and alkaline earth metal chlorites, and the like and mixtures thereof. Technical grade (or USP grade) sodium chlorite is a very useful preservative component. The exact chemical composition of many chlorite components, for example, SCD, is not completely understood. The manufacture or production of certain chlorite components is described in McNicholas U.S. Patent 3,278,447, which is incorporated in its entirety herein by reference. Specific examples of useful SCD products include that sold under the trademark Dura Klor[®] by Rio Linda Chemical Company, Inc., and that sold under the trademark Anthium Dioxide[®] by International Dioxide, Inc. An especially useful SCD is a product sold under the trademark Purite[™] by Allergan, Inc. Other examples of oxidative preservative components include peroxy components. For example, trace amounts of peroxy components stabilized with a hydrogen peroxide stabilizer, such as diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid) or 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid, may be utilized as a preservative for use in components designed to be used in the ocular environment. Also, virtually any peroxy component may be used so long as it is hydrolyzed in water to produce hydrogen peroxide. Examples of such sources of hydrogen peroxide, which provide an effective resultant amount

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

of hydrogen peroxide, include sodium perborate decahydrate, sodium peroxide and urea peroxide. It has been found that peracetic acid, an organic peroxy compound, may not be stabilized utilizing the present system. See, for example, Martin et al U.S. Patent No. 5,725,887, the disclosure of which is incorporated in its entirety herein by reference.

Preservatives other than oxidative preservative components may be included in the compositions. The choice of preservatives may depend on the route of administration. Preservatives suitable for compositions to be administered by one route may possess detrimental properties which preclude their administration by another route. For nasal and ophthalmic compositions, preferred preservatives include quaternary ammonium compounds, in particular the mixture of alkyl benzyl dimethyl ammonium compounds and the like known generically as "benzalkonium chloride." For compositions to be administered by inhalation, however, the preferred preservative is chlorbutol and the like. Other preservatives which may be used, especially for compositions to be administered rectally, include alkyl esters of p-hydroxybenzoic acid and mixtures thereof, such as the mixture of methyl, ethyl, propyl, butyl esters and the like which is sold under the trade name "Nipastat."

In one broad embodiment, compositions are provided which comprise an agonist-FAC complex, a preservative component in an effective amount to at least aid in preserving the compositions and a liquid carrier component. Preferably, the preservative components include oxy-chloro components, such as compounds, ions, complexes and the like which (1) do not substantially or significantly detrimentally affect the agonist in

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

the compositions or the patients to whom the compositions are administered, and (2) are substantially biologically acceptable and chemically stable. In one embodiment, compositions in accordance with the present invention comprise a complex of alpha-2-adrenergic agonist-linolenic acid, an oxy-chloro component, and a liquid carrier component.

The carrier components useful in the present invention are selected to be non-toxic and have no substantial detrimental effect on the present compositions, on the use of the compositions or on the human or animal to whom the compositions are administered. In one embodiment, the carrier component is a liquid carrier. In a preferred embodiment, the carrier component is a liquid carrier component. A particularly useful liquid carrier component is that derived from saline, for example, a conventional saline solution or a conventional buffered saline solution. The liquid carrier preferably has a pH in the range of about 6 to about 9 or about 10, more preferably about 6 to about 8, and still more preferably about 7.5. The liquid medium preferably has an ophthalmically acceptable tonicity level, for example, of at least about 200 mOsmol/kg, more preferably in the range of about 200 to about 400 mOsmol/kg. In an especially useful embodiment, the osmolality or tonicity of the carrier component substantially corresponds to the tonicity of the fluids of the eye, in particular the human eye.

In one embodiment, the carrier components containing the FACs and the agonists may have viscosities of more than about 0.01 centipoise (cps) at 25°C, preferably more than about 1 cps at 25°C, even more preferably more than about 10 cps at 25°C. In a

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

preferred embodiment, the composition has a viscosity of about 50 cps at 25°C and comprises a conventional buffer saline solution, a docosahexanoic acid and a brimonidine.

In order to insure that the pH of the liquid carrier component, and thus the pH of the composition, is maintained within the desired range, the liquid carrier component may include at least one buffer component. Although any suitable buffer component may be employed, it is preferred to select such component so as not to produce a significant amount of chlorine dioxide or evolve significant amounts of gas, such as CO. It is preferred that the buffer component be inorganic. Alkali metal and alkaline earth metal buffer components are advantageously used in the present invention.

Any suitable ophthalmically acceptable tonicity component or components may be employed, provided that such component or components are compatible with the other ingredients of the liquid carrier component and do not have deleterious or toxic properties which could harm the human or animal to whom the present compositions are administered. Examples of useful tonicity components include sodium chloride, potassium chloride, mannitol, dextrose, glycerin, propylene glycol and mixtures thereof. In one embodiment, the tonicity component is selected from inorganic salts and mixtures thereof.

The present compositions may conveniently be presented as solutions or suspensions in aqueous liquids or non-aqueous liquids, or as oil-in-water or water-in-oil liquid emulsions. The present compositions may include one or more additional ingredients such as diluents, flavoring agents, surface

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

active agents, thickeners, lubricants, and the like, for example, such additional ingredients which are conventionally employed in compositions of the same general type.

The present compositions in the form of aqueous suspensions may include excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example, heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol mono-oleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, polyoxyethylene sorbitan mono-oleate, and the like and mixtures thereof. Such aqueous suspensions may also contain one or more coloring agents, one or more flavoring agents and one or more sweetening agents, such as sucrose, saccharin, and the like and mixtures thereof.

The present compositions in the form of oily suspensions may be formulated in a vegetable oil, for example, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. Such suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents, such as those set forth above, and flavoring agents may

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

be added to provide a palatable oral preparation.

The present compositions may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example, olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example, liquid paraffin, and the like and mixtures thereof. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example, gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example, soya bean lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan mono-oleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan mono-oleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

The present compositions in the form of syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example, as described elsewhere herein. Such formulations may also contain a demulcent, and flavoring and coloring agents.

The specific dose level for any particular human or animal depends upon a variety of factors including the activity of the active component employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination and the severity of the particular condition undergoing therapy.

The following non-limiting examples illustrate certain aspects of the present invention.

EXAMPLE 1

Effects of bromonidine-linoleic acid on Intra Ocular Pressure

The data below shows the percent change with time

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

of Intra Ocular Pressure (mm Hg) after an administration of bromonidine-linoleic acid complex at time 0. The complex is an ion pair formulation of 0.131% bromonidine and 0.126% linoleic acid.

0 hr	administration of complex
1 hr	-10.4%
2 hr	-16.0%
4 hr	-09.5%
6 hr	-09.4%

EXAMPLE 2

Relative sedative effects of various compounds

The relative sedative effects of bromonidine-linoleic acid (compound 65) were compared to saline (compound 62) and Brimonidine tartrate (compound 60). This study involved cross overs and a one-week wash out in between the administration of the various compounds.

As done in a previous experiment, the following method was followed:

1. 6 trained monkeys were placed in chairs and allowed to acclimate for approximately 30 minutes.
2. Individual monkeys were brought into the "testing room" where they were allowed to adjust to the new environment for approximately 2 minutes. After this adjustment time the monkey was observed for 1-2 minutes after which a sedation score was given. Sedation scores were recorded on an observation sheet.
3. The monkey was returned to the group of animals assigned to this study.
4. 2 baseline readings were done at T-0.5 and 0

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

hour. After the 0 hour reading one drop of the test compound was administered to the right eye.

5. Steps 2 & 3 were repeated at T=0.5, 1, 2, 3 and 4 hour.
6. Animals were monitored until they recover from effects of the drug.
7. Scoring of Sedation was based on the following scale:
S=0 Monkey is quiet, but slightly active.
S=1 Monkey is quiet, easy to handle for reading
S=2 Monkey is quiet, relaxed but very low in activity
S=3 Monkey is blinking eyes and yawning
S=4 Monkey is sleepy and inactive, eyes are heavy
8. The test compounds were coded: 62-Saline, 65-bromonidine tartrate, 60-bromonidine-linoleic acid.

9. Test Compound Administration:

<u>animal #1</u>	<u>week 1</u>	<u>week 2</u>	<u>week 3</u>
19	62	65	60
24	62	65	60
42	65	60	62
50	65	60	62
57	60	62	65
58	60	62	65

The scoring was conducted for each animal for the different test compounds. The average results are shown on table 1.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

Table 1

Comparison of the sedative effects of Brimonidine-Linoleic Acid ion pair complex (0.2%) to Brimonidine Tartrate (0.2%) and saline.

Brimonidine-Linoleic Acid Ion Pair Complex

TIME (HR)	SEDATION SCORE
-0.5	0.7
0	1.0
0.5	1.2
1	1.5
2	1.8
3	1.6
4	1.6

Brimonidine Tartrate

TIME (HR)	SEDATION SCORE
-0.5	0.7
0	0.8
0.5	0.8
1	1.7
2	2.6
3	2.5
4	2.7

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

Saline Vehicle

TIME (HR)	SEDATION SCORE
-0.5	0.7
0	1.0
0.5	1.0
1	1.0
2	1.2
3	1.3
4	1.3

The first reading after dosing, 0.5 hr-time point, the monkeys were quiet and easy to handle. In general, the animals started to show low activity when brought into the test room at the 1hr time.

Half the monkeys given the test compound bromonidine-linoleic showed low activity (1 hour post dose), with the exception of monkey #19. Monkey #19 did not appear to be sleepy, inactive or have heavy eyes and seemed to react similarly to all test compounds. She seems to be very comfortable in the chair, and when there were no distractions she tended to close her eyes and relax.

The dosing with bromonidine-linoleic acid complex appears to cause more sedation in the monkeys than dosing with saline. In general when the monkeys were dosed with saline, they were quiet and easy to handle for all readings. However, dosing with bromonidine tartrate causes more sedation than dosing with bromonidine-linoleic acid. When the monkeys were dosed with bromonidine tartrate, on average they became

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

sleepy and inactive with heavy eyes. This observation was seen usually at the 2-hour time point and most of the animals remained this way through the end of observations.

Without wishing to limit the invention to any mechanism or theory of operation, it is believed that one of the reasons that bromonidine-linoleic acid complex causes less sedation than bromonidine tartrate is that it partitions more in the lipid compartments. In other words, the bromonidine-linoleic acid complex is more trapped in the lipid compartments, and is not as available to circulate in the blood stream to eventually travel to the brain to cause sedation.

Example 3**Effects of bromonidine-linoleic acid ion pair complex (0.2%) on rabbit intraocular pressure**

In this study, the animals were placed into three groups consisting of a mix of age, size and sex.

Group Number	Number of Animals Males	Number of Animals Females
1	4	4
2	4	4
3	4	4

One group of animals (both sexes) was used per screening study. The test compound (20 μ L of 0.2% bromonidine-linoleic acid ion pair complex) was administered to the surface of the cornea using an automatic pipette or an appropriate device.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

The following general procedure for administering the test compound employed in this study is presented below:

1. Make sure that the 0.25% proparacaine Opthetic® mixture (topical local anesthetic), test compounds, and commercially available treats are available.
2. Turn on the Digilab Modular One™ Pneuma Tonometer (pneumatonometer) [BioRad, Cambridge, MA]; it needs approximately 15 minutes to warm up. Turn on gas supply or air pump.
3. Hold probe vertically with the point tip down and press "calibration check" for "zero".
4. Wipe the pneumatonometer probe with an alcohol swab, and inspect the tip membrane for holes.
5. Set the external calibration device (air or water manometer) to 25 mm Hg, place the pneumatonometer probe in the calibration device to ensure that it corresponded to 25±2mm Hg.
6. Obtain a rabbit. Make sure the recording data sheets are at hand.
7. Gently restrain the rabbit via a commercial restrainer or a cotton towel. Measure the pupil diameter with the specialized ruler for each eye and record the values on the sheets provided. If the eyes are too dark to obtain a value by this method, a specialized penlight may be used. Obtain a pupil diameter measurement by shining the penlight

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

- on the cornea for one second.
8. Slide the upper eyelid up with the thumb and visually assess and score the degree of ocular surface redness. Record the value for each eye on the sheet provided.
 9. Put one drop of 0.25% proparacaine Ophthalmic® (50:50 mix of 0.5% proparacaine Ophthalmic® + Cellufresh®) on the surface of each eye. Wait one or more minutes for ophthalmic to take effect.
 10. Place the pneumatonometer tip on one eye at the site where the curvature of the cornea is greatest. Let the probe shank travel to the black line, not the red line. Persist until a stable reading with the standard deviation below 1.0 is obtained. Repeat the procedure for the contralateral eye. Record the data.
(Note: If the animal is upset by the restraint, the reading will be artificially high and cannot be used. Use gentle restraint).
 11. At the end of the 0, 6, 24, 30, 48, 54, 72, 78 and 96 hour measurements, use an automatic pipette to apply 20 μ L of the test compound to the surface of the cornea of one eye. After the 102 hour measurements, the eyes will be washed out with Refresh® and Prefrin®.
 12. Give the animal a treat and return the animal to its cage.
 13. Repeat steps 7 to 11 on the remaining animals in the group.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

The following general procedure for measuring the effects of the test compound employed in this study is as follows: a reading is conducted at 0, 2, 4, 6, 24, 26, 28, 30, 48, 50, 52, 54, 72, 74, 76, 78, 96, 98, 100, and 102 hours. The pneumatonometer is calibrated before use with a manometer and the probe tip is wiped with an alcohol swab. One drop of 0.25% proparacaine Opthetic®, a corneal anesthetic, is placed on the cornea. Allow sufficient time (approximately 1 minute) for it to anesthetize the cornea before placing the probe on the eye. The eye is gently opened by the person doing the tonometer reading. The probe is placed on the cornea at the point of greatest curvature and a stable reading is obtained. The probe is held parallel to the floor and perpendicular to the line of the rabbit's sight. The reading is repeated until a reasonable reading can be obtained. The piston should be between the red and black lines or at the black line on the probe.

The effects of bromonidine-linoleic acid ion pair complex are shown on Table 2. It appears that the complex is able to reduce intraocular pressure in a rabbit's eye for at least 6 hours. For example, 6 hours after the administration at times 0 hr, 24hr, 48hr, 72 hr, and 96 hr, the intraocular pressure remained below the initial time. However, it also appears that the effect of the complex is less than 18 hrs. For example, 18 hrs after administration of the complex at time 6 hr, the intraocular pressure returned to about the same initial level.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

TIME (HR)	INTRAOCULAR PRESSURE (mmHg)
0*	25.8 ± 1.2
2	17.1 ± 1.0
4	21.1 ± 1.0
6*	23.9 ± 1.0
24*	25.6 ± 0.5
26	19.9 ± 0.6
28	22.9 ± 0.8
30*	23.0 ± 1.1
48*	26.5 ± 1.0
50	20.4 ± 0.6
52	23.4 ± 0.7
54*	24.1 ± 0.8
72*	26.8 ± 0.9
74	21.1 ± 0.8
76	23.9 ± 1.1
78*	25.2 ± 0.9
96*	27.9 ± 1.1
98	20.1 ± 1.3
100	23.9 ± 0.7

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

102	25.3 ± 1.6
-----	------------

*bromonidine-linoleic acid ion pairs were administered at these time points.

Values are mean ± S.E.M. n=8.

While this invention has been described with respect to various specific examples and embodiments, it is to be understood that the invention is not limited thereto and that it can be variously practiced with the scope of the following claims.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A composition comprising:
an alpha-2-adrenergic agonist, and
a fatty acid component,
the fatty acid component forms a complex with the
alpha-2-adrenergic agonist; the complex remaining
substantially intact in an aqueous environment.
2. A composition of claim 1 wherein the fatty
acid component is present in an amount effective to
enhance the efficacy of the agonist relative to the
efficacy of the alpha-2-adrenergic agonist without the
fatty acid component.
3. A composition of claim 1 wherein the agonist
comprises a quinoxaline component.
4. A composition of claim 3 wherein the
quinoxaline component is selected from the group
consisting of quinoxaline, (2-imidazolyl-2-ylamino)
quinoxaline, 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino)
quinoxaline, and derivatives thereof and mixtures
thereof.
5. A composition of claim 1 wherein the fatty
acid component is selected from the group consisting of
saturated fatty acids and unsaturated fatty acids,
derivatives thereof and mixtures thereof.
6. A composition of claim 1 wherein the fatty
acid component is selected from the group consisting of
fatty acids having about 12 to about 26 carbon atoms
per molecule, derivatives thereof and mixtures thereof.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

7. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component is selected from the group consisting of docosahexanoic acids, derivatives thereof and mixtures thereof.

8. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component is selected from the group consisting of linolenic acids, derivatives thereof and mixtures thereof.

9. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component has a therapeutic effect.

10. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component has a therapeutic effect while being in a complex with the agonist.

11. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component has a therapeutic effect while not being in a complex with the agonist.

12. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component is effective to reduce intraocular pressure when it is administered to the eye.

13. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component is selected from the group consisting of prostanoids, derivatives thereof and mixtures thereof.

14. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component is present in an amount effective to enhance the movement of the alpha-2-adrenergic agonist across a lipid membrane.

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

15. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component enhances the movement of the agonist component across a biological membrane under physiological conditions.

16. A composition of claim 1 wherein the fatty acid component is effective to enhance the therapeutic effect provided by the agonist.

17. A composition of claim 1 wherein the complex is able to disassociate in a biological environment.

18. A composition of claim 1 which includes at least one additional agonist and the fatty acid is complexed with both the agonist and the additional agonist.

19. A composition of claim 1 which includes at least one additional fatty acid component and the agonist is complexed with both the fatty acid component and the additional fatty acid component.

20. A composition of claim 1 which is ophthalmically acceptable.

21. A composition of claim 1 which further comprises a carrier.

22. A composition of claim 1 wherein the agonist comprises 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ylamino) quinoxaline; and

the fatty acid component is selected from the group consisting of docosahexanoic acids, linolenic

WO 02/089804

PCT/US02/12219

D-2910

acids, prostanooids, derivatives thereof and mixtures thereof.

23. A composition comprising:
a 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline; and
a linolenic acid component,
wherein the 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline forms a complex with the linoleic acid component, the complex substantially remains intact in an aqueous environment.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In Application No f v, u 02/12219
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/495 A61K31/19 A61K31/20 A61K31/557		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
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) PAJ, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44355 A (LILLY CO ELI ;ANDERSON NEIL ROBERT (US); WIRTH DAVID DALE (US)) 3 August 2000 (2000-08-03) page 4, line 23-28 page 7, line 18-22 page 10, line 11-13 page 20; example 1L page 22; example 2 page 23, line 2-6	1,2,5,6, 14-17,21
Y	---	1-23
X	US 4 188 393 A (NEUMANN PETER) 12 February 1980 (1980-02-12) column 3, line 24,25 column 4; examples 2,3 -/-	1-6, 14-17,21
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention **A* 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 **P* 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 9 August 2002		Date of mailing of the international search report 20/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3076		Authorized officer Brunnauer, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In / Application No PCT/US 02/12219
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 305 726 A (BEIERSDORF AG) 8 March 1989 (1989-03-08) column 1, line 1-3 column 3, line 10-15 column 4, line 3-5, 49-53	1, 2, 5, 6, 14-17, 21
Y	---	1-23
X	US 5 811 443 A (DESANTIS JR LOUIS ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22) column 2, line 25-35 column 4, line 45-55 column 7, line 46- --column 8, line 3 claims 1, 8	1, 2, 5, 6, 9-17, 20, 21
X	US 4 629 621 A (SNIPES WALLACE C) 16 December 1986 (1986-12-16) column 9: example 3 claims 1, 3, 4, 15, 16, 26	1, 2, 5, 6, 14-17, 21
Y	---	1-23
Y	EP 0 426 390 A (ALLERGAN INC) 8 May 1991 (1991-05-08) page 2, line 1-7 page 4; table 1 page 5, line 10-13 page 7, line 5	7, 8, 18, 19, 22, 23
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 10, 31 August 1999 (1999-08-31) & JP 11 130656 A (KOSE CORP), 18 May 1999 (1999-05-18) abstract	7, 8, 22, 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/12219

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0044355	A	03-08-2000	AU WO	2727400 A 0044355 A1	18-08-2000 03-08-2000
US 4188393	A	12-02-1980	JP US	54002338 A 4145421 A	09-01-1979 20-03-1979
EP 0305726	A	08-03-1989	DE AT AU DE EP ES JP US ZA	3729299 A1 74001 T 2060688 A 3869520 D1 0305726 A1 2032905 T3 1070415 A 4882163 A 8805944 A	23-03-1989 15-04-1992 02-03-1989 30-04-1992 08-03-1989 01-03-1993 15-03-1989 21-11-1989 28-06-1989
US 5811443	A	22-09-1998	US US AT AU AU DE DE EP ES HK JP JP WO	5605922 A 5480900 A 153855 T 674038 B2 5328694 A 69311361 D1 69311361 T2 0664707 A1 2105333 T3 1007102 A1 3002258 B2 8502485 T 9408585 A1	25-02-1997 02-01-1996 15-06-1997 05-12-1996 09-05-1994 10-07-1997 08-01-1998 02-08-1995 16-10-1997 01-04-1999 24-01-2000 19-03-1996 28-04-1994
US 4629621	A	16-12-1986	AU AU CA DE DE EP JP WO US US US US	573149 B2 4638885 A 1246448 A1 3586823 D1 3586823 T2 0190255 A1 61502759 T 8600802 A1 5082655 A 4806337 A 4774074 A 4744976 A	26-05-1988 25-02-1986 13-12-1988 17-12-1992 13-05-1993 13-08-1986 27-11-1986 13-02-1986 21-01-1992 21-02-1989 27-09-1988 17-05-1988
EP 0426390	A	08-05-1991	US AT AU AU CA DE DE EP ES HU IE IL JP JP NZ	5021416 A 122233 T 627626 B2 6396690 A 2025189 A1 69019297 D1 69019297 T2 0426390 A2 2074138 T3 57045 A2 903896 A1 96083 A 2999240 B2 3153626 A 235884 A	04-06-1991 15-05-1995 27-08-1992 09-05-1991 01-05-1991 14-06-1995 12-10-1995 08-05-1991 01-09-1995 28-11-1991 08-05-1991 10-06-1997 17-01-2000 01-07-1991 22-08-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.
PCT/US 02/12219

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0426390	A	PH 26978 A SU 1829937 A3 ZA 9008731 A	28-12-1992 23-07-1993 31-07-1991
JP 11130656	A	18-05-1999	NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
// C 0 7 D 241/40	C 0 7 D 241/40	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	

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

(72)発明者 デイビッド・エフ・ウッドワード
アメリカ合衆国 9 2 6 3 0 カリフォルニア州レイク・フォレスト、イズラメア・レイン 2 2 7 3 6 番

(72)発明者 ギョルギー・アムプラス
アメリカ合衆国 9 2 7 0 5 カリフォルニア州サンタ・アナ、スウィドラー・ブレイス 1 2 6 8 1 番

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC34 DD23 EE01
4C084 AA02 AA18 MA02 MA16 MA58 NA13 ZA33
4C086 AA01 AA02 BC52 DA01 DA50 GA07 MA02 MA04 MA16 MA58
NA13 ZA33
4C206 AA01 AA02 DA05 KA13 MA02 MA04 MA17 MA20 MA36 MA78
NA13 ZA33