



**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ALLERGAN, INC.

Dirección: 2525 Dupont Drive, T2-7H, Irvine,
 CA92612 - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
 Nacionalidad o Domicilio: Irvine, CA, E. U.
 Lugar de Constitución:

Teléfono:
 E-mail:

Fax:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CARRERA 9 No. 93-09

Teléfono: 610 74 80 Fax: 610 07 08
 E-mail: acastell@impost.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número 39779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (E8) (72)

Nombre: Orest Olejnik y Edward D.S. Kerslake

Dirección: 5 Addington Place, Coto De Caza, CA 92679, ESTADOS UNIDOS
 26 Mount Vernon St., Charlestown, MA 02129, ESTADOS UNIDOS
 Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos y Reino Unido (respectivamente)

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/21551Fecha 9/7/01Publicación Internacional No. WO 02/05822 A3Fecha 24/01/02

⑥

Título (54)

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS TERAPEUTICAMENTE
CON SOLUBILIDAD MEJORADA

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 47/38, 31/557, 47/02

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

14/07/2000

(31) Número de Solicitud

80/218,208

⑨

Comprobante de pago No.

02-84.388

Fecha

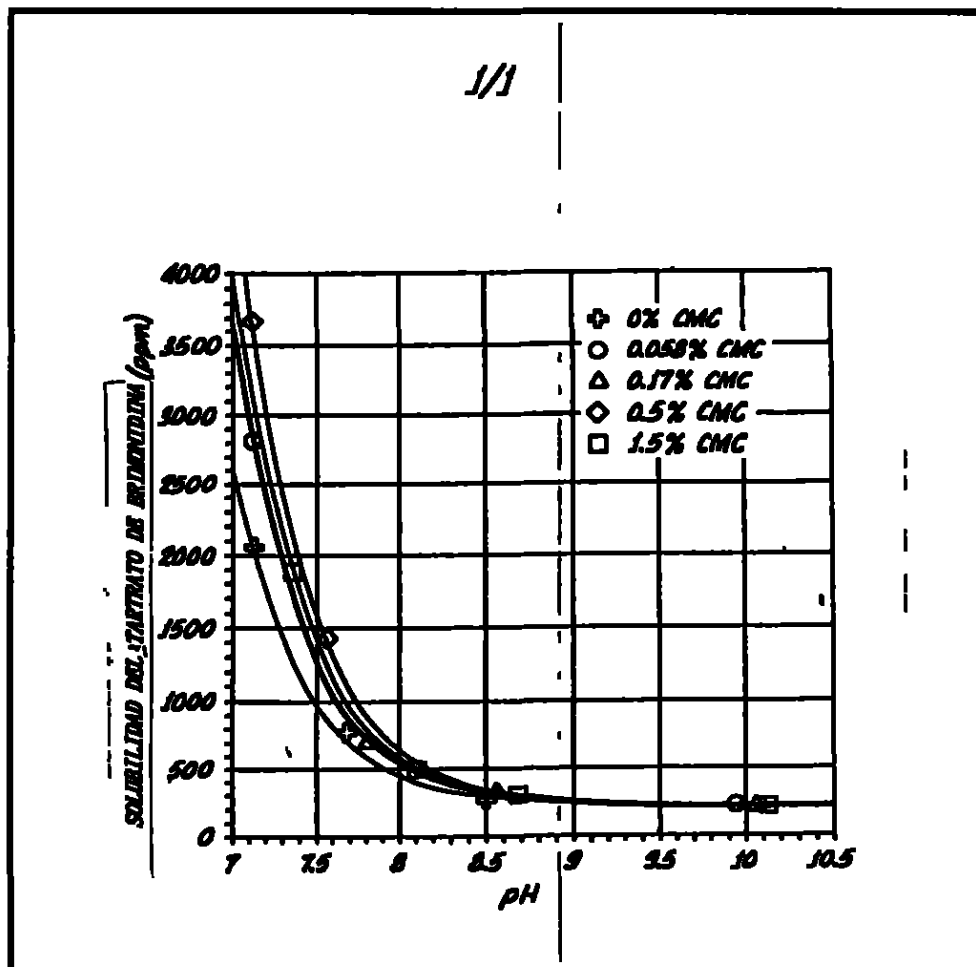
Diciembre 17, 2002

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen descripción, reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA

C C No 38 779 634 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

107 : 00000000-0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

FECHA OFICIAL DE PAGO : 02 04,300
FECHA : DICIEMBRE 17 DE 2002

Radicacion : 02117251 00020000 Folios: 94
Fecha (HEB): 2002-12-30 16:27:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MARC 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FECHA DE CONSIDERACION :

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
UNION ALERCOY ASESORIAS CONSULTING	200000000000	000000000000	000000000000	70000000	17/12/2002	1,100,000.00

FECHA DE CONCEPTO :

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. PAGOS DE LA DILIGENCIA	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	370,000.00
	TOTAL :	370,000.00

CONCEPTOS DE PAGOS Y DE LA DILIGENCIA

RESPONSABLE :

FECHA DE PAGOS Y DE LA DILIGENCIA :

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED

To:

SEP 17 2002

LEGAL/PATENTS

FISHER, Carlos, A.
c/o Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 03 September 2002 (03.09.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 17362PCTAP	
International application No. PCT/US01/21551	International filing date (day/month/year) 09 July 2001 (09.07.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

 ☐ the inventor

 ☐ the agent

 ☐ the common representative

Name and Address

ALLERGAN SALES, INC.
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

 ☐ the name

 ☐ the address

 ☐ the nationality

 ☐ the residence

Name and Address

ALLERGAN, INC.
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.36	Authorized officer Kiwa MPAY <i>KMP</i> Telephone No.: (41-22) 338.63.38
---	--

D-2911

COMPOSITIONS CONTAINING THERAPEUTICALLY ACTIVE
COMPONENTS HAVING ENHANCED SOLUBILITY

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims the benefit of U S
Provisional Application 60/218,206 filed July 14, 2000

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions
containing therapeutically active components having
enhanced solubility More particularly, the invention
relates to compositions which include therapeutically
5 active components (TACs) and components effective to
enhance the solubility of the TACs at therapeutically
effective concentrations

TACs in liquid compositions often benefit from being
soluble in the liquid carriers of such compositions Such
10 solubility promotes uniform and accurate administration
Additionally, the dispensed or administered TACs should be
soluble in the biological system or environment into which
they are administered, for example, for effective or
enhanced in vivo diffusion through cell membranes or lipid
15 bilayers Furthermore, solubilized TACs provide other
benefits, for example, reduced irritation to tissues that
interact with TACs

It is sometimes necessary to include solubilizing
agents in the compositions to solubilize the TACs
20 However, the inclusion of solubilizing agents may reduce
the effectiveness of the preservatives in the
compositions

For example, cyclodextrins are widely known in the
literature to increase the solubility of poorly water

soluble therapeutically active components. However, typical preservatives are rendered relatively ineffective by cyclodextrins at normal concentrations in these compositions.

5 There continues to be a need to provide new compositions containing TACs.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

10 New TAC-containing compositions have been discovered. The present compositions provide for enhanced TAC solubility substantially without detrimentally affecting the effectiveness of the preservative or preservatives being employed. Solubility enhancing components (SECs) have been found which very effectively increase the solubility of the TACs in the present compositions, and
15 preferably in the biological systems or environments in which the components are introduced. Also, preferably, such solubilization allows the provision of more reliable and reproducible dosage forms of the drugs. This solubility enhancement in accordance with the present
20 invention is achieved substantially without degrading preservative effectiveness. In addition, TAC-containing compositions have been discovered which include preservatives which provide substantial advantages, for example, reduced adverse interactions with the TACs and/ r
25 with the patients to whom the compositions are administered, while maintaining preservative effectiveness.

30 The present compositions include oxy-chlor components which are effective in at least assisting in preserving the compositions without detrimentally affecting the TACs and substantially without being detrimentally affected by the SECs. Moreover, the present oxy-chloro components provide preservative action with

reduced or even substantially no harm or irritation to the tissues to which the present compositions are administered.

5 The present SECs preferably are effective in solubilizing the TACs in the environment to which they are introduced, for example, a biological environment. Such solubilization preferably facilitates the advantageous transport of TACs across lipid membranes.

10 Soluble TACs for use in the present compositions include those components, e.g., compounds, mixtures of compounds, mixtures of other materials, useful to provide a therapeutic benefit or effect when administered to a patient, e.g. a human patient. The TACs useful in this invention include, without limitation, antibacterials,
15 antihistamines, decongestants, antiinflammatories, antiparasitics, miotics, anticholinergics, adrenergics, antivirals, local anesthetics, antifungals, amoebicidals, trichomonocidals, analgesics, mydriatics, antiglaucoma drugs, carbonic anhydrase inhibitors, ophthalmic
20 diagnostic agents, ophthalmic agents used as adjuvants in surgery, chelating agents, antineoplastics, antihypertensives, muscle relaxants, diagnostics and the like and mixtures thereof. Specific examples of such TACs are conventional and well known in the art.

25 In one embodiment, the TACs include adrenergic agonists, precursors thereof, metabolites thereof and combinations thereof. Preferably, the TACs include alpha-2-adrenergic agonists, for example, imino-imidazolines, imidazolines, imidazoles, azepines, thiazines, oxazolines,
30 guanidines, catecholamines, biologically compatible salts and esters and mixtures thereof. In one embodiment, the TACs include quinoxaline components. Quinoxaline components include quinoxaline, biologically compatible salts thereof, esters thereof, other derivatives there f

and the like, and mixtures thereof. Preferably, the quinoxaline components, including the quinoxaline derivatives, are alpha-2-adrenergic agonists. Non-limiting examples of quinoxaline derivatives include (2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline, 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline, and biologically compatible salts thereof and esters thereof, preferably the tartrate of 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline, and the like and mixtures thereof. Hereinafter, the tartrate of 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline is referred to as "Brimonidine tartrate."

In a useful embodiment, the SEC is other than cyclodextrin and includes a polyanionic component. As used herein, the term "polyanionic component" refers to a chemical entity, for example, an ionically charged species, such as an ionically charged polymeric material, which includes more than one discrete anionic charge, that is multiple discrete anionic charges. Preferably, the polyanionic component is selected from polymeric materials having multiple anionic charges and mixtures thereof.

Particularly useful polyanionic components are selected from anionic polymers derived from acrylic acid (meaning to include polymers from acrylic acid, acrylates and the like and mixtures thereof), anionic polymers derived from methacrylic acid (meaning to include polymers from methacrylic acid, methacrylates, and the like and mixtures thereof), anionic polymers derived from alginic acid (meaning to include alginic acid, alginates, and the like and mixtures thereof), anionic polymers of amino acids (meaning to include polymers of amino acids, amino acid salts, and the like and mixtures thereof), and the like and mixtures thereof. Very useful polyanionic components are those selected from anionic cellulose

derivatives and mixtures thereof, especially carboxymethylcelluloses.

The polyanionic component preferably is sufficiently anionic to interact with or otherwise affect, in particular increase, the solubility of the TAC. This interaction preferably is sufficient to render the TAC substantially completely soluble at therapeutically effective concentrations. The amount of SEC in the composition preferably is in the range of about 0.1% (w/v) to about 30% (w/v), more preferably about 0.2% (w/v) to about 10% (w/v), and even more preferably about 0.2% (w/v) to about 0.6% (w/v).

The oxy-chloro components included in the present compositions are effective to at least assist in preserving the compositions. Any suitable oxy-chloro component effective to at least assist in preserving the compositions may be employed. Such oxy-chloro components include, without limitation, hypochlorite components, perchlorate components, chlorite components and the like and mixtures thereof.

In one useful embodiment, the oxy-chloro component includes a chlorite component. Preferably, the chlorite component includes stabilized chlorine dioxides, alkali metal chlorites and the like and mixtures thereof. Chlorite components are very effective in the present compositions and provide preservative effectiveness, often at a relatively reduced concentration, with little or no detrimental effect on the tissue to which the composition is administered. In addition, the oxy-chloro components, e.g., the chlorite components, substantially maintain preservative effectiveness in the presence of the SECs, for example, the polyanionic components. Without wishing to limit the invention to any particular theory or mechanism of operation, it is believed that such oxy-

chloro components are substantially free in the presence of the SECs or do not substantially interact the SECs.

5 The oxy-chloro components may be effective in the compositions in the amount of less than about 1% (w/v) or about 0.8% (w/v). In a useful embodiment, the oxy-chloro components may be in the compositions in the range of about 500 ppm (w/v) or less, preferably about 10 ppm(w/v) to about 200 ppm(w/v).

10 In one embodiment, additional preservatives other than the oxy-chloro components are used in the compositions. Any suitable additional preservative component may be employed in accordance with the present invention, provided that it is compatible with the oxy-chloro component, the TAC and the SEC. Preservative
15 components which are well known and/or conventionally used in the pharmaceutical field may be employed. Examples include, without limitation, sorbic acids, benzalkonium chlorides, chlorbutols and alkyl esters of p-hydroxybenzoic acids and the like and mixtures thereof.
20 If additional preservative component is included, it preferably is present in an amount, together with the oxy-chloro component, to effectively preserve the composition.

The compositions include a liquid carrier component, for example, an aqueous liquid carrier component.
25 Preferably, the compositions have pH's of about 7 or greater, more preferably about 7 to about 9.

In one broad aspect of the present invention, compositions are provided which comprise a TAC, a SEC, a chlorite component and an aqueous liquid carrier.
30 Preferably the TAC is Brimonidine tartrate. The SEC is preferably an anionic cellulose derivative, more preferably a carboxymethylcellulose, for example, in an amount in the range of about 0.2% to about 0.6% (w/v).

In another broad aspect of the present invention, compositions are provided which comprise a Brimonidine tartrate, a SEC, a chlorite component and an aqueous liquid carrier component. The Brimonidine tartrate is present in an amount effective to provide a desired effect to a human or an animal after the composition is administered to the human or animal, and the SEC is preferably a carboxymethylcellulose.

In another broad aspect of the present invention, compositions are provided which comprise a TAC and a preservative component in an effective amount to at least aid in preserving the compositions. Preferably, the preservative components include oxy-chloro components, such as compounds, ions, complexes and the like which are biologically acceptable, chemically stable and do not substantially or significantly detrimentally affect the TACs in the compositions or the patients to whom the compositions are administered. Such compositions preferably are substantially free of cyclodextrin.

The present compositions preferably are ophthalmically acceptable, e.g. the compositions do not have deleterious or toxic properties which could harm the eye of the human or animal to whom the compositions are administered.

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.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Fig. 1 is a graph of soluble Brimonidine tartrate verses pH at various carboxymethylcellulose concentrations.

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compositions comprising TACs, SECs and oxy-chloro components are provided. The TACs in the present compositions are made more soluble and may be more effectively utilized as therapeutic agents. Suitable SECs for solubilizing TACs may be used concurrently with oxy-chloro components in the present compositions to increase the solubility of the TACs substantially without detrimentally affecting the preservative effectiveness of the oxy-chloro components. In other words, SECs employed in the present compositions may effectively increase the solubility of TACs without substantially interfering with the functions of other components in the compositions. The SECs employed in the present compositions may be effective in the solubilization of ionized TACs, unionized TACs or both.

Oxy-chloro components are included in the present compositions to assist in preserving the compositions. Particularly, the oxy-chloro components are not substantially detrimentally affected by the SECs present in the compositions. Moreover, the oxy-chloro components in the compositions are effective substantially without causing undue harm or irritation to the tissue to which the present compositions are administered.

The present compositions may, and preferably do, include liquid carrier components. For example, the components often have the characteristics of a liquid, for example, a liquid solution.

The presently useful TACs preferably are chosen to benefit from the presence of the SECs and the oxy-chloro components. In general, the TACs are provided with increased apparent solubility, preferably increased apparent water solubility, by the presence of the SECs.

Preferably, the TACs have increased solubility in the present compositions at pH's greater than 7, as compared to identical TACs, at comparable concentrations in similar compositions, without the SECs. More preferably, the TACs have increased solubility in the present compositions at pH's in the range of about 7 to about 10, as compared to TACs in similar compositions, at comparable concentrations, without the SECs.

Without wishing to be limited by any theory or mechanism of operation, it is believed that solubilized TACs are better able to cross the lipid membranes relative to unsolubilized TACs. It is further believed that the solubilized TACs are physically smaller and are therefore more able to physically permeate or diffuse through the lipid membranes.

In one embodiment, the SECs of this invention are capable of solubilizing the TACs in the environments into which they are introduced at therapeutically effective concentrations. Preferably, the biological environments into which the present compositions are introduced have pH's ranging from about 7 to about 9. For example, a composition comprising a SEC and a TAC may be administered to the cornea of a human eye, which has a pH of about 7, wherein the TAC is substantially solubilized at the administered area. Furthermore, in one embodiment, the TACs solubilized by SECs at the administered area diffuse through biological lipid membranes more readily than TACs which are not solubilized by SECs. The solubilization of

TACs preferably reduces irritation to sensitive tissues in contact or interacting with the TACs.

Examples of the therapeutically active components which may be included in the present compositions include, but are not limited to, antibacterial substances such as beta-lactam antibiotics, such as cefoxitin, n-formamidoylthienamycin and other thienamycin derivatives, tetracyclines, chloramphenicol, neomycin, carbenicillin, colistin, penicillin G, polymyxin B, vancomycin, cefazolin, cephaloridine, chibrorifamycin, gramicidin, bacitracin and sulfonamides; aminoglycoside antibiotics such as gentamycin, kanamycin, amikacin, sisomicin and tobramycin; nalidixic acid and its analogs such as norfloxacin and the antimicrobial combination fluoroalanine/pentizidone, nitrofurazones and analogs thereof; antihistaminics and decongestants such as pyrilamine, chlorpheniramine, tetrahydrazoline, antazoline and analogs thereof; mast-cell inhibitors of histamine release, such as cromolyn; anti-inflammatories such as cortisone, hydrocortisone, hydrocortisone acetate, betamethasone, dexamethasone, dexamethasone sodium phosphate, prednisone, methylprednisolone, medrysone, fluorometholone, prednisolone, prednisolone sodium phosphate, triamcinolone, indainethacin, sulindac, its salts and its corresponding sulfides, and analogs thereof; miotics and anticholinergics such as echothiophate, pilocarpine, physostigmine salicylate, diisopropylfluorophosphate, epinephrine, dipivaloyl epinephrine, neostigmine echothiophate iodide, demecarium bromide, carbamoyl choline chloride, methacholine, bethanechol, and analogs thereof; mydriatics such as atropine, homatropine, scopolamine, hydroxyamphetamine, ephedrine, cocaine, tropicamide, phenylephrine, cyclopentolate, oxyphenonium, eucatropine;

and the like and mixtures thereof.

Other TACs are: antiglaucama drugs, for example, timolol, and especially its maleic salt and R-timolol and a combination of timolol or R-timolol with pilocarpine; other adrenergic agonists and/or antagonists such as epinephrine and an epinephrine complex, or prodrugs such as bitartrate, borate, hydrochloride and dipivefrine derivatives; carbonic anhydrase inhibitors such as acetazolamide, dichlorphenamide, 2-(p-hydroxyphenyl)-thiothiophenesulfonamide, 6-hydroxy-2-benzothiazolesulfonamide, and 6-pivaloyloxy-2-benzothiazolesulfonamide; antiparasitic compounds and/or anti-protozoal compounds such as ivermectin, pyrimethamine, trisulfaprimidine, clindamycin and corticosteroid preparations; compounds having antiviral activity such as acyclovir, 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU), adenosine arabinoside (Ara-A), trifluorothymidine, interferon, and interferon-inducing agents such as poly I:C; antifungal agents such as amphotericin B, nystatin, flucytosine, natamycin and miconazole; anesthetic agents such as etidocaine cocaine, benoxinate, dibucaine hydrochloride, dyclonine hydrochloride, naepaine, phenacaine hydrochloride, piperocaine, proparacaine hydrochloride, tetracaine hydrochloride, hexylcaine, bupivacaine, lidocaine, mepivacaine and prilocaine; ophthalmic diagnostic agents, such as: (a) those used to examine the retina such as sodium fluorescein, (b) those used to examine the conjunctiva, cornea and lacrimal apparatus, such as fluorescein and rose bengal and (c) those used to examine abnormal pupillary responses such as methacholine, cocaine, adrenaline, atropine, hydroxyamphetamine and pilocarpine; ophthalmic agents used as adjuncts in surgery, such as alpha-chymotrypsin and hyaluronidase; chelating agents such as

ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and deferoxamine; immunosuppressants and anti-metabolites such as methotrexate, cyclophosphamide, 6-mercaptopurine and azathioprine and combinations of the compounds mentioned above, such as antibiotics/antiinflammatories combinations such as the combination of neomycin sulfate and dexamethasone sodium phosphate and combinations concomitantly used for treating glaucoma, for example, a combination of timolol maleate and aceclidine; and the like and mixtures thereof.

In a preferred embodiment, the useful TACs include adrenergic agonists. The adrenergic agonists preferably are 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.

More preferably, the useful TACs include alpha-adrenergic agonists. Examples of alpha-adrenergic agonists include, but not limited to, adrafinil, adrenolone, amidephrine, apraclonidine, budralazine, clonidine, cyclopentamine, detomidine, dimetofrine, dipivefrin, ephedrine, epinephrine, fenoxazoline, guanabenz, guanfacine, hydroxyamphetamine, ibopamine, indanazoline, isometheptene, mephentermine, metaraminol, methoxamine, methylhexanamine, metizoline, midodrine, naphazoline, norepinephrine, norfenefrine, octodrine, octopamine, oxymetazoline, phenylephrine, phenylpropanolamine, phenylpropylmethylamine, pholedrine, propylhexedrine, pseudoephedrine, rilmenidine, synephrine, tetrahydrozoline, tiamenidine, tramazoline, tuaminoheptane, tymazoline, tyramine, xylometazoline, and the like and mixtures thereof.

In a still more preferred embodiment, the useful TACs include alpha-2-adrenergic agonists. As used herein, the term "alpha-2 adrenergic 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-imidazolylamino) 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; 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.

5 Particularly useful alpha-2-adrenergic agonists include quinoxaline components. In one embodiment, the quinoxaline components include quinoxaline, derivatives thereof and mixtures thereof. Preferably, the derivatives
10 of quinoxaline include (2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline. More preferably, the derivatives of quinoxaline include 5-halide-6-(2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline. The "halide" of the 5-halide-6-(2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline may be a fluorine, a
15 chlorine, an iodine, or preferably, a bromine, to form 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline. Even more preferably, the derivatives of quinoxaline to be used in accordance with this invention include a tartrate of 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline, or
20 Brimonidine tartrate.

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
25 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 tartrate, are amine-containing and preferably have pKa's of greater than 7, preferably about 7.5 to 9.

30 Analogs of the foregoing compounds that function as alpha-2 adrenergic agonists also are specifically intended to be embraced by the invention.

Preferably, the alpha-2-adrenergic agonists, for example the ones listed above, are effective toward

activating one or more of alpha-2A-adrenergic receptors, alpha-2B-adrenergic receptors and alpha-2D-adrenergic receptors.

5 Other useful TACs include ocular hypotensive agents (Woodward et al U.S. Patent No. 5,688,819), cyclosporins (Ding et al U.S. Patent No. 5,474,979), androgen tears (Sullivan U.S. Patent No. 5,620,921), pyranoquinoline derivatives (Cairns et al U.S. Patent No. 4,474,787), compounds having retinoid-like activities (Chandraratna
10 U.S. Patent No. 5,089,509), ketorolac/pyrrole-1-carboxylic acids (Muchowski et al U.S. Patent No. 4,089,969), ofloxacin/benzoxazine derivatives (Hayakawa et al U.S. Patent No. 4,382,892), memantines (Lipton et al U.S. Patent No. 5,922,773), RAR antagonists (Klein et al U.S.
15 Patent No. 5,952,345), RAR-alpha agonists (Teng et al U.S. Patent No. 5,856,490). Each of the disclosures referred to in the above patents is incorporated in its entirety herein by reference.

In one embodiment, the TACs, for example Brimonidine
20 tartrate, are substantially unionized in the composition. In another embodiment, the TACs are substantially unionized in the environment to which they are administered, for example the cornea of the human eye. Without wishing to be limited by any theory or mechanism
25 of action, it is believed that the unionized forms of the TACs facilitate their permeation across membrane lipid bilayers.

Any suitable SEC, other than cyclodextrin, may be employed in accordance with the present invention. In one
30 embodiment, the SECs include pyrrolidinone components. Examples of pyrrolidinone components are polyvinylpyrrolidinones, derivatives thereof and mixtures thereof. In a preferred embodiment, the SECs include polyanionic components. The useful polyanionic components

include, but are not limited to, those materials which are effective in increasing the apparent solubility, preferably water solubility, of poorly soluble TACs and/or enhance the stability of the TACs and/or reduce unwanted side effects of the TACs. Furthermore, the polyanionic component is preferably ophthalmically acceptable at the concentrations used. Additionally, the polyanionic component preferably includes three (3) or more anionic (or negative) charges. In the event that the polyanionic component is a polymeric material, it is preferred that each of the repeating units of the polymeric material include a discrete anionic charge. Particularly useful anionic components are those which are water soluble, for example, soluble at the concentrations used in the presently useful liquid aqueous media, such as a liquid aqueous medium containing the polyanionic component and chlorite component.

The polyanionic component is preferably sufficiently anionic to interact with the TAC. Such interaction is believed to be desirable to solubilize the TAC and/or to maintain such TAC soluble in the carrier component, for example a liquid medium.

Polyanionic components also include one or more polymeric materials having multiple anionic charges. Examples include:

- metal carboxymethylstarchs
- metal carboxymethylhydroxyethylstarchs
- hydrolyzed polyacrylamides and polyacrylonitriles
- heparin
- homopolymers and copolymers of one or more of:
 - acrylic and methacrylic acids
 - metal acrylates and methacrylates
 - alginic acid

metal alginates
 vinylsulfonic acid
 metal vinylsulfonate
 amino acids, such as aspartic acid, glutamic
 5 acid and the like
 metal salts of amino acids
 p-styrenesulfonic acid
 metal p-styrenesulfonate
 2-methacryloyloxyethylsulfonic acids
 10 metal 2-methacryloyloxethylsulfonates
 3-methacryloyloxy-2-hydroxypropylsulfonic acids
 metal 3-methacryloyloxy-2-
 hydroxypropylsulfonates
 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acids
 15 metal 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonates
 allylsulfonic acid
 metal allylsulfonate and the like.

In one embodiment, the polyanionic components
 include anionic polysaccharides, other than cyclodextrins,
 20 which tend to exist in ionized forms at higher pH's, for
 example, pH's of about 7 or higher. The following are
 some examples of anionic polysaccharides which may be
 employed in accordance with this invention.

Polydextrose is a randomly bonded condensation
 25 polymer of dextrose which is only partially metabolized by
 mammals. The polymer can contain a minor amount of bound
 sorbitol, citric acid, and glucose.

Chondroitin sulfate also known as sodium chondroitin
 sulfate is a mucopolysaccharide found in every part of
 30 human tissue, specifically cartilage, bones, tendons,
 ligaments, and vascular walls. This polysaccharide has
 been extracted and purified from the cartilage of sharks.

Carrageenan is a linear polysaccharide having

repeating galactose units and 3,6 anhydrogalactose units, both of which can be sulfated or nonsulfated, joined by alternating 1-3 and beta 1-4 glycosidic linkages. Carrageenan is a hydrocolloid which is heat extracted from several species of red seaweed and irish moss.

Maltodextrins are water soluble glucose polymers which are formed by the reaction of starch with an acid and/or enzymes in the presence of water.

Other polysaccharides found useful in the present invention are hydrophilic colloidal materials and include the natural gums such as gellan gum, alginate gums, i.e., the ammonium and alkali metal salts of alginic acid and mixtures thereof. In addition, chitosan, which is the common name for deacetylated chitin is useful. Chitin is a natural product comprising poly-(N-acetyl-D-glucosamine). Gellan gum is produced from the fermentation of pseudomonas elodea to yield an extracellular heteropolysaccharide. The alginates and chitosan are available as dry powders from Protan, Inc., Commack, N.Y. Gellan gum is available from the Kelco Division of Merk & Co., Inc., San Diego, Calif.

Generally, the alginates can be any of the water-soluble alginates including the alkali metal alginates, such as sodium, potassium, lithium, rubidium and cesium salts of alginic acid, as well as the ammonium salt, and the soluble alginates of an organic base such as mono-, di-, or tri-ethanolamine alginates, aniline alginates, and the like. Generally, about 0.2% to about 1% by weight and, preferably, about 0.5% to about 3.0% by weight of gellan, alginate or chitosan ionic polysaccharides, based upon the total weight of the composition, are used to obtain the gel compositions of the invention.

A particularly useful class of polyanionic component includes anionic cellulose derivatives. Anionic cellulose

derivatives include metal carboxymethylcelluloses, metal carboxymethylhydroxyethylcelluloses and hydroxypropylmethylcelluloses and derivatives thereof.

5 The present polyanionic components often can exist in the unionized state, for example, in the solid state, in combination with a companion or counter ion, in particular a plurality of discrete cations equal in number to the number of discrete anionic charges so that the unionized polyanionic component is electrically neutral. F r
10 example, the present unionized polyanionic components may be present in the acid form and/or in combination with one or more metals. Since the polyanionic components are preferably ophthalmically acceptable, it is preferred that the metal associated with the unionized polyanionic
15 component be ophthalmically acceptable in the concentrations used. Particularly useful metals include the alkali metals, for example, sodium and potassium, the alkaline earth metals, for example, calcium and magnesium, and mixtures thereof. Sodium is very useful to provide
20 the counter ion in the unionized polyanionic component. Polyanionic components which, in the unionized states, are combined with cations other than H^+ and metal cations can be employed in the present invention.

25 In a preferred embodiment, the polyanionic polymers are cyclized. More preferably, the cyclized anionic polymers include less than ten monomer units. Even more preferably, the cyclized polyanionic polymers include less than six monomer units.

30 The amount of SEC in the present compositions is not of critical importance so long as solubility at the alpha-2-adrenergic agonist component is at least somewhat increased and is present in a biologically acceptable amount. 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 SEC, preferably the polyanionic component, is sufficient to complex at least in a major amount, and more preferably substantially all, of the TAC in the present composition. In one useful embodiment, the amount of polyanionic component in the present composition is in the range of about 0.1% to about 30% (w/v) or more of the composition. Preferably, the amount of polyanionic component is in the range of about 0.2% (w/v) to about 10% (w/v). More preferably, the amount of polyanionic component is in the range of about 0.2% (w/v) to about 0.6% (w/v). Even more preferably, the polyanionic component is carboxymethylcellulose and is present in the composition in the range of about 0.2% (w/v) to about 0.6% (w/v). A particularly useful concentration of carboxymethylcellulose in the present composition is about 0.5%.

In one embodiment, carboxymethylcellulose may help solubilize ionized TACs. In another embodiment, carboxymethylcellulose may help solubilize unionized TACs. In a preferred embodiment, the carboxymethylcellulose help solubilize ionized Brimonidine tartrate. More preferably, the carboxymethylcellulose helps solubilize unionized Brimonidine tartrate.

In one broad embodiment, the preservative components are selected so as to be effective and efficacious as preservatives in the present compositions, that is in the presence of SECs, and preferably have reduced toxicity and more preferably substantially no toxicity when the compositions are administered to a human or animal.

Preservatives 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 effective in aiding to preserve the compositions 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 or components effective in aiding to preserve the compositions in accordance with the present invention preferably include, but are not limited to, those which form complexes with the polyanionic component to a lesser extent than does benzalkonium chloride.

Examples of the components effective in aiding to preserve the compositions, preferably the TACs therein, include, but are not limited to, oxidative preservative components, for example oxy-chloro components, peroxides, persalts, peracids, and the 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 includes 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 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 N. 5,725,887, the disclosure of which is incorporated in its entirety herein by reference.

In a broad embodiment of the invention, additional 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 the like and mixtures thereof, such as the mixture of methyl, ethyl, propyl and butyl esters which is sold under the trade name "Nipastat."

In another broad aspect of the present invention, compositions are provided which comprise a TAC, a preservative component in an effective amount to at least aid in preserving, preferably in an amount effective to preserve, 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 TACs in the compositions or the patients to whom the compositions are administered, and (2) are substantially biologically acceptable and chemically stable. Such compositions in accordance with the present invention comprise a TAC, an oxy-chloro component, and a liquid carrier component, and preferably are substantially free of cyclodextrins.

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 aqueous carrier component. A particularly

useful aqueous liquid carrier component is that derived from saline, for example, a conventional saline solution or a conventional buffered saline solution. The aqueous liquid carrier preferably has a pH in the range of about 5 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 10 mOsmol/kg. In an especially useful embodiment, the osmolality or tonicity of the carrier components substantially correspond to the tonicity of the fluids of the eye, in particular the human eye.

In one embodiment, the carrier components containing 15 the TACs, SECs and preservatives may have viscosities of more than about 0.01 centipoise (cps) at 25°C, preferably more than about 1 cps, even more preferably more than about 10 cps at 25°C. In a preferred embodiment, the composition has a viscosity of about 50 cps at 25°C and 20 comprises a conventional buffer saline solution, a carboxymethylcellulose and a Brimonidine tartrate.

In order to insure that the pH of the aqueous liquid carrier component, and thus the pH of the composition, is maintained within the desired range, the aqueous liquid 25 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 CO₂. It is 30 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 aqueous 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 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 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.

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

EXAMPLE 1

10 Brimonidine tartrate has a pKa of about 7.78. The pH-solubility profile of 0.5% (w/v) Brimonidine tartrate in a formulation, Ophthalmic Solution, was established in the pH range of about 5 to about 8 at 23 °C. Table 1. It will be understood that concentrations of adrenergic agonists other than 0.5% may be used, so long as they have therapeutic activity. Likewise, the temperature may be
15 varied, for example, solubility curves may be performed at 37 °C (98.6 °F). The formulation vehicle was prepared by first dissolving polyvinyl alcohol (PVA) in water. The PVA was added to approximately 1/3 of the required total amount of purified water with constant stirring. The
20 slurry was stirred for 20-30 minutes and then heated to 80-95 °C with constant stirring. The mixture was removed from the heat source within 1 hour after having reached the temperature of 80-90 °C and stirred for an additional 10 minutes to ensure homogeneity (Part I). The other
25 ingredients of the Ophthalmic Solution, except for Brimonidine tartrate, were dissolved in a separate container with an additional 1/3 of the required total amount of purified water (Part II). The PVA mixture (Part I) was then quantitatively transferred to Part II using
30 several rinse volumes of purified water. The solution was adjusted to final volume with purified water without pH adjustment.

Brimonidine tartrate was weighed and transferred to a 10 mL test tube containing 5 mL of the formulation vehicle described above. The pH of each sample was then adjusted to a desired value using dilute sodium hydroxide and/or dilute hydrochloric acid. The samples were placed in a rack on a stir plate and stirred at high speed to achieve uniform mixing for 2 days; a partition was placed between the rack and the stir plate to prevent any heat diffusion from the stir plate to the samples. The temperature of the laboratory was monitored throughout the study and was found to be 23 ± 1 °C.

At the end of two days of stirring, the pH value of each sample was measured, and then approximately 1 mL of each sample was placed in a micro centrifuge tube (polypropylene) and centrifuged at 4,000 rpm for 10 minutes. The supernatant was filtered through a 1 μ m filter unit (Whatman, 13mm, PTFE). The first 3-4 drops of the filtrate were discarded; the rest of the filtrate was received and diluted quantitatively with HPLC mobile phase. The dilute sample was then injected directly into the HPLC column (Dupont Zorbax, 250mm x 4.6mm, 5 μ m) for Brimonidine tartrate assay in order to quantify the amount of Brimonidine tartrate. A control of 10.05% Brimonidine tartrate was prepared in the formulation vehicle at pH 6.3-6.5 and assayed before (untreated) and after (treated) centrifugation and filtration. This was done to evaluate the potential loss of Brimonidine tartrate in these two steps of the sample preparation. To ensure reproducibility, the study was repeated on consecutive days.

Table I. 0.5% Brimonidine tartrate in Ophthalmic Solution.

	<u>Ingredient</u>	<u>Percent (w/v)</u>
	Brimonidine tartrate	0.50
5	Benzalkonium Chloride, NF	0.0050
	Polyvinyl Alcohol, USP	1.4
	Sodium Chloride, USP	0.66
	Sodium Citrate, Dihydrate, USP	0.45
	Hydrochloric Acid, NF or	
10	Sodium Hydroxide, NF for pH adjustment	5-8
	Purified Water, USP	QS

The solubility data for Brimonidine tartrate in the formulation vehicles are presented in Table II. The results show that the solubility of Brimonidine tartrate is highly pH-dependent and spans more than two orders of magnitude over the pH range of 5-8. The solubility decreases sharply as the pH increases. The results for the treated and untreated controls are very close, suggesting that centrifugation and filtration does not cause any significant loss of Brimonidine tartrate. The two solubility profiles obtained on consecutive days agree with each other.

Table II. Solubility of Brimonidine tartrate in the Ophthalmic Solution Over pH Range of 5 to 8.

STUDY 1			STUDY 2		
	<u>Sample</u>	<u>pH^a</u>	<u>Solubility^a</u>	<u>pH^a</u>	<u>Solubility^a</u>
5	1	5.55	≥164.4 ^b	5.50	≥200.6 ^b
	2	5.92	132.6	5.92	160.8
	3	6.14	30.4	6.06	50.1
	4	6.57	7.55	6.90	3.19
	5	7.00	2.69	7.40	1.19
10	6	7.45	1.17	7.77	0.63
	7	7.83	0.62	7.86	0.58
	8	—	—	7.88	0.54
	Control/				
	(untreated)	—	0.486 ^c	—	—
15	Control/				
	(treated)	—	0.484 ^d	—	—

^a Measured after stirring for two-days before sample withdrawal for centrifugation and filtration.

20 ^b Represents theoretical concentration based on sample weight. The sample solution was clear indicating that all of the Brimonidine tartrate had dissolved.

^c Concentration of Brimonidine tartrate in control bef re centrifugation and filtration step.

25 ^d Concentration of Brimonidine tartrate in control after centrifugation and filtration step.

^e %w/v.

EXAMPLE 2

The pH-solubility profiles of Brimonidine tartrate in compositions (solutions) containing SECs and oxy-chl ro components were determined. Particularly, the effects of sodium carboxymethylcellulose (CMC), an SEC, on the solubility of Brimonidine tartrate at various pH conditions were determined. The various concentrations f CMC tested with Brimonidine tartrate were 0%, 0.056%, 0.17%, 0.5%, 1.5% (w/v), Table III.

The samples tested also contained isotonic components, buffer components, and stabilized chlorine dioxide (Purite™), Table III. Sodium carboxymethyl-cellulose, sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, and magnesium chloride hexahydrate were USP grade. Boric acid and sodium borate decahydrate were NF grade.

Table III

	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	
Brimonidine tartrate	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	(w/v)
CMC	0.0%	0.056%	0.17%	0.5%	1.5%	(w/v)
Stabilized chlorine dioxide ^a	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%	(w/v)
Sodium chloride	0.58%	0.58%	0.58%	0.58%	0.58%	(w/v)
Potassium chloride	0.14%	0.14%	0.14%	0.14%	0.14%	(w/v)
Calcium chloride, dihydrate	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	(w/v)
magnesium chloride, hexahydrate	0.006%	0.006%	0.006%	0.006%	0.006%	(w/v)
boric acid	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	(w/v)
sodium tetraborate, decahydrate	0.14%	0.14%	0.14%	0.14%	0.14%	(w/v)

^a Sold under the trademark Purite™ by Allergan, Inc.

Each sample (1 through 5) was subjected to a range of pH's from about 7 to about 10. The vials containing the sample solutions were placed on a laboratory rotator and left for equilibration for fifteen days at room temperature (~21 °C). The sample solutions were filtered using a 25 mm diameter polysulfone cellulose acetate syringe type filter with 0.45µm pore size. The filtered solutions were assayed for Brimonidine.

Conventional HPLC and detection techniques were used to detect and determine the concentrations of soluble Brimonidine tartrate. Table IV. The solubility is plotted against pH for each CMC concentration. The experimental data points were fitted to a modified Henderson-Hasselbalch equation using a nonlinear least squares routine (Deltagraph version 4.0 DeltaPoint, Inc.), Fig. 1. The R² values show the goodness of fit between the experimental values and the theoretical equation to be better than 0.991.

Table IV

<u>Solubility of Brimonidine tartrate (%)</u>					
	<u>0%CMC</u>	<u>0.056%CMC</u>	<u>0.17%CMC</u>	<u>0.5%CMC</u>	<u>1.5%CMC</u>
<u>pH</u>					
5	6.67		0.9302	1.4464	
	6.68	1.4256		1.4200	
	6.93		0.7302		
	7.10			0.3693	
	7.11	0.2064	0.2828		
10	7.35				0.1904
	7.56			0.1451	
	7.68	0.0786			
	7.77		0.0721		
	7.81		0.0735		
15	8.10				0.0498
	8.46			0.0313	
	8.50	0.0286			
	8.55		0.0328		
	8.67				0.0311
20	9.93		0.0234		
	9.94			0.0250	
	10.05		0.0241		
	10.09	0.0218			
	10.11				0.0222

Fig. 1 clearly shows that the solubility of Brimonidine tartrate tends to increase with increasing CMC concentrations. For example, at pH 7.5, the sample with 0% CMC resulted in 1000 ppm of Brimonidine tartrate; 5 0.056% CMC, 1300 ppm; 0.17% CMC, 1300 ppm; and 0.5%, 1600 ppm. At pH 7.5, the sample with 1.5% CMC resulted in about 1400 ppm, which is less than that of a similar solution with CMC at 0.5%. It is unclear at this point what the cause of this observation may be. Nonetheless, 10 Brimonidine tartrate is more soluble in solution with a 1.5% CMC than with no CMC.

CMC is also effective to solubilize Brimonidine tartrate in a biological environment, for example the biological environment of the cornea.

15 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.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A composition comprising:
 - a therapeutically active component in an amount effective to provide a desired therapeutic benefit to a patient to whom the composition is administered;
 - a solubility enhancing component, other than a cyclodextrin, in an amount effective to increase the solubility of the therapeutically active component in the composition relative to the solubility of an identical therapeutically active component in a similar composition without the solubility enhancing component;
 - an oxy-chloro component in an effective amount to at least aid in preserving the composition; and
 - a liquid carrier component.
2. The composition of claim 1 wherein the therapeutically active component is selected from the group consisting of antibacterials, antihistamines, decongestants, antiinflammatories, antiparasitics, miotics, anticholinergics, adrenergics, antivirals, local anesthetics, antifungals, amoebicidals, trichomonocidals, analgesics, mydriatics, antiglaucoma drugs, carbonic anhydrase inhibitors, ophthalmic diagnostic agents, ophthalmic agents used as adjuvants in surgery, chelating agents, antineoplastics, antihypertensives, muscle relaxants, diagnostics, derivatives thereof and mixtures thereof.
3. The composition of claim 1 wherein the therapeutically active component is selected from the group consisting of adrenergic agonists and mixtures thereof.

4. The composition of claim 1 wherein the therapeutically active component is selected from the group consisting of alpha-2-adrenergic agonists and mixtures thereof.

5. The composition of claim 1 wherein the therapeutically active component selected from the group consisting of imino-imidazolines, imidazolines, imidazoles, azepines, thiazines, oxazolines, guanidines, catecholamines, derivatives thereof and mixtures thereof.

6. The composition of claim 1 wherein the therapeutically active component includes a quinoxaline component.

7. The composition of claim 6 wherein the quinoxaline component is selected from the group consisting of quinoxaline, derivatives thereof, and mixtures thereof.

8. The composition of claim 6 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 tartrate of 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline, derivatives thereof and mixtures thereof.

9. The composition of claim 1 wherein the therapeutically active component comprises a tartrate of 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline.

10. The composition of claim 1 wherein the therapeutically active component has increased diffusion

through a lipid membrane relative to an identical therapeutically active component in a similar composition without the solubility enhancing component.

11. The composition of claim 1 wherein the solubility enhancing component is effective to increase the solubility in a biological environment of the therapeutically active component relative to the solubility in a biological environment of an identical therapeutically active component in a similar composition without the solubility enhancing component.

12. The composition of claim 1 wherein the solubility enhancing component comprises a polyanionic component.

13. The composition of claim 12 wherein said polyanionic components is selected from the group consisting of anionic cellulose derivatives, anionic polymers derived from acrylic acid, anionic polymers derived from methacrylic acid, anionic polymers derived from alginic acid, anionic polymers derived from amino acids and mixtures thereof.

14. The composition of claim 1 wherein the solubility enhancing component is selected from the group consisting of anionic cellulose derivatives and mixtures thereof.

15. The composition of claim 1 wherein the solubility enhancing component is selected from the group consisting of carboxymethylcelluloses and mixtures thereof.

16. The composition of claim 1 wherein the solubility enhancing component is present in an amount in a range of about 0.1% (w/v) to about 30% (w/v).

17. The composition of claim 1 wherein the solubility enhancing component is present in an amount in a range of about 0.2% (w/v) to about 10% (w/v).

18. The composition of claim 1 wherein the solubility enhancing component is present in an amount in a range of about 0.2% (w/v) to about 0.6% (w/v).

19. The composition of claim 1 wherein the oxy-chloro component is selected from the group consisting of hypochlorite components, perchlorate components, chlorite components and mixtures thereof.

20. The composition of claim 1 wherein the oxy-chloro component comprises a chlorite component.

21. The composition of claim 1 wherein the oxy-chloro component comprises stabilized chlorine dioxide.

22. The composition of claim 1, wherein the oxy-chloro component is present in an amount of about 500 ppm (w/v) or less.

23. The composition of claim 1 wherein the oxy-chloro component is present in an amount in a range of about 10 ppm (w/v) to about 200 ppm (w/v).

24. The composition of claim 1 which further comprises an additional preservative component other than

the oxy-chloro component in an amount effective to at least aid in preserving the composition.

25. The composition of claim 24, wherein the additional preservative component is selected from the group consisting of sorbic acid, benzalkonium chloride, chlorbutol and alkyl esters of p-hydroxybenzoic acid and mixtures thereof.

26. The composition of claim 1 wherein the liquid carrier is an aqueous liquid carrier component.

27. The composition of claim 1 which is a solution.

28. The composition of claim 1 which has a pH of about 7 or greater.

29. The composition of claim 1 which has a pH in a range of about 7 to about 9.

30. The composition of claim 1 which is ophthalmically acceptable.

31. A composition comprising:

a therapeutically active component selected from the group consisting of alpha-2-adrenergic agonists and mixtures thereof in an amount effective to provide a therapeutic benefit to a patient to whom the composition is administered;

an anionic cellulose derivative in an amount effective to increase the solubility of the therapeutically active component;

a chlorite component in an effective amount to at least aid in preserving the composition; and

an aqueous liquid carrier component.

32. The composition of claim 31 wherein the therapeutically active component comprises a tartrate of 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline.

33. The composition of claim 31 wherein the anionic cellulose derivative comprises carboxymethylcellulose.

34. The composition of claim 31 wherein the anionic cellulose derivative is present in an amount in a range of about 0.2% to about 0.6% (w/v).

35. A composition comprising:

a tartrate of 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline in an amount effective to provide a therapeutic benefit to a patient to whom the composition is administered;

a solubility enhancing component in an amount effective to increase the solubility of the tartrate of 5-bromo-6-(2-imidazolyl-2-ylamino) quinoxaline;

a chlorite component in an effective amount to at least aid in preserving the composition; and

an aqueous liquid carrier component.

36. The composition of claim 35 wherein the solubility enhancing component comprises a carboxymethylcellulose.

37. The composition of claim 35 which is ophthalmically acceptable.

38. A composition comprising:
 a therapeutically active component in an amount effective to provide a desired therapeutic benefit to a patient to whom the composition is administered;
 an oxy-chloro component in an effective amount to at least aid in preserving the composition; and
 a liquid carrier component,
 wherein the composition is substantially free of cyclodextrins.

39. The composition of claim 38 wherein the therapeutically active component is selected from the group consisting of antibacterials, antihistamines, decongestants, antiinflammatories, antiparasitics, miotics, anticholinergics, adrenergics, antivirals, local anesthetics, antifungals, amoebicidals, trichomonocidals, analgesics, mydriatics, antiglaucoma drugs, carbonic anhydrase inhibitors, ophthalmic diagnostic agents, ophthalmic agents used as adjuvants in surgery, chelating agents, antineoplastics, antihypertensives, muscle relaxants, diagnostics, derivatives thereof and mixtures thereof.

40. The composition of claim 38 wherein the therapeutically active component is selected from the group consisting of adrenergic agonists and mixtures thereof.

41. The composition of claim 38 wherein the therapeutically active component is selected from the group consisting of alpha-2-adrenergic agonists and mixtures thereof.

42. The composition of claim 38 wherein the therapeutically active component selected from the group consisting of imino-imidazolines, imidazolines, imidazoles, azepines, thiazines, oxazolines, guanidines, catecholamines, derivatives thereof and mixtures thereof.

43. The composition of claim 38 wherein the therapeutically active component includes a quinoxaline component.

44. The composition of claim 43 wherein the quinoxaline component is selected from the group consisting of quinoxaline, derivatives thereof, and mixtures thereof.

45. The composition of claim 43 wherein the quinoxaline component is selected from the group consisting of quinoxaline, (2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline, 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ylamin) quinoxaline, and tartrate of 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline, derivatives thereof and mixtures thereof.

46. The composition of claim 38 wherein the therapeutically active component comprises a tartrate of 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ylamino) quinoxaline.

47. The composition of claim 38, which further includes a solubility enhancing component, other than a cyclodextrin, in an amount effective to increase the solubility of the therapeutically active component in the composition relative to the solubility of an identical therapeutically active component in a similar composition without the solubility enhancing component.

48. The composition of claim 47 wherein the solubility enhancing component comprises a polyanionic component.

49. The composition of claim 38 wherein the oxy-chloro component is selected from the group consisting of hypochlorite components, perchlorate components, chlorite components and mixtures thereof.

50. The composition of claim 38 wherein the oxy-chloro component comprises a chlorite component.

51. The composition of claim 38 wherein the oxy-chloro component comprises stabilized chlorine dioxide.

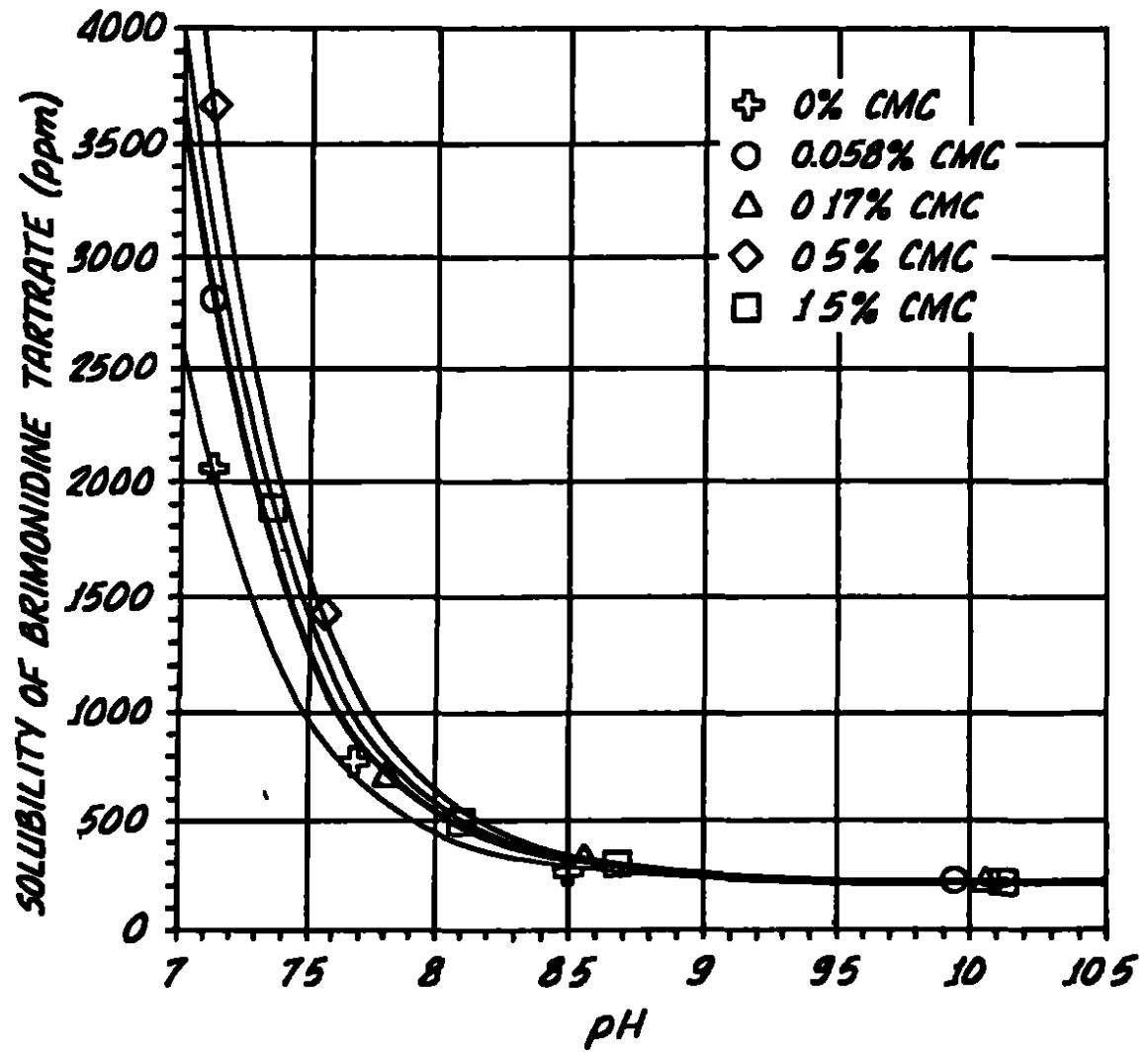
52. The composition of claim 38 which is ophthalmically acceptable.

COMPOSITIONS CONTAINING THERAPEUTICALLY ACTIVE
COMPONENTS HAVING ENHANCED SOLUBILITY

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Compositions which include therapeutically active components, solubility enhancing components other than cyclodextrins, and oxy-chloro components, wherein the oxy-chloro components are substantially effective as
5 preservatives. In one embodiment, the oxy-chloro components are useful for preserving the therapeutically active components. In one embodiment, the oxy-chloro components include chlorite components. In a useful
10 embodiment, the solubility enhancing components include carboxymethylcellulose.

1/1



D-2911

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS
TERAPÉUTICAMENTE CON SOLUBILIDAD MEJORADA

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U S 60 /218,206 radicada el 14 de julio de 2000

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que contienen componentes activos terapéuticamente con solubilidad mejorada. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones las cuales incluyen componentes activos terapéuticamente (TACs) y componentes efectivos para mejorar la solubilidad de los TACs en concentraciones efectivos terapéuticamente.

Los TACs en composiciones líquidas a menudo se benefician de ser solubles en los vehículos líquidos de tales composiciones. Tal solubilidad promueve una administración uniforme y exacta.

Adicionalmente, los TACs dispensados o administrados deben ser solubles en el sistema biológico o medio en el cual ellos son administrados, por ejemplo, para hacer efectiva o mejorar *in vivo* la difusión a través de las membranas celulares, o bicapas lipídicas. Además los TACs solubilizados proporcionan otros beneficios, por ejemplo, reducen la irritación de los tejidos que interactúan con los TACs.

Algunas veces es necesario incluir agentes solubilizantes en las composiciones para solubilizar los TACs. Sin embargo, la inclusión de agentes solubilizantes puede reducir la efectividad de los preservativos en las composiciones.

Por ejemplo, las ciclodextrinas se conocen ampliamente en la literatura por incrementar la solubilidad de componentes activos terapéuticamente poco solubles en agua. Sin embargo, los preservativos típicos se vuelven relativamente ineficientes por las ciclodextrinas a las concentraciones normales en estas composiciones.

Continua siendo una necesidad proporcionar nuevas composiciones que contengan los TACs.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Se han descubierto nuevas composiciones contenedoras para los TACs. Las presentes composiciones tienen en cuenta una mejora sustancial en la solubilidad de los TAC sin afectar perjudicialmente la efectividad del preservativo o preservativos empleados. Se han encontrado componentes que mejoran la solubilidad (SECs), los cuales son muy efectivos mejorando la solubilidad de los TACs en las presentes composiciones y preferiblemente en los sistemas biológicos o medios en los cuales los componentes son introducidos. También, preferiblemente, tal solubilización permite la provisión de formas de dosificación de las drogas, mas fiables y reproducibles. Esta solubilidad mejorada de acuerdo con la presente invención se logra sustancialmente sin degradar la efectividad del preservativo. Adicionalmente se han descubierto composiciones contenedoras para los TAC las cuales incluyen preservativos que proporcionan ventajas sustanciales, por ejemplo, reduciendo las interacciones adversas con los TAC y/o con los pacientes a quienes se les han administrado las composiciones mientras se mantiene la efectividad del preservativo.

Las presentes composiciones incluyen componentes oxi-cloro, los cuales son efectivos ayudando por lo menos a preservar las composiciones sin afectar perjudicialmente los TACs y sustancialmente sin ser afectados perjudicialmente por los SECs. Es mas los presentes componentes oxi-cloro proporcionan una acción preservativa con daño reducido o incluso sustancialmente sin daño o irritación de los tejidos a los cuales se administra la presente composición.

Los presentes SECs, preferiblemente son efectivos en la solubilización de los TACs en el medio en el cual se introducen, por ejemplo, un medio biológico. Tal solubilización preferiblemente facilita el transporte ventajoso de los TACs a través de las membranas lipídicas.

Los TACs solubles para uso en las presentes composiciones incluyen aquellos componentes e.g., compuestos, mezclas de compuestos, mezclas de otros materiales útiles para proporcionar un beneficio terapéutico o efecto cuando son administrados a un paciente, e.g., a un paciente humano. Los TACs útiles en esta invención incluyen, sin limitación, antibacterianos, antihistamínicos, descongestionantes, anti-inflamatorios, antiparasitarios, mióticos, anticolinérgicos, adrenérgicos, antivirales, anestésicos locales, antihongos, amebicidas, tricomonidas, analgésicos, midriáticos, drogas antiglaucoma, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes para diagnóstico oftálmico, agentes oftálmicos usados como adyuvantes en cirugía, agentes quelatantes, antineoplásicos, antihipertensivos, relajantes musculares, en diagnósticos y similares y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos de tales TACs son convencionales y bien conocidos en el arte.

En una formulación, los TACs incluyen agonistas adrenérgicos, precursores de los mismos, metabolitos de los mismos y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, los TACs incluyen agonistas 2-adrenérgicos por ejemplo, imino-imidazolininas, imidazolininas, imidazoles azepinas, tiazinas, oxazolininas, guanidinas, catecolaminas, sales biológicamente compatibles, y ésteres, y mezclas de los mismos. En una formulación, los TACs incluyen componentes de la quinoxalina. Los componentes de la quinoxalina incluyen la quinoxalina, sales biológicamente compatibles de la misma, ésteres de la misma, otros derivados de la misma y similares y mezclas de los mismos. Preferiblemente los componentes de la quinoxalina, incluyendo los derivados de la quinoxalina, son agonistas alfa-2-adrenérgicos. No limitados a ellos los siguientes son ejemplos de derivados de la quinoxalina: (2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina, 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina y sales biológicamente compatibles de los mismos, ésteres de los mismos, preferiblemente el tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina, y similares, y mezclas de los mismos. Mas adelante el tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina es nombrado como "Tartrato de Brimonidina".

En una formulación útil, el SEC es diferente de la ciclodextrina e incluye un componente polianiónico. Como se usa aquí, el término "componente polianiónico" se refiere a una entidad química, por ejemplo, especies cargadas aniónicamente, tales como un material polimérico cargado aniónicamente, el cual incluye mas que una carga aniónica discreta, múltiples cargas aniónicas discretas. Preferiblemente el componente polianiónico se selecciona de materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas y mezclas de los mismos.

Particularmente los componentes polianiónicos útiles se seleccionan de polímeros aniónicos derivados del ácido acrílico (significa que incluye polímeros del ácido acrílico, acrilatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos derivados del ácido metacrílico (significa que incluye polímeros del ácido metacrílico, metacrilatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos derivados del ácido algínico (significa que incluye ácido algínico, alginatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos de aminoácidos (significa que incluye polímeros de aminoácidos, sales de aminoácidos, y similares, y mezclas de los mismos), y similares y mezclas de los mismos. Componentes polianiónicos muy útiles son aquellos seleccionados de derivados aniónicos de la celulosa y mezclas de los mismos, especialmente carboximetilcelulosas.

Preferiblemente el componente polianiónico es suficientemente aniónico para interactuar, o bien afectar, en particular incrementar la solubilidad de los TAC. Preferiblemente esta interacción es suficiente para dar al TAC sustancialmente una solubilidad completa a las concentraciones efectivas terapéuticamente. La cantidad de SEC en la composición está preferiblemente en el intervalo entre cerca de 0.1% (p/v) a cerca de 30% (p/v), mas preferiblemente cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 10% (p/v), y aun mas preferiblemente cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 0.6% (p/v).

Los componentes oxi-cloro incluidos en las presentes composiciones son efectivos al menos para ayudar en la preservación de las composiciones. Se pueden emplear algunos componentes oxi-cloro convenientes y efectivos al menos para ayudar en la preservación de las composiciones. Tales componentes oxi-cloro incluyen, sin

limitación, componentes de hipoclorito, componentes de perclorato, componentes de clorito, y similares, y mezclas de los mismos.

En una formulación útil el componente oxi-cloro incluye un componente de un clorito. Preferiblemente, el componente clorito incluye dióxidos de cloro estabilizados, cloritos de metales alcalinos y similares y mezclas de los mismos. Los componentes de clorito son muy efectivos en las presentes composiciones y proporcionan efectividad en la preservación, a menudo en concentraciones relativamente reducidas, con pequeño o ningún efecto perjudicial sobre los tejidos en los cuales la composición se administra. Adicionalmente los componentes oxi-cloro e.g., los componentes de clorito, mantienen sustancialmente la efectividad preservativa en presencia de los SECs, por ejemplo, los componentes polianiónicos. Sin desear limitar la invención a alguna teoría particular o mecanismo de operación, se creó que tales componentes oxi-cloro están sustancialmente libres en la presencia de los SECs o no interactúan sustancialmente con los SECs.

Los componentes oxi-cloro pueden ser efectivos en la composición en cantidades menores que cerca del 1% (p/v) o cerca de 0.8% (p/v). En una formulación útil, los componentes oxi-cloro pueden estar en las composiciones en el intervalo de cerca de 500 ppm (p/v) o menos, preferiblemente cerca de 10 ppm (p/v) o cerca de 200 ppm (p/v).

En una formulación, se usan preservativos adicionales diferentes de los componentes oxi-cloro en las composiciones. Algunos componentes preservativos adecuados adicionales se pueden usar de acuerdo con la presente invención siempre y cuando sean compatibles con el componente oxi-cloro, el TAC y el SEC. Se pueden emplear componentes preservativos que sean bien conocidos y/o convencionalmente usados en el campo farmacéutico. Ejemplos incluidos, sin limitación, son el ácido sórbico, cloruros de benzalconio, clorbutoles y ésteres alquílicos del ácido p-hidróxi-benzóico, y similares y mezclas de los mismos. Si se incluye un componente preservativo adicional éste preferiblemente está presente en una cantidad, junto con el componente oxi-cloro, para preservar efectivamente la composición.

Las composiciones Incluyen un componente líquido como vehículo, por ejemplo, un componente líquido acuoso como vehículo. Preferiblemente las composiciones tienen un pH cerca de 7 o mayor, mas preferiblemente alrededor de 7 o hasta alrededor de 9.

En un amplio aspecto de la presente invención, las composiciones son tales que contienen un TAC, un SEC, un componente de clorito y un vehículo líquido acuoso. Preferiblemente el TAC es Tartrato de Brimonidina. El SEC es preferiblemente un derivado aniónico de la celulosa, mas preferiblemente una carboximetilcelulosa, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de cerca de 0.2% a cerca de 0.6% (p/v).

En otro aspecto amplio de la presente invención, las composiciones son tales que contienen un Tartrato de Brimonidina, un SEC, un componente de clorito y un componente líquido como vehículo. El Tartrato de Bromidina está presente en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto deseado en un humano o en un animal después de que la composición sea administrada al humano o al animal, y el SEC es preferiblemente una carboximetilcelulosa.

En otro aspecto amplio de la presente invención, las composiciones son tales que contienen un TAC y un componente preservativo en una cantidad efectiva que al menos ayude en la preservación de las composiciones. Preferiblemente los componentes preservativos incluyen , componentes oxi-cloro, tales como compuestos, iones, complejos, y similares los cuales son biológicamente aceptables , químicamente estables y no afectan perjudicialmente sustancial o significativamente los TAC en la composición o los pacientes a quienes se les administra la composición. Tales composiciones, preferiblemente son sustancialmente libres de ciclodextrinas.

Las composiciones presentes, preferiblemente son oftalmológicamente aceptables, e.g., las composiciones no tienen propiedades deletéreas o tóxicas que pudieran dañar los ojos de los humanos o los animales a quienes se les administren las composiciones.

Cualquier característica o combinaciones de características de los descritos aquí están incluidos en el alcance de la presente invención, con tal que las características incluidas en cualquiera de tales combinaciones no sean inconsistentes como estará claro

del contexto, de ésta especificación, y el conocimiento de una de las habilidades ordinarias en el arte.

Ventajas adicionales y aspectos de la presente invención están claros en la siguiente descripción detallada y en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN BREVE DEL DIBUJO

La figura 1 es una gráfica de solubilidad del Tartrato de Brimonidina vs. pH a diferentes concentraciones de carboximetilcelulosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se proporcionan composiciones que comprenden TACs, SECs, y componentes oxi-cloro. Los TACs en las presentes composiciones se hacen mas solubles y pueden ser mas efectivamente utilizados como agentes terapéuticos. En las presentes composiciones se utilizan SECs adecuados para solubilizar los TACs, concurrentemente con componentes oxi-cloro, sin afectar perjudicialmente la efectividad preservativa de los componentes oxi-cloro. En otras palabras, los SECs empleados en las presentes composiciones pueden incrementar efectivamente la solubilidad de los TACs sin interferir sustancialmente con las funciones de los otros componentes de las composiciones. Los SECs empleados en las presentes composiciones pueden ser efectivos en la solubilización de los TACs ionizados, no ionizados o de ambos.

Los componentes oxi-cloro se incluyen en las presentes composiciones para ayudar en la preservación de las composiciones. Particularmente, los componentes oxi-cloro no son sustancialmente afectados perjudicialmente por los SECs presentes en las composiciones, es más , los componentes oxi-cloro en las composiciones son efectivos sustancialmente sin causar daño indebido o irritación del tejido al cual se administran las presentes composiciones.

Las presentes composiciones pueden, y preferiblemente se hace, incluir componentes líquidos como vehículos. Por ejemplo, los componentes tienen a menudo las características de un líquido, por ejemplo una solución líquida.

Los TACs actualmente útiles se escogen preferiblemente para beneficiarse de la presencia de los SECs y de los componentes oxi-cloro. En general, los TACs se proporcionan con solubilidad claramente incrementada, preferiblemente solubilidad claramente incrementada en agua, por la presencia de los SECs.

En las presentes composiciones los TACs, preferiblemente, tienen la solubilidad incrementada a pH's mayores que 7, comparada con TACs idénticos a concentraciones comparables, en composiciones similares, sin SECs. En las presentes composiciones los TACs tienen la solubilidad aumentada, mas preferiblemente, a pH's en el intervalo entre cerca de 7 a cerca de 10, comparada con TACs en composiciones similares, a concentraciones comparables, sin SECs.

Sin el deseo de limitar por alguna teoría o mecanismo de operación, se creó que los TACs solubilizados son más capaces de atravesar las membranas lipídicas que los TACs insolubilizados. Se creó además que los TACs solubilizados son físicamente mas pequeños y por lo tanto mas capaces de permear físicamente o difundir a través de membranas lipídicas.

En una formulación, Los SECs de esta invención son capaces de solubilizar los TACs presentes en los medios en los cuales sean puestos a concentraciones terapéuticamente efectivas. Preferiblemente, los medios biológicos en los que se ponen las presentes composiciones tienen pH's en el intervalo entre cerca de 7 a cerca de 9. Por ejemplo, una composición que comprende un SEC y un TAC puede administrarse a la córnea del ojo humano, la cual tiene un pH cerca de 7, en el que el TAC está sustancialmente solubilizado en el área de administración. Además, en una formulación, los TACs solubilizados por SECs en el área de administración, se difunden a través de la membranas lipídicas biológicas mas rápidamente que los TACs que no están solubilizados por SECs. La solubilización de los TACs, preferiblemente, reduce la irritación de los tejidos sensibles que estén en contacto o interactuando con los TACs.

Ejemplos de componentes terapéuticamente activos que se pueden incluir en las presentes composiciones son, pero no limitados a ellos, sustancias antibacterianas tal como antibióticos beta-lactama, tal como cefoxitina, n-formamidoiltienamicina y otros derivados de la tienamicina, tetraciclina, cloranfenicol, neomicina, carbenicilina, colistina, penicilina G, polimixina B, vancomicina, cefazolina, cefaloridina, quibrorifamicina, gramlicidina, bacitracina y sulfonamidas; antibióticos aminoglicósidos tales como gentamicina, kanamicina, amikacina, sisomicina y tobramicina; ácido nalidíxico y sus análogos tal como norfloxacin y la combinación antimicrobiana fluoroalanina/pentizidona, nitrofurazonas y análogos de las mismas; antihistamínicos y descongestionantes tales como pirilamina, clorfeniramina, tetrahidrozolina, antazolina y análogos de la mismas; inhibidores de células mástil de descarga de histaminas, tales como cromolina; anti-inflamatorios tales como cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, prednisona, metilprednisolona, medrisona, fluorometolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, triamcinolona, indainetacina, sulindac, sus sales y sus correspondiente sulfuros, y análogos de los mismos; mióticos y anticolinérgicos tales como ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, diisopropilfluorofosfato, epinefrina, dipivaloilpinefrina, yoduro de ecotiofato de neostigmina, bromuro de demecarina, cloruro de carbamoil colina, metacolina, betanecol, y análogos de los mismos; midriáticos tales como atropina, homatropina, escopolamina, hidroxianfetamina, efedrina, cocaína, tropicamida, fenilefrina, ciclopentolato, oxifenonio, eucotropina; y similares y mezclas de los mismos.

Otros TACs son: Drogas antiglaucoma, por ejemplo, timolol y especialmente su sal maléica y R-timolol y una mezcla de timolol, R-timolol con pilocarpina; otros agonistas adrenérgicos y/o antagonistas tales como epinefrina y un complejo de epinefrina, o prodrogas tales como bitartrato, borato, clorhidrato, y derivados de la dipivefrina; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, diclorfenamida, 2-(p-hidroxifenil)-tiotiofenosulfonamida, 6-hidroxi-2-benzotiazolsulfonamida, y 6-pivaloiloxi-2-benzotiazolsulfonamida; compuestos antiparasitarios y/o antiprotozoicos tales como ivermectina, pirimetamina, trisulfapirimidina, clindamicina y preparaciones corticosteroides; compuestos con actividad antiviral tales como aciclovir, 5-yodo-2'-deoxiuridina (IDU), adenosina arabinosido (Ara-A), trifluorotimidina, interferon, y agentes

inductores de interferon tales como poli :C, agentes anti-micóticos tales como anfotericina B, nistatina, flucitosina, natamicina y miconazol; agentes anestésicos tales como etidocaina, cocaina, benoxinato, clorhidrato de dibucaina, clorhidrato de diclonina, naepaina, clorhidrato de fenacaina, piperocaina, clorhidrato de proparacaina, clorhidrato de tetracaina, hexilcaina, bupivacaina, lidocaina, mepivacaina y prilocaina; agentes de diagnóstico oftálmico, tales como: (a) aquellos usados para examinar la retina tal como fluoresceína de sodio, (b) aquellos usados para examinar la conjuntiva, córnea y aparato lacrimal, tales como fluoresceína y rosa de bengala y (C) aquellos usados para examinar la respuesta anormal de la pupila, tales como metacolina, cocaina, adrenalina, atropina, hidroxianfetamina y pilocarpina; agentes oftalmológicos utilizados como adyuvantes en cirugía, tales como alfa-quimotripsina y hialuronidasa; agentes quelatantes tales como ácido etilendiaminoteracético (EDTA) y deferoxamina; inmunosupresores y antimetabolitos tales como metotrexato, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina y azatioprina y combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente, tales como combinaciones de antibióticos/antiinflamatorios, tal como la combinación de sulfato de neomicina y fosfato sódico de dexametasona y combinaciones concomitantemente usadas para el tratamiento de glaucoma, por ejemplo, una combinación de maleato de timolol y aceclidina; y similares, y mezclas de los mismos.

En una formulación preferida, los TACs útiles incluyen agonistas adrenérgicos. Los agonistas adrenérgicos, preferiblemente son moléculas que contienen aminas. También, los agonistas adrenérgicos preferiblemente son moléculas que contienen aminas con pKa's superiores a 7, preferiblemente cerca de 7 o cerca de 9.

Más preferiblemente, los TACs útiles incluyen agonistas alfa-adrenérgicos. Ejemplos de agonistas alfa-adrenérgicos incluyen, pero no limitados a ellos; adrafinil, adrenolona, amidafrina, apraclonidina, budralazina, clonidina, ciclopentamina, detomidina, dimetrofina, dipivefrina, efedrina, epinefrina, fenoxazolina, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, ibopamina, indanazolina, isometepteno, mefentermina, metaraminol, metoxamina, metilhexanamina, metizolona, midodrina, nafazolina, norepinefrina, norfenefrina, octodrina, octopamina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenilpropilmetilamina, foledrina, propilhexedrina, pseudoefedrina, rilmenidina, sinefrina,

tetrahidrozolina, tiamenidina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, tyramina, xilometazolina, y similares y mezclas de los mismos.

En una formulación todavía mas preferida , Los TACs útiles incluyen agonistas alfa-2-adrenérgicos. El término "agonista alfa-2-adrenérgico", como se usa aquí, incluye: entidades químicas tales como compuestos, iones, complejos y similares, tales que producen una respuesta neta simpatolítica que resulta en un acomodamiento incrementado, por ejemplo, uniendo los receptores alfa-2-presinápticos sobre las terminales nerviosas simpáticas postgangliónicas, o, por ejemplo, a los receptores alfa-2-postsinápticos sobre las células del músculo liso. Una respuesta simpatolítica se caracteriza por la inhibición, disminución, o prevención de los efectos de impulsos llevados por el sistema nervioso simpático. Los agonistas alfa-2-adrenérgicos de la invención se unen a los receptores alfa-2-adrenérgicos presinápticamente, causando retroalimentación negativa para disminuir la descarga de norepinefrina neuronal. Adicionalmente, ellos también trabajan sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos postsinápticamente, inhibiendo los receptores beta-adrenérgicos estimulando la formación de AMP cíclico, lo que contribuye a la relajación del músculo ciliar, en adición a los efectos de receptores alfa-2-adrenérgicos postsinápticos sobre otras vías intracelulares. La actividad sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos bien sea pre o postsináptica produce una disminución en la influencia adrenérgica. La disminución de la influencia adrenérgica produce un aumento en la contracción resultante de las inervaciones colinérgicas. Los agonistas alfa-2-adrenérgicos también incluyen compuestos que tienen actividad neuroprotectora. Por ejemplo, la 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalinas es un agonista alfa-2-adrenérgico que tiene una actividad neuroprotectora a través de un mecanismo desconocido.

Sin limitar la invención a los grupos específicos y compuestos de la lista, la siguiente es una lista de agonistas adrenérgicos útiles en esta invención: iminoimidazolininas, incluyendo clonidina, apraclonidina; imidazolininas, incluyendo nafazolina, xilmetazolina, tetrahidrozolina, y tramazolina; imidazoles incluyendo detomidina, medetomidina, y dexmedetomidina ; azepinas incluyendo B-HT 920 (6-alil-2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazol[4,5-d]-azepina y B-HT 933; tiazinas, incluyendo xilazina;

oxazolinas, incluyendo rilmenidina ; guanidinas, incluyendo guanabenz y guanfacina; catecolaminas y similares.

Los agonistas alfa-2-adrenérgicos, particularmente útiles, incluyen componentes de la quinoxalina. En una formulación los componentes de la quinoxalina incluyen : quinoxalina, derivados de la misma y mezclas de la misma. Preferiblemente, los derivados de la quinoxalina incluyen (2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina, Mas preferiblemente los derivados de la quinoxalina incluyen 5-haluro-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina. El haluro de 5-haluro-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina puede ser un fluoruro, un cloruro, un yoduro, o preferiblemente, un bromuro para formar 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina . Aun mas preferiblemente , los derivados de la quinoxalina a ser utilizados de acuerdo con esta invención incluye un tartrato de 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ilamino) quinoxalina , o Tartrato de Brimonidina.

Otros derivados de la quinoxalina útiles son bien conocidos. Por ejemplo, los derivados útiles de la quinoxalina incluyen los divulgados por Burke et al patente de U. S. 5,703, 077. También ver Danielwicz et al 3, 890, 319. Cada uno de los divulgados por Burke et al, Danielwicz et al, están aquí dentro incorporados en su totalidad en las referencias.

La quinoxalina y derivados de la misma, por ejemplo Tartrato de Brimonidina, contienen amina y preferentemente tienen pka's mayores que 7, preferiblemente cerca de 7.5 a 9.

Análogos de los compuestos anteriores que funcionan como agonistas alfa-2-adrenérgicos también se entienden específicamente cubiertos por la invención.

Preferiblemente, los agonistas alfa-2-adrenérgicos, por ejemplo los enlistados anteriormente, son eficaces para activar uno o más de los receptores alfa-2A-adrenérgicos, receptores alfa-2B-adrenérgico y receptores alfa-2D-adrenérgicos.

Otros TACs útiles incluyen los agentes hipotensivos oculares (Woodward et al U.S. Patent No 5,688,819), ciclosporinas (Ding et al U.S. Patent No 5,474,979),

lágrimas andrógenas (Sullivan U.S. Patent No 5,620,921), derivados de la piranoquinolinona (Calms et al U.S. Patent No 4,474,787), compuestos que tienen actividades retinoides (Chandraratna U.S. Patent No 5,089,509), ácidos Ketorolac/pirrol-1-carboxílico (Muchowski et al U.S. Patent No 4,089,969), derivados de ofloxacinas / benzoxazinas (Hayakawa et al U.S. No 4,382,892), memantinas (Lipton et al U.S. Patent No 5,922,773), antagonistas RAR (Klein et al U.S. Patent No 5,952,345), agonistas RAR-alfa (Teng et al U.S. Patent No 5,856,490). Cada una de las divulgadas referidas en las patentes anteriores están aquí incorporadas en su totalidad en las referencias.

En una formulación los TACs, por ejemplo Tartrato de Brimonidina, están sustancialmente no ionizados en la composición. En otras formulaciones los TACs están sustancialmente no ionizados en el medio al cual son suministrados, por ejemplo la córnea del ojo humano.

Sin deseo de limitar por alguna teoría o mecanismo de acción, se cree que las formas no ionizadas de los TACs facilitan su permeación a través de membranas bicapas lipídicas.

Algunos SECs adecuados, diferentes de la ciclodextrina, se pueden emplear de acuerdo con la presente invención. En una formulación los SECs incluyen componentes de la pirrolinidona. Ejemplos de componentes de la pirrolinidona son la polivinil-pirrolinidonas, derivados de la misma y mezclas de los mismos. En una formulación preferida, los SECs incluyen componentes polianiónicos. Los componentes polianiónicos útiles incluyen, pero no limitado a ellos, aquellos materiales que son efectivos para incrementar claramente la solubilidad, preferiblemente la solubilidad en agua, de TACs pobremente solubles y/o mejorar la estabilidad de los TACs y/o reducir los efectos secundarios indeseados de los TACs. Además, el componente polianiónico es preferiblemente oftálmicamente aceptable a las concentraciones usadas. Adicionalmente, el componente polianiónico incluye, preferiblemente, tres (3) o más cargas aniónicas (cargas negativas). En el evento que el componente polianiónico sea un material polimérico, se prefiere que cada una de las unidades repetidas del material polimérico, incluya una carga aniónica discreta. Los componentes aniónicos particularmente útiles son aquellos que son solubles en agua, por ejemplo, solubles a las concentraciones usadas

en la actualidad en medios líquidos acuosos, tales como un medio líquido acuoso que contenga el componente polianiónico y el componente de clorito.

El componente polianiónico preferiblemente es suficientemente aniónico para interactuar con el TAC. Tal interacción se cree es deseable para solubilizar el TAC y/o mantener el TAC soluble en el componente vehículo, por ejemplo un medio líquido.

Los componentes polianiónicos también incluyen uno o mas materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas. Como ejemplos están:

Metal carboximetilalmidones

Metal carboximetilhidroxietilalmidones

Poliacrilamidas hidrolizadas y poliacrilonitrilos

Heparina

Homopolímeros y copolímeros de uno o mas de :

Acidos acrílicos y metacrílicos

Acrilatos y metacrilatos de metal

Acido alginico

Alginatos de metal

Acido vinilsulfónico

Vinilsulfonatos de metal

Aminoácidos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y similares

Sales de aminoácidos con metal

Acido p-estimosulfónico

p-Estirenosulfonatos de metal

Acidos 2-metacriloloxietilsulfónicos

2-metacriloloxietilsulfonatos de metal

Acidos 3-metacriloloxi-2-hidroxipropilsulfónicos

3-metacriloloxi-2-hidroxipropilsulfonatos de metal

Acidos 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónicos

2-acrilamido-2-metilpropanosulfonatos de metal

Acido alilsulfónico

Alilsulfonato de metal y similares

En una formulación, los componentes polianiónicos incluyen polisacáridos aniónicos diferentes de las ciclodextrinas, los cuales tienden a estar en las formas ionizadas a pH's altos, por ejemplo a pH's de cerca de 7 o mayores. Los siguientes son algunos ejemplos de polisacáridos aniónicos que pueden ser empleados de acuerdo con esta invención.

La polidextrosa es un polímero de condensación de dextrosas unidas al azar, el cual es sólo parcialmente metabolizado por los mamíferos. El polímero puede contener cantidades menores de sorbitol, ácido cítrico y glucosa unidos.

El sulfato de condroitina, también conocido como condroitina sodio sulfato es un mucopolisacárido que se encuentra en cada parte de los tejidos humanos, específicamente en cartílagos, huesos, tendones, ligamentos, y paredes vasculares. Este polisacárido se extrae y purifica a partir de cartílago de tiburones.

La carragenina es un polisacárido lineal que tiene unidades repetidas de galactosa y 3,6-anhidrogalaactosa las cuales pueden estar sulfatadas o no, y están unidas entre sí por enlaces glicosídicos beta 1-3 y beta 1-4 alternados. La carragenina es un hidrocoloide el cual se extrae por calentamiento a partir de varias especies de algas marinas rojas y del musgo irlandés.

Las maltodextrinas son polímeros de glucosa solubles en agua, las cuales se forman por reacción del almidón con un ácido y/o enzimas en presencia de agua.

Otros polisacáridos útiles en la presente invención, son materiales coloides hidrofílicos e incluyen las gomas naturales tales como la goma gellan, gomas de alginato i.e., y las sales de amonio y metales alcalinos del ácido alginico y mezclas de las mismas. Adicionalmente es útil el quitosan, nombre mas común para la quitina deacetilada. La quitina es un producto natural que contiene poli-(N-acetil-D-glucosamina). La goma gellan se produce por fermentación de pseudomonas elodea para dar un heteropolisacárido extracelular. Los alginatos y el quitosan se encuentran disponibles como polvos secos en

Protan, Inc., Commack, N.Y. La goma gellan se encuentra disponible en Kelco División of Merck & Co., Inc., San Diego, California.

Generalmente entre los alginatos pueden estar los alginatos solubles en agua que incluyen alginatos de metales alcalinos tales como sodio, litio, potasio, rubidio y cesio en la forma de sales del ácido alginico, también como sales de amonio, y alginatos solubles de alguna base orgánica tal como alginatos de mono-,di-,o tri-, etanolamina, alginatos de anilina, y similares. Generalmente se usan para obtener el gel de las composiciones de la presente invención: cerca de 0.2% a cerca de 1% en peso y preferiblemente cerca de 0.5% a cerca de 3.0 % por peso de gellan, polisacáridos iónicos de alginato o quitosan, sobre la base del peso total de la composición.

Una clase particularmente útil de componentes polianiónicos incluye los derivados aniónicos de la celulosa. Los derivados de la celulosa aniónica incluyen : metal carboximetilcelulosas, metal carboximetilhidroxietilcelulosas e hidroxipropilmetilcelulosas y derivados de las mismas.

Los presentes componentes polianiónicos pueden existir en el estado no ionizado, por ejemplo, en el estado sólido, en combinación con un ión acompañante o contraión, en particular una pluralidad de cationes discretos igual en número al número de cargas aniónicas discretas, por lo que el componente polianiónico no ionizado está eléctricamente neutro. Por ejemplo, los componentes polianiónicos no ionizados pueden estar presentes en la forma ácido y/o en combinación con uno o mas metales. Subsecuentemente , los componentes polianiónicos son preferiblemente aceptables oftálmicamente, por eso es preferible que el metal asociado con el componente polianiónico no ionizado sea oftálmicamente aceptable en las concentraciones usadas. Metales particularmente útiles incluyen los metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio, los metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio, y mezclas de los mismos. El sodio es muy útil como contraión en los componentes polianiónicos no ionizados. En la presente invención también se pueden emplear componentes polianiónicos no ionizados combinados con cationes distintos del H^+ y cationes metálicos.

En una formulación preferida, los polímeros polianiónicos son ciclados. Los polímeros aniónicos ciclados incluyen menos de diez unidades monoméricas. Es mas preferible que los polímeros polianiónicos ciclados incluyan menos de seis unidades monoméricas.

La cantidad de SEC no es de importancia crítica en las presentes composiciones, y es tan grande como sea necesario para incrementar al menos un poco la solubilidad del componente agonista 2-adrenérgico y ser aceptable biológicamente. Tal cantidad debe ser efectiva para lograr la función o funciones deseadas en la presente composición y/o después de la administración en humanos o animales. En una formulación la cantidad de SEC, preferiblemente el componente polianiónico, es suficiente para complejar al menos en una mayor cantidad, y mas preferiblemente todo el TAC presente en la composición. En una formulación útil, la cantidad del componente polianiónico en la presente composición está en el intervalo de cerca de 0.1% a cerca de 30% (p/v) o mas de la composición. Preferiblemente, la cantidad del componente polianiónico está en el rango de cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 10% (p/v). Mas preferiblemente, la cantidad de componente polianiónico está en el intervalo de cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 0.6% (p/v). Aun mas preferiblemente el componente polianiónico es carboximetilcelulosa y está presente en la composición en el intervalo de entre cerca de 0.2% a cerca de 0.6% (p/v). Una concentración de carboximetilcelulosa particularmente útil en la presente composición es de cerca de 0.5%.

En una formulación la carboximetilcelulosa puede ayudar a solubilizar los TACs ionizados. En otra formulación, la carboximetilcelulosa puede ayudar a solubilizar los TACs no ionizados. En una formulación prefrida, la carboximetilcelulosa ayuda a solubilizar el Tartrato de Brimonidina ionizado. Mas preferiblemente la carboximetilcelulosa ayuda a solubilizar el tartrato de Brimonidina no ionizado.

En una formulación amplia, los componentes preservativos se seleccionan tanto para ser efectivos y eficaces como preservativos en la presente composición, es decir en presencia de SECs, así como para que tengan, preferiblemente, una toxicidad reducida y mas preferiblemente no tóxicos, sustancialmente, cuando se administran a humanos o animales.

Los preservativos que se usan comúnmente en las composiciones farmacéuticas, a menudo son menos efectivos cuando se usan en presencia de agentes solubilizantes. En ciertos casos, esta reducción en la eficacia preservativa puede ser compensada usando cantidades mayores del preservativo. Sin embargo si están involucrados tejidos sensibles o delicados del cuerpo, esta propuesta puede no ser adecuada si el preservativo en si mismo puede causar reacciones adversas o sensibilidad en los humanos o animales a quienes la composición se administre.

Preferiblemente, los presentes componentes preservativos o componentes efectivos en ayudar a preservar las composiciones, son efectivos en concentraciones menores que cerca del 1% (p/v) o cerca de 0.8% (p/v) y puede ser 500 ppm(p/v) o menores, por ejemplo, en el intervalo de cerca de 10 ppm (p/v) o menor que cerca de 200 ppm (p/v). Componentes preservativos o componentes efectivos en ayudar a preservar las composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen preferiblemente, pero no limitados a ellos, aquellos que forman complejos con el componente polianiónico en menor grado que el cloruro de benzalconio.

Ejemplos de los componentes efectivos en ayudar a preservar las composiciones, preferiblemente con el TAC en ellas, incluyen, pero no limitados estos, son componentes preservativos oxidativos, por ejemplo componentes oxi-cloro, peróxidos, persales, perácidos, y similares, y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos de componentes oxi-cloro útiles como preservativos de acuerdo con la presente invención incluyen componentes hipoclorito, por ejemplo hipocloritos; componente clorato, por ejemplo cloratos; componentes perclorato, por ejemplo percloratos; y componentes clorito. Ejemplos de componentes clorito incluyen el dióxido de cloro estabilizado (SCD), metal cloritos, tales como cloritos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y similares y mezclas de los mismos. El clorito de sodio grado técnico (o grado USP) es muy útil como componente preservativo. La composición química exacta de algunos componentes clorito, por ejemplo el SCD, no es completamente conocida. La fabricación o producción de ciertos componentes clorito está descrita en McNicholas U.S. Patent 3,278,447, la cual está incorporada en su totalidad aquí en las referencias. Ejemplos específicos de productos SCD útiles incluyen los vendidos en el mercado con la marca Dura Klor por Rio

Linda Chemical company, Inc., y los vendidos bajo la marca Anthium Dioxide por International Dioxide, Inc., Un SCD especialmente útil es un producto vendido bajo la marca Purite® por Allergan, Inc. Otros ejemplos de componentes preservativos oxidativos incluyen componentes peroxi. Por ejemplo, cantidades traza de componentes peroxi estabilizados con un estabilizador de peróxido de hidrógeno tal como el ácido dietilenti-amino- penta (metileno fosfónico) o ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfónico, puede utilizarse como un preservativo para el uso en componentes diseñados para ser usados en el medio ocular. También, virtualmente cualquier componente peroxi puede usarse si se hidroliza en agua para producir peróxido de hidrógeno. Ejemplos de tales fuentes de peróxido de hidrógeno, que proporcionan una cantidad resultante eficaz de peróxido de hidrógeno, incluyen perborato de sodio decahidratado, peróxido de sodio y peróxido de urea. Se ha encontrado que el ácido peracético, un compuesto peroxi orgánico, no puede estabilizarse utilizando el presente sistema. Ver, por ejemplo, Martín et al U. S. Patent No. 5, 725, 887, que está divulgado aquí en su totalidad en las referencias.

En una formulación amplia de la invención, los preservativos adicionales diferentes de los componentes oxidativos pueden ser incluidos en las composiciones. La escogencia de preservativos depende de la ruta de administración. Preservativos convenientes para las composiciones a ser administrados a través de una ruta pueden poseer propiedades perjudiciales que evitan su administración por otra ruta. Para las composiciones nasales y oftálmicas, los preservativos preferidos incluyen compuestos de amonio cuaternario, en particular la mezcla de compuestos de alquil-bencil-dimetil amonio y similares conocidos genéricamente como "cloruros de benzalconio". Para las composiciones a ser administradas por la inhalación, sin embargo, el preservativo preferido es clorbutol y similares. Otros preservativos que pueden usarse, sobre todo para las composiciones a ser administradas rectalmente, incluyen ésteres de alquilo del ácido del p-hidroxibenzóico y similares y mezclas de los mismos, tal como la mezcla de ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo que se venden bajo el nombre comercial "Nipastat."

En otro aspecto amplio de la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden un TAC, un componente preservativo en una cantidad eficaz para ayudar por lo menos en la preservación, preferiblemente en una cantidad efectiva para preservar, las composiciones y un componente líquido de vehículo. Preferiblemente, los

componentes preservativos incluyen componentes oxi-cloro, tales como compuestos, iones, complejos y similares que (1) no hagan sustancialmente o significativamente efectos perjudiciales a los TACs en las composiciones o los pacientes a quienes las composiciones se administran, y (2) que sean sustancialmente aceptables biológicamente y químicamente estables. Tales composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden un TAC, un componente oxi-cloro, y el componente del vehículo líquido, y preferiblemente está sustancialmente libre de ciclodextrinas.

Los componentes del vehículo útiles en la presente invención se seleccionan no-tóxicos y que no tengan efecto perjudicial sustancial en las presentes composiciones, en el uso de las composiciones o en el humano o animal a quienes las composiciones se administran. En una formulación, el componente del vehículo es un vehículo líquido. En una formulación preferida, el componente del vehículo es un componente del vehículo líquido acuoso. Un componente del vehículo líquido acuoso particularmente útil es un derivado salino, por ejemplo, una solución salina convencional o una solución salina amortiguada convencional. El vehículo líquido acuoso tiene un pH preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 o aproximadamente 10, más preferiblemente entre aproximadamente 6 a aproximadamente 8, y todavía más preferiblemente aproximadamente 7.5. El medio líquido tiene preferiblemente un nivel aceptable de tonicidad oftálmica, por ejemplo, de por lo menos cerca de 200 mOsmol/kg, más preferiblemente en el intervalo de cerca de 200 a cerca de 400 mOsmol/kg. En una formulación especialmente útil, la osmolalidad o tonicidad de los componentes del vehículo corresponden sustancialmente a la tonicidad de los fluidos del ojo, en particular el ojo humano.

En una formulación, los componentes del vehículo que contienen los TACs, SECs y preservativos pueden tener viscosidades de más de aproximadamente 0.01 centipoises (cps) a 25°C, preferiblemente más de aproximadamente 1 cps, aun más preferiblemente más de aproximadamente 10 cps a 25°C. En una formulación preferida, la composición tiene una viscosidad de aproximadamente 50 cps a 25°C y contiene una solución salina amortiguadora convencional, una carboximetilcelulosa y Tartrato de Brimonidina .

Para asegurar que el pH del componente del vehículo líquido acuoso, y así el pH de la composición, se mantenga dentro del intervalo deseado, el componente del vehículo líquido acuoso puede incluir al menos un componente amortiguador. Aunque cualquier componente amortiguador conveniente puede emplearse, se prefiere seleccionar tal componente para no producir una cantidad significativa de dióxido de cloro o generar cantidades significantes de gas, tal como CO₂. Se prefiere que el componente amortiguador sea inorgánico. En la presente invención se usan ventajosamente componentes amortiguadores de metales alcalinos y alcalino-térreos.

Se puede emplear cualquier componente o componentes con tonicidad aceptable oftálmicamente, con tal que dicho componente o componentes sean compatibles con los otros ingredientes del componente líquido acuoso del vehículo y no tengan propiedades deletéreas o tóxicas que pudieran dañar el humano o animal a quienes las composiciones presentes se administren. Los ejemplos de componentes de tonicidad útiles incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, dextrosa, glicerina, proplienglicol y mezclas de los mismos. En una formulación, el componente de tonicidad se selecciona de las sales inorgánicas y mezclas de las mismas.

Las composiciones presentes pueden presentarse convenientemente como soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no-acuosos, o como emulsiones líquidas aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las composiciones presentes pueden incluir uno o mas ingredientes adicionales como diluyentes, saborizantes, tensoactivos, espesantes, lubricantes, y similares, por ejemplo, los ingredientes adicionales que son convencionalmente empleados en composiciones del mismo tipo general.

Las presentes composiciones en la forma de suspensiones acuosas pueden incluir excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas, tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes de origen natural como fosfátidos, por ejemplo lecitina o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de

ácidos grasos y un hexitol tal como mono-oleato de sorbitol-polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y anhídrido de hexitol, por ejemplo, mono-oleato de sorbitan-polioxietileno y similares mezclas de los mismos. Dichas suspensiones acuosas también pueden contener a uno o mas agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o mas agentes endulzantes, como sacarosa, sacarina y similares y mezclas de los mismos.

Las presentes composiciones pueden formularse en forma de suspensiones aceitosas en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva, de ajonjolí, de coco, o en un aceite mineral semejante a la parafina líquida. Tales suspensiones pueden contener un agente espesante, por ejemplo la cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes endulzantes, como aquellos descritos anteriormente, y pueden agregarse agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable.

Las presentes composiciones también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de arachis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, y similares y mezclas de los mismos. Los agentes emulsificantes convenientes pueden estar en fuentes naturales como gomas, por ejemplo, goma de acacia o tragacanto, su ocurrencia natural es en forma de fosfátidos, por ejemplo, lecitina de frijol de soya, y ésteres o ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y anhídridos del hexitol, por ejemplo, mono-oleato del sorbitan, y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido del etileno, por ejemplo, mono-oleato de sorbitan polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes endulzantes y agentes saborizantes.

Las presentes composiciones en la forma de jarabes y elixires pueden ser formuladas con agentes endulzantes, por ejemplo, como se describió en otra parte aquí mismo. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, y agentes saborizantes y agentes colorantes.

El nivel de dosis específico para cualquier humano particular o animal depende de una variedad de factores que incluyen la actividad del componente activo empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de

administración, velocidad de excreción, combinación de drogas y la severidad de la condición particular de quien está bajo terapia.

Los siguientes ejemplos, no limitantes, ilustran ciertos aspectos de la presente invención.

EJEMPLO 1

El Tartrato de Brimonidina tiene un pka cerca de 7.78. El perfil de pH-solubilidad del Tartrato de Brimonidina al 0.5% (p/v) en una formulación para una solución oftálmica, se estableció en el rango de pH entre cerca de 5 a cerca de 8 a 23°C. De la tabla 1 se entenderá que pueden usarse concentraciones de agonistas adrenérgicos diferentes que 0.5%, en la medida que tengan actividad terapéutica. Igualmente, la temperatura puede variarse, por ejemplo, las curvas de solubilidad pueden realizarse a 37°C (98.6 °F). El vehículo de la formulación fue preparado disolviendo primero alcohol polivinílico (PVA) en agua. El PVA se agregó aproximadamente a 1/3 de la cantidad total requerida de agua purificada, con agitación constante. La suspensión se mezcló por 20-30 minutos y se calentó a 80-95 °C con agitación constante. La mezcla se retiró de la fuente de calor 1 hora después de haber alcanzado la temperatura de 80-90 °C y se agitó 10 minutos adicionales para asegurar homogeneidad (parte I). Los otros ingredientes de la solución oftálmica, salvo el Tartrato de Brimonidina, se disolvieron en un recipiente separado con otro 1/3 adicional de la cantidad total de agua purificada requerida (parte II). la mezcla de PVA (parte I) fue entonces transferida cuantitativamente a la parte II, usando para enjuague algunos volúmenes de agua purificada. La solución se ajustó a volumen final con agua purificada sin ajustar el pH.

El Tartrato de Brimonidina se pesó y se transfirió a un tubo de ensayo de 10 mL que contenía 5 mL del vehículo de la formulación descrito anteriormente. El pH de cada muestra se ajustó entonces al valor deseado usando hidróxido de sodio diluido y/o ácido clorhídrico diluido. Las muestras se pusieron en una gradilla sobre un plato de agitación a velocidad alta por 2 días para lograr una mezcla uniforme; se puso un

separador entre la gradilla y el plato de agitación para prevenir cualquier calentamiento de las muestras por difusión de calor del plato de agitación. Se supervisó la temperatura del laboratorio a lo largo del estudio para que estuviera a 23±1 °C.

Al final de los dos días de agitación se midió el valor de pH de cada muestra, y entonces se puso aproximadamente 1mL de cada muestra en un tubo (de polipropileno) de microcentrifuga y se centrifugó a 4.000 rpm por 10 minutos. El sobrenadante se filtró a través de un unidad de filtración de 1µm (whatman, 13mm, PTFE). Las primeras 3-4 gotas del filtrado se desecharon; el resto del filtrado se recogió y se diluyó cuantitativamente con la fase móvil HPLC. La muestra diluida se inyectó entonces directamente en la columna de HPLC (Zorbax de Dupont, 250mm x 4.6mm, 5µm) para el análisis del Tartrato de Brimonidina, para cuantificar la cantidad de Tartrato de Brimonidina. Se preparó un control de Tartrato de Brimonidina al 10.05% en el vehículo de la formulación a pH entre 6.3-6.5 y se analizó antes (sin tratar) y después de (tratado por centrifugación y filtración). Esto se hizo para evaluar la pérdida potencial del Tartrato de Brimonidina en estos dos pasos de la preparación de la muestra. Para asegurar reproducibilidad, el estudio se repitió en los días consecutivos.

TABLA 1.

Tartrato de Brimonidina al 0.5% en solución oftálmica

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje (p/v)</u>
Tartrato de Brimonidina	0.50
Cloruro de benzalconio, NF	0.005
Alcohol Polivinílico, USP	1.4
Cloruro de sodio, USP	0.66
Citrato de Sodio, dihidratado, USP	0.45
Acido clorhídrico, NF o	
Hidróxido de sodio, NF para el ajuste del pH	5-8
Agua purificada, USP	CS

Los datos de solubilidad del Tartrato de Brimonidina en los vehículos de la formulación se presentan en la tabla II. Los resultados muestran que la solubilidad del Tartrato de Brimonidina es altamente dependiente del pH y abarca más de dos órdenes de magnitud por encima del intervalo del pH de 5-8 . La solubilidad disminuye abruptamente en la medida que el pH se incrementa. los resultados para los controles tratado y no tratado son muy cercanos, sugiriendo que la centrifugación y la filtración no causan ninguna pérdida significativa del Tartrato de Brimonidina . Los dos perfiles de solubilidad obtenidos en los días consecutivos están de acuerdo entre sí.

TABLA II

Solubilidad del Tartrato de Brimonidina en soluciones oftálmicas con pH's entre 5 y 8

	Estudio 1		Estudio 2	
Muestra	pH ^a	Solubilidad ^b	pH ^a	Solubilidad ^b
1	5.55	≥ 164.4	5.50	≥ 200.6 ^b
2	5.92	132.6	5.92	160.8
3	6.14	30.4	6.05	50.1
4	6.57	7.55	6.90	3.19
5	7.00	2.69	7.40	1.19
6	7.45	1.17	7.77	0.63
7	7.83	0.62	7.86	0.58
8	—	—	7.88	0.54
Control no tratado	—	0.486 ^c	—	
Control tratado	—	0.484 ^d	—	—

^a Medido después de agitar durante dos-días antes de retirar la muestra para la centrifugación y filtración.

^b Representa la concentración teórica basada en el peso de la muestra. la solución de la muestra indicaba claramente que toda el Tartrato de Brimonidina estaba disuelto.

- ° La concentración del Tartrato de Brimonidina en el control antes del paso de la centrifugación y de la filtración.
- ° La concentración del Tartrato de Brimonidina en el control después del paso de la centrifugación y del paso de la filtración.
- ° % p/v.

EJEMPLO 2

Se determinaron los perfiles de pH-solubilidad del Tartrato de Brimonidina en composiciones (soluciones) que contienen SECs y componentes de oxi-cloro. Particularmente se determinaron, los efectos de la carboximetilcelulosa de sodio (CMC), un SEC; en la solubilidad de Tartrato del Brimonidina a varias condiciones de pH . Las diferentes concentraciones de CMC probadas con Tartrato de Brimonidina fueron 0%, 0.056%, 0.17%, 0.5%, 1.5%(p/v), tabla III.

Las muestras probadas también contenían componentes isotónicos, componentes amortiguadores, y dióxido de cloro estabilizado (purite™) tabla III. Carboximetilcelulosa de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidratado, y el cloruro de magnesio hexahidratado eran calidad de USP. El ácido bórico y el borato de sodio decahidratado eran calidad NF

TABLA III

	<u>Muestra 1</u>	<u>Muestra 2</u>	<u>Muestra 3</u>	<u>Muestra 4</u>	<u>Muestra 5</u>
Tartrato de Brimonidina	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)
CMC	0.0 % (p/v)	0.056% (p/v)	0.17% (p/v)	0.5% (p/v)	1.5% (p/v)
Dióxido de cloro estabilizado	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)	0.005% (p/v)
Cloruro de sodio	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)	0.58% (p/v)
Cloruro de potasio	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)
Cloruro de calcio dihidratado	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)	0.02% (p/v)
Cloruro de magnesio hexahidratado	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)	0.006% (p/v)
Ácido bórico	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)	0.2% (p/v)
Tetraborato de sodio decahidratado	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)	0.14% (p/v)

^a Vendido bajo la marca Purite™ por Allergan. Inc.

Cada una de las muestras 1 a 5 fueron llevadas a un intervalo de pH entre cerca de 7 a cerca de 10. Las ampollas que contenían las muestras en solución se colocaron en un rotador de laboratorio y se dejaron quince días a temperatura ambiente (aprox. 21 °C) para estabilización. Las muestras en solución se filtraron usando una jeringa de acetato de celulosa polisulfonado de 25mm de diámetro, tipo filtro con un tamaño de poro de 0.45 µm. Las soluciones filtradas se analizaron para cuantificar Brimonidina.

Se uso HPLC con técnicas de detección convencionales para determinar las concentraciones de Tartrato de Brimonidina soluble. En la tabla IV, la solubilidad se traza contra el pH para cada concentración de CMC. Los puntos de los datos experimentales se ajustaron a una ecuación de Henderson-Hasselbalch modificada, que usa una rutina no lineal de mínimos cuadrados (Deltagraph 4.0 version 4.0 Deltapoint, Inc.), Figura 1. Los valores R^2 muestran la buena correlación entre los valores experimentales y la ecuación teórica que es mejor que 0.991.

TABLA 4

Solubilidad del Tartrato de Brimonidina (%)					
pH	0% CMC	0.056% CMC	0.17% CMC	0.5% CMC	1.5% CMC
6.67		0.9302		1.4464	
6.68	1.4256		1.4200		
6.93			0.7302		
7.10				0.3693	
7.11	0.2064	0.2628			
7.35					0.1904
7.56				0.1451	
7.68	0.0786				
7.77		0.0721			
7.81			0.0735		
8.10					0.0498
8.46				0.0313	
8.50	0.0286				
8.55			0.0328		
8.67					0.0311
9.93		0.0234			
9.94				0.0250	
10.05			0.0241		
10.09	0.0218				
10.11					0.0222

La figura 1 muestra claramente que la solubilidad del Tartrato de Brimonidina tiende a aumentar con el incremento de la concentración de CMC. Por ejemplo, a pH 7.5, la muestra con 0% de CMC tiene 1000 ppm de Tartrato de Brimonidina; con 0.56% de CMC, 1300 ppm; con 0.17% de CMC, 1300 ppm; y con 0.5% de CMC, 1600 ppm. A pH 7.5 la muestra con 1.5% de CMC tiene cerca de 1400 ppm, la cual es menor que una solución similar con 0.5%

de CMC. No es claro en este punto cual puede ser la causa de esta observación. No obstante la Brimonidina es mas soluble en una solución con 1.5% de CMC que sin CMC.

La CMC es también efectiva para solubilizar el Tartrato de Brimonidina en un medio biológico. Por ejemplo en el medio biológico de la córnea.

Aunque esta invención ha sido descrita respecto de varios ejemplos específicos y formulaciones, debe entenderse que la invención no está limitada a ellos y que puede ser usada y diversamente practicada con el alcance las siguientes reivindicaciones.

LO QUE SE REIVINDICA ES.**1. Una composición que comprende:**

Un componente activo terapéuticamente, en una cantidad efectiva para proporcionar un beneficio terapéutico deseado a un paciente a quien la composición se administre;

Un componente mejorador de solubilidad, diferente de la ciclodextrina, en una cantidad efectiva para aumentar la solubilidad del componente activo terapéuticamente en la composición, en relación con la solubilidad de un componente terapéuticamente activo idéntico en una composición similar sin componente mejorador de solubilidad,

Un componente oxi-cloro en una cantidad efectiva para al menos ayudar en la preservación de la composición; y

Un componente vehículo líquido.

2. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de: antibacterianos, antihistamínicos, descongestionantes, anti-inflamatorios, antiparasitarios, mióticos, anticolinérgicos, adrenérgicos, antivirales, anestésicos locales, antimicóticos, amebicidas, tricomonicidas, analgésicos, midriáticos, drogas antiglaucoma, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes de diagnóstico oftálmico, agentes oftálmicos usados como adyuvantes en cirugía, agentes quelatantes, antineoplásicos, antihipertensivos, relajantes musculares, de diagnósticos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

3. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de agonistas adrenérgicos y mezclas de los mismos.

4. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de agonistas alfa-2-adrenérgicos y mezclas de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de imino-imidazolidinas, imidazolidinas, imidazoles, azepinas, tiazinas, oxazolidinas, guanidinas, catecolaminas, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente activo terapéuticamente incluye un componente de la quinoxalina.
7. La composición de la reivindicación 6 en la que el componente de la quinoxalina se selecciona del grupo que consiste de quinoxalina, derivados de la misma y mezclas de los mismos.
8. La composición de la reivindicación 6 en la que el componente de la quinoxalina se selecciona del grupo consistente de quinoxalina, (2-imidazolidin-2-ilamino) quinoxalina, 5-bromo-6-(2-imidazolidin-2-ilamino) quinoxalina, y tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolidin-2-ilamino) quinoxalina, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.
9. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente activo terapéuticamente comprende un tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolidin-2-ilamino) quinoxalina.
10. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente activo terapéuticamente tiene difusión incrementada a través de la membrana lipídica en relación con un componente activo terapéuticamente idéntico en una composición similar sin componente mejorador de solubilidad,
11. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente mejorador de solubilidad es efectivo para incrementar la solubilidad en un medio biológico de un componente activo terapéuticamente, en relación con la solubilidad en un medio biológico

de un componente activo terapéuticamente idéntico en una composición similar sin el componente mejorador de solubilidad.

12. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente mejorador de solubilidad comprende un componente polianiónico.

13. La composición de la reivindicación 12 en la que dicho componente polianiónico se selecciona del grupo que consiste de derivados aniónicos de la celulosa, polímeros aniónicos derivados del ácido acrílico, polímeros aniónicos derivados del ácido metacrílico, polímeros aniónicos derivados del ácido algínico, polímeros aniónicos derivados de aminoácidos y mezclas de los mismos.

14. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente mejorador de solubilidad se selecciona del grupo que consiste de derivados aniónicos de la celulosa y mezcla de los mismos.

15. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente mejorador de solubilidad se selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosas y mezclas de las mismas.

16. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente mejorador de solubilidad está presente en una cantidad en el intervalo de cerca de 0.1% (p/v) a cerca de 30% (p/v).

17. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente mejorador de solubilidad está presente en el intervalo de cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 10% (p/v).

18. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente mejorador de solubilidad está presente en una cantidad en el intervalo de cerca de 0.2% (p/v) a cerca de 0.6% (p/v).

19. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente oxi-cloro se selecciona del grupo consistente de componentes hipoclorito, componentes percloratos, componentes clorito y mezclas de los mismos.

20. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente oxi-cloro comprende un componente clorito.

21. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente oxi-cloro comprende dióxido de cloro estabilizado.

22. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente oxi-cloro está presente en una cantidad de cerca de 500 ppm (p/v) o menos.

23. La composición de la reivindicación 1 en la que el componente oxi-cloro está presente en una cantidad en el intervalo de cerca de 10 ppm (p/v) a cerca de 200 ppm (p/v).

24. La composición de la reivindicación 1 que además comprende un componente preservativo adicional diferente del componente oxi-cloro en una cantidad efectiva para al menos ayudar en la preservación de la composición

25. La composición de la reivindicación 24, en la que el componente preservativo adicional es seleccionado del grupo que consiste de ácido sórbico, cloruro de benzalconio, clorbutol y ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzóico y mezclas de los mismos.

26. La composición de la reivindicación 1 en la que el vehículo líquido es un componente líquido acuoso como vehículo.

27. La composición de la reivindicación 1 la cual es una solución.

28. La composición de la reivindicación 1 la cual tiene un pH de cerca de 7 o mayor.

29. La composición de la reivindicación 1 la cual tiene un pH en el intervalo de cerca de 7 a cerca de 9.

30. La composición de la reivindicación 1 la cual es aceptable oftalmológicamente.

31. Una composición que comprende:

Un componente activo terapéuticamente seleccionado del grupo consistente de agonistas alfa-2-adrenérgicos y mezclas de los mismos, en una cantidad efectiva para proporcionar un beneficio terapéutico a un paciente a quien se le administre la composición;

Un derivado aniónico de la celulosa en una cantidad efectiva para aumentar la solubilidad del componente activo terapéuticamente;

un componente clorito en una cantidad efectiva para ayudar por lo menos a preservar la composición; y un componente líquido acuoso como vehículo.

32. La composición de la reivindicación 31 en la que el componente activo terapéuticamente comprende un tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina.

33. La composición de la reivindicación 31 en la que el derivado aniónico de la celulosa comprende carboximetilcelulosa.

34. La composición de la reivindicación 31 en la que el derivado aniónico de la celulosa está presente en una cantidad en un intervalo de cerca de 0.2% a cerca de 0.6% (p/v).

35. Una composición que comprende:

un tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina en una cantidad efectiva para proporcionar un beneficio terapéutico a un paciente a quien la composición se administre;

un componente mejorador de la solubilidad en una cantidad efectiva para aumentar la solubilidad del tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina;

un componente clorito en una cantidad efectiva para ayudar por lo menos en la preservación de la composición; y un componente líquido acuoso como vehículo

36. La composición de la reivindicación 35 en la que el componente mejorador de la solubilidad comprende una carboximetilcelulosa.

37. La composición de la reivindicación 35 que es oftalmológicamente aceptable.

38. Una composición que comprende:

Un componente activo terapéuticamente en una cantidad efectiva para proporcionar un beneficio terapéutico deseado a un paciente a quien la composición se administre;

un componente oxi-cloro en una cantidad efectiva para ayudar por lo menos a preservar la composición; y un componente líquido como vehículo

Donde la composición es sustancialmente libre de ciclodextrinas.

39. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de antibacterianos, antihistamínicos, descongestionantes, anti-inflamatorios, antiparasitarios, mióticos, anticolinérgicos, adrenérgicos, antivirales, anestésicos locales, antimicóticos, amebicidas, tricomonocidas, analgésicos, mdriaticos, drogas antiglaucoma, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes de diagnóstico oftálmicos, agentes oftálmicos usados como adyuvantes en cirugía, agentes quelatantes, antineoplásicos, antihipertensivos, relajantes musculares, de diagnósticos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

40. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de agonistas adrenérgicos y mezclas de los mismos.

41. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de agonistas alfa-2-adrenérgicos y mezclas de los mismos.

42. la composición de la reivindicación 38 en la que el componente activo terapéuticamente se selecciona del grupo que consiste de imino-imidazolinas, imidazolinas, imidazoles, azepinas, tiazinas, oxazolinas, guanidinas, catecolaminas, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

43. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente activo terapéuticamente incluye un componente de la quinoxalina.

44. La composición de la reivindicación 43 en la que el componente de quinoxalina se selecciona del grupo que consiste de quinoxalina, derivados de la misma y mezclas de los mismos.

45. La composición de la reivindicación 43 en la que el componente de quinoxalina se selecciona del grupo que consiste de quinoxalina, (2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina, 5-bromo-6-(imidazolin-2-ilamino) quinoxalina, y tartrato de 5-bromo-6- (2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

46. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente activo terapéuticamente comprende un tartrato de 5-bromo-6- (2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina.

47. La composición de la reivindicación 38, que además incluye un componente mejorador de solubilidad, diferente de la ciclodextrina, en una cantidad efectiva para aumentar la solubilidad del componente activo terapéuticamente en la composición, en relación con la solubilidad de un componente activo terapéuticamente idéntico en una composición similar sin componente mejorador de solubilidad.

48. La composición de la reivindicación 47 en la que el componente mejorador de solubilidad comprende un componente polianiónico.

49. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente oxi-cloro se selecciona del grupo que consiste de componentes hipoclorito, componentes perclorato, componentes clorito y mezclas de los mismos.

50. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente oxi-cloro comprende un componente clorito.

51. La composición de la reivindicación 38 en la que el componente oxi-cloro comprende dióxido de cloro estabilizado.

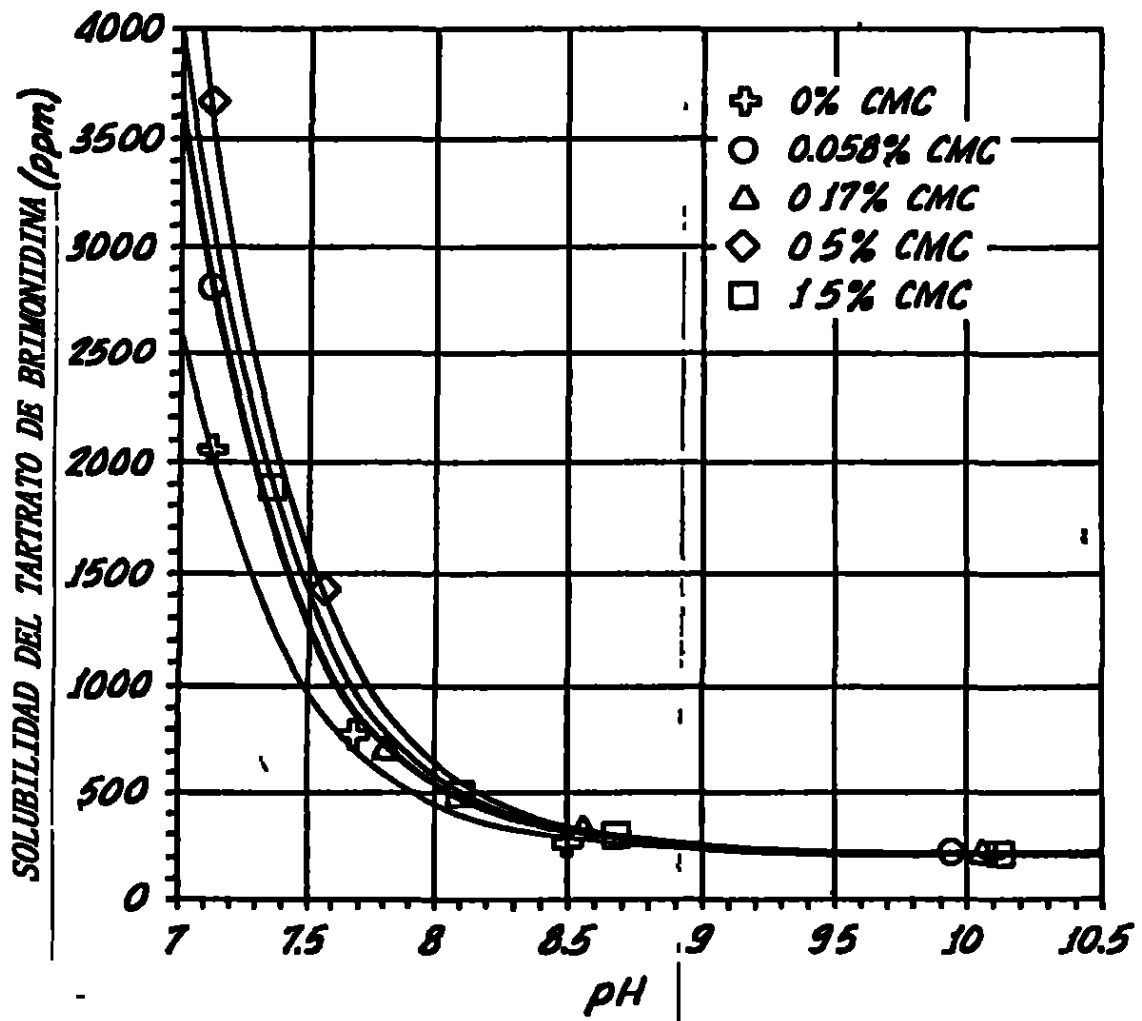
52. La composición de la reivindicación 38 que es oftalmológicamente aceptable.

**COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS
TERAPÉUTICAMENTE CON SOLUBILIDAD MEJORADA**

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Composiciones que incluyen un componente activo terapéuticamente, componentes mejoradores de solubilidad diferentes de las ciclodextrinas, y componentes oxi-cloro, en las que los componentes oxi-cloro son sustancialmente efectivos como preservativos. En una formulación los componentes oxi-cloro son útiles para preservar los componentes activos terapéuticamente. En una formulación, los componentes oxi-cloro incluyen componentes clorito. En una formulación útil, los componentes mejoradores de solubilidad incluyen carboximetilcelulosa.

1/1



JUN 18 2002

PCT LEGAL/PATENTS

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FISHER, Carlos A et al
c/o Allergan Sales, Inc
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

13/06/2002

Applicant's or agent's file reference
17362PCTAP

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 01/21551

International filing date (day/month/year)
09/07/2001

Priority date (day/month/year)
14/07/2000

Applicant

ALLERGAN SALES, INC et al

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx. 523656 epnu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

ALMALE MURILLO J
Tel. (+49-89) 2399 2828



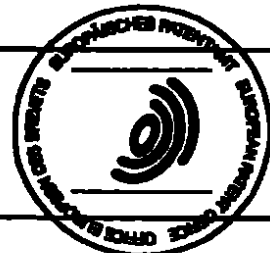
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 17362PCTAP	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 01/ 21551	International filing date (day/month/year) 09/07/2001	Priority date (day/month/year) 14/07/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/38		
Applicant ALLERGAN SALES, INC et al		

1	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
2	This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3	This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05/02/2002	Date of completion of this report 10/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0 Tx. 523636 epmu d Fax. (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FLETCHER A S Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No PCT/US 01/ 21551

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 38 y Regla 70 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o del agente 17362PCTAP	PARA ACCION POSTERIOR Ver Notificación de Transmisión del Informe del Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/1PEA/418)	
Solicitud Internacional No. PCT/US01/21551	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 9/7/01	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14/07/2000
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A81K47/38		
Solicitante: ALLERGAN SALES, INC. Y OTROS		
1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 38. 2 Este INFORME consiste en un total de <u>2</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este informe también se acompaña de los ANEXOS, esto es, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT) Estos anexos consisten en un total de <u> </u> hojas.		
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Base del Informe II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud de examen 5/2/02	Fecha de completamiento de este informe 10/8/02	
Nombre y dirección de correo del IPEA/JP Oficina Europea de Patentes D-80288 Munich Fax No. 49 89 2399-4465	Funcionario autorizado FLETCHER A S Teléfono No. 49 89 2399-2828	

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.
PCT/US01/21551****I. Base del Informe**

La base de este Examen Preliminar Internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

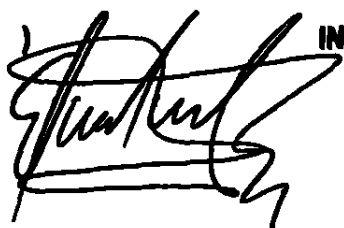
V. Declaración razonada bajo el artículo 66.2(a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:

En vista de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como está definida, en al menos algunas de las reivindicaciones no parece reunir el criterio mencionado en el Artículo 33(1) PCT; específicamente no parece ser novedoso y/o tener nivel inventivo (ver el reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias de las reivindicaciones respectivas.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable.



Fecha Radicación 02117251 CCCC3333 Folios 94
Fecha (HNB) 2002-12-30 16:27 02
Trámite : 011 PCT-PATENT 179 FASE HNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Margarita Castellanos
Apoderada
Allergan, Inc.

Oficio N° 06598

ASUNTO:	Radicación N°	02-117251
	Solicitud Internacional	PCT/US01/21551
	Fecha inicio fase nacional	14/02/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

- En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 AGO 2003.