ÖZET

ALKİLLEYİCİ MADDELERİN STABİLİZE EDİLMİŞ BİLEŞİMLERİ VE BUNLARI KULLANIM YÖNTEMLERİ

Kanser tedavisi için bir bileşim ve yöntem. Bir cilt hastalığının tedavisi için bileşim olup, aşağıdakileri içerir: örneğin bir Nitrojen Mustard veya bir Nitrojen Mustard HX tuzu gibi bir alkilleme maddesi olup, özelliği; alkilleme maddesinin, vazelin veya etanol içermeyen ve sulu olmayan bir araç veya taşıyıcıda bulunmasıdır, burada petrolatum veya etanol içermeyen ve sulu olmayan araç veya taşıyıcı, petrolatum veya etanol içermez. Yöntem, alkilleme maddesinin bileşiminin etkilenen cilde topikal olarak uygulanmasını içermekte olup, özelliği; alkilleme maddesinin, vazelin veya etanol içermeyen sulu olmayan bir araç veya taşıyıcıda bulunmasıdır, buradaki susuz araç veya taşıyıcı, vazelin veya etanol içermez.

İSTEMLER

1. Aşağıdakilerden oluşan farmasötik bir bileşim:
Ağırlıkça yüzde 0.02 mekloretamin hidroklorür;
Ağırlıkça yüzde 2.00 hidroksipropil selüloz;
Ağırlıkça yüzde 0.01 edetat disodyum dihidrat;
Ağırlıkça yüzde 0,05 rasemik mentol;
Ağırlıkça yüzde 0.01 bütillenmiş hidroksitolüen;
Ağırlıkça yüzde 49.91 2- (2-etoksi-etoksi) etanol;
Ağırlıkça yüzde 15,27 izopropil alkol;
Ağırlıkça yüzde 17,57 propilen glikol;
Ağırlıkça yüzde 11,33 gliserin;
Ağırlıkça yüzde 3.65 rasemik laktik asit; ve
Ağırlıkça yüzde 0.18 sodyum klorür.

2. İstem 1'e göre bir bileşim olup özelliği; cilt hastalığının tedavisinde kullanım için olmasıdır.

3. İstem 2'ye göre kullanım için bir bileşim olup, özelliği; cilt hastalığının sedef hastalığı, egzama, aktinik keratoz, lupus, sarkoidoz, alopesi, kutanöz T-hücreli lenfoma (yani, mikoz fungoidleri), lenforetiküler neoplazi, plevral ve peritoneal efüzyonlar, kutanöz B hücreli lenfoma, derinin psödopomaşı, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, bronkojenik karsinom, malign melanom, lenfosarkom, kronik lenfositik lösemi, polisitemi vera, lenfomatoid papüloz, Mucha-Habberman hastalığı, vitiligo ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

4. İstem 3'e göre kullanım için bir bileşim olup, özelliği; cilt bozukluğunun vitiligo olmasıdır.

5. İstem 3'e göre kullanım için bir bileşim olup, özelliği; cilt bozukluğunun kutanöz T-Hücreli lenfoma (yani, mikoz fungoidleri) olmasıdır.

TARİFNAME

ALKİLLEME MADDELERİNİN STABİLİZE EDİLMİŞ BİLEŞİMLERİ VE BUNLARI KULLANIM YÖNTEMLERİ

1. Teknik Alan

Mevcut buluş genel olarak bir alkilleyici madde bileşimi ve bunun cilt hastalığının topikal tedavisinde kullanımı ve daha spesifik olarak stabilize edilmiş bir Nitrojen Mustard bileşimi ve cilt hastalığının topikal olarak tedavisinde kullanılması ile ilgilidir.

ÖNCEKİ TEKNİK

Alkilleme maddeleri farmasötik endüstrisinde antikanser ilaçları olarak kullanılabilir. Alkilleme maddesi bis-(2-kloroetil) metilamin hidroklorürün, cilt hastalıklarının tedavisi için bir bileşimde kullanımı örneğin ABD 2006/205694 dosyasında açıklanmaktadır. Bu nedenle, geliştirilmiş alkile edici maddelere ihtiyaç vardır.

BULUŞUN ÖZETİ

Birinci yönüyle mevcut buluş, aşağıdakilerden oluşan bir farmasötik bileşim sağlar: ağırlıkça yüzde 0.02 mıklorethamin hidroklorür; ağırlıkça yüzde 2.00 hidroksipropil selüloz; ağırlıkça yüzde 0.01 edetat disodyum dihidrat; ağırlıkça yüzde 0,05 rasemik mentol; ağırlıkça yüzde 0.01 bütillenmiş hidroksitolüen; ağırlıkça yüzde 49.91 2- (2-etoksi-etoksi) etanol; ağırlıkça yüzde 15,27 izopropil alkol; ağırlıkça yüzde 17,57 propilen glikol; ağırlıkça yüzde 11,33 gliserin; ağırlıkça yüzde 3.65 rasemik laktik asit; ve ağırlıkça yüzde 0.18 sodyum klorür.

Mevcut buluşun ikinci bir yönü, bir cilt hastalığının tedavisinde kullanım için yukarıda belirtilen bileşimi sağlar.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

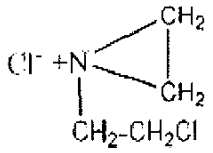
ŞEKİL 1-3, bir birinci bölmeye sahip olan bir cihazın önden kesit görünüşünü gösterir;

Şekil 4, zaman içinde çeşitli sıcaklıklardaki 2- (2-etoksietoksi) etanol (2-etoksi- (2-etoksi) etanol) içindeki MC HCI'nın stabilitesinin Log-lineer bir grafiğini göstermektedir; ve

Şekil 5, MCHCI ayrışmasının pH'a karşı hızını gösterir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

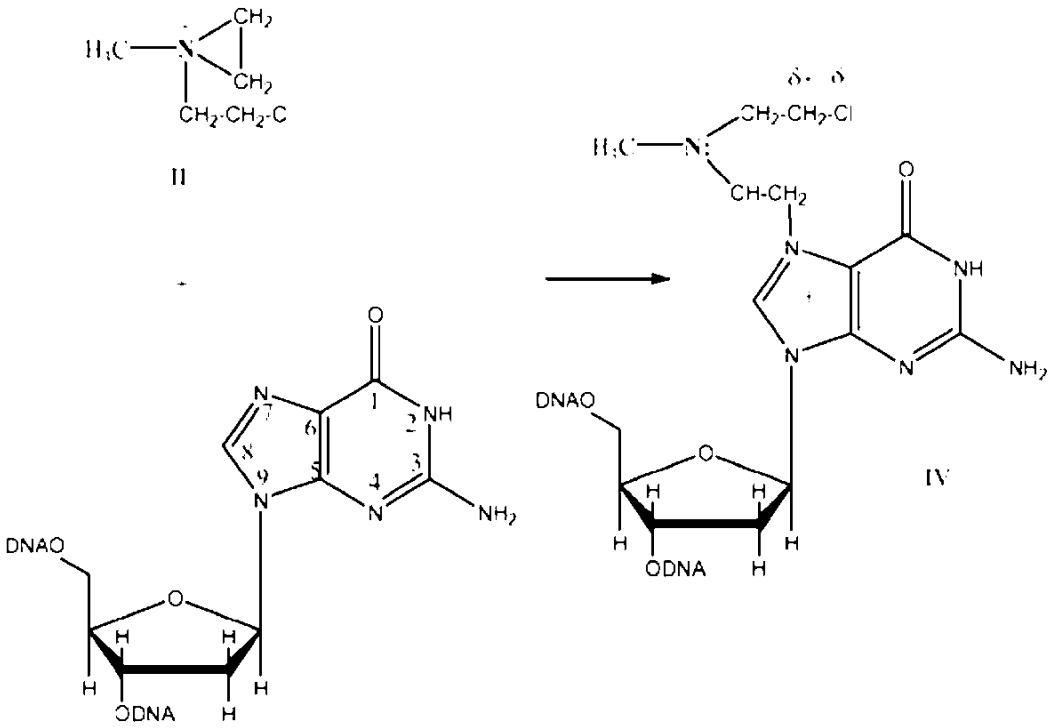
Nitrojen mustard (Mechlorethamine) gibi alkilleme maddeleri farmasötik endüstrisinde antikanser ilaçları olarak kullanılabilir. Örneğin, teoride, aziridinyum katyonu (Yapı II), bir elektron donörü tarafından nükleofilik bir kimyasal madde etkisine uğrayabilir ve nükleofilin alkillenmesine neden olabilir.



II

Örneğin, guaninin (G) N-7 pozisyonunda Reaksiyon 2'de gösterilen nükleofil guanin (G), yapı III, büyük ölçüde meydana gelir. Guanin (G) üzerindeki diğer alanlar ve adenin (A), sitozin (C) ve timin (T) ve fosfat oksijenler gibi diğer DNA bazları da alkillenebilir.

Reaksiyon 2: Kararsız aziridinyum üzerine guanin ile nükleofilik kimyasal madde etkisi



Maalesef, nitrojen mustard gibi alkilleme maddelerinin elektrofilikliği, su gibi ortamdaki doğal nükleofillerin mevcudiyetinde bozunmaya maruz kalmalarına neden olmaktadır. Ortamdaki nükleofillerin nükleofilik saldırılara karşı korunmaları için alkilleme maddelerinin stabilize edilmesine ihtiyaç vardır.

Kutanöz T hücreli lenfoma (CTCL), immün sistemin T yardımcı hücrelerinin (CD4 +) malignitesidir. Mikoz fungoidleri (MF) olarak da bilinen CTCL, beyaz deri hücrelerinin bir kanseri olup, öncelikle cildi ve sadece ikincil olarak diğer bölgeleri etkiler. Bu hastalık, immün cevaptaki rolleri nedeniyle adlandırılan, T yardımcı hücreleri olarak bilinen T lenfositlerin kontrolsüz çoğalmasını içerir. T yardımcı hücreleri, yüzeylerinde CD4 adı verilen bir protein reseptörünün varlığı ile karakterize edilir. Buna göre, T yardımcı hücrelerinin CD4 + olduğu söylenir.

T yardımcı hücrelerin çoğalması, bu anormal hücrelerin cildin epidermal tabakasına nüfuz etmesine veya sızmasına neden olur. En büyük sızma bölgeleri mutlaka lezyon bölgelerine karşılık

gelmese de cilt hafifçe artan lezyonlarla reaksiyona girer. Lezyonlar en sık gövde üzerinde bulunur, ancak vücudun herhangi bir yerinde bulunabilir. Hastalığın en yaygın seyrinde, yamalı lezyonlar daha koyu kırmızı olan ve daha belirgin kenarları olan aşikar plaklara ilerler. Hastalık kötüleştikçe, genellikle mantar şeklinde olan deri tümörleri gelişir, bu nedenle mikoz mantarı adı verilir. Son olarak, kanser genellikle lenf bezlerinde veya iç organlarında deri dışı tutuluma ilerler.

CTCL, Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100.000 kişi için yıllık yaklaşık 0.29 vaka insidansıyla nadir bir hastalıktır. Doğu Avrupa'da da yaklaşık yarısı kadar yaygın. Bununla birlikte, bu tutarsızlık, olaydaki gerçek bir farktan ziyade, hastalığın farklı bir doktor farkındalığına bağlanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 500-600 yeni vaka ve yaklaşık 100-200 ölüm vardır. CTCL genellikle yaşlı erişkinlerde görülür; tanıda medyan yaş 55-60 yıldır. Kadınlardan iki kat fazla erkek çocuğunda görülmektedir. Tanı koymada ortalama yaşam süresi, tedavi olmasa bile 7-10 yıldır.

Cilde uygulanan tedavilerde en sık görülen yan etki, ilaca karşı cilt aşırı duyarlılığıdır. İlacın ciltte aşırı duyarlılığını önleyen ya da en aza indiren cilt hastalıkları için gelişmiş bileşimlere ve yöntemlere ihtiyaç vardır. Bir polipropilen glikol (PPG, molekül ağırlığı yaklaşık 300 ila yaklaşık 2500), propilen glikol (PG,), polietilenglikol (PEG, yaklaşık 100 ila yaklaşık 1000 arası moleküler ağırlık) veya etilen glikol merhem veya krem halinde bileşik MF topikal olarak tedavi edilmiş hastalar herhangi bir sistemik toksisite kanıtı göstermedi.

Aşağıdaki Tablo 1, propilende nitrojen mustard ile MF olan hastaların topikal tedavisinin bir özetini sunar.

Tablo 1: Mikoz Mantarlarında Topikal Nitrojen Mustard (MF): Klinik Sonuçların ve Toksisitelerin Özeti.

#PTS	F/U (YRS)	ARAÇ	DOZ	%CR	%PCR	% AŞIRIDUYARLILIK REAKSİYONLARI	% SİSTEMİK TOKSİSİTE*
14	<1	PG	10mg% Topikal olarak günde bir kez uygulanır	%36	%42	%7	%0
*Tarihsel ve Fiziksel serisi ve laboratuvar çalışmaları ile izlenen sistemik toksisiteler. Kısaltmalar: PTS = hasta çalışmaları; F/U = takip; CR = tam tepki; PG = propilen glikol, PCR = kısmi tepki; NR = bildirilmedi							

Sistemik Absorpsiyon

Topikal olarak uygulanan Nitrojen Mustardın klinik olarak önemli sistemik absorpsiyonuna dair kanıt yoktur. MF'de uzun süreli topikal Nitrojen Mustard kullanımında perkütan absorpsiyondan sistemik toksisite gözlenmedi.

Genetik toksisite- Topikal Nitrojen Mustard uygulamasında genetik toksisite gözlenmemiştir. Bu, topikal Nitrojen Mustard tedavisinden önce ve sonra test edilen CTCL-MF hastalarının periferik kan lenfositlerinde kardeş-kromatid değişimleri üzerinde bir etkisi olmadığını gösteren bir çalışmada belgelenmiştir.

Kemik İliği Baskılanması- Tam kan sayısının seri izlenmesine dayanarak, uzun süreli topikal Nitrojen Mustard kullanımı ile kemik iliği baskılanması kanıtı (anemi, lökopeni veya trombositopeni) bildirilmemiştir.

Hepatotoksisite- Periferik kan karaciğer fonksiyon testlerinin seri izlenmesine dayanan uzun süreli topikal NM kullanımı ile hepatotoksisite kanıtı bildirilmemiştir.

Nefrotoksisite- Periferik kan böbrek fonksiyon testlerinin seri olarak izlenmesine dayanan uzun süreli topikal Nitrojen Mustard kullanımı ile nefrotoksisite kanıtı bildirilmemiştir.

Çevre Kirliliği

Topikal Nitrojen Mustard kullanımı ile çevresel kirlenmenin asgari kanıtı gösterilmiştir.

Kutanöz Yan Etkiler

Nitrojen Mustard'ın doğrudan melanojenik etkilerinden kaynaklanan hiperpigmentasyon, tedavi edilen hastaların büyük bir yüzdesinde bildirilmiştir. Topikal tedaviye devam edilse bile, hiperpigmentasyon geri dönüşlüdür ve çoğu hastada yavaş yavaş azalır.

Kontakt dermatit, topikal Nitrojen Mustard uygulamasının yaygın bir komplikasyonudur. Tahriş edici bir kontakt dermatit en sık görülendir ve topikal Nitrojen Mustard merhem, özellikle yüz veya cilt kıvrımları gibi hassas alanlarda kullanılıyorsa, kullanan kişilerin %25'inde görülür. Topikal Nitrojen Mustard kullanımı ile alerjik kontakt dermatit de gözlenir.

Acil tip (ürtiker) reaksiyonlar- nadirdir.

Gecikmeli tip aşırı duyarlılık (DTH) reaksiyonlarından kaynaklanan alerjik kontakt dermatit daha yaygındır ve doza bağımlı gibi görünmektedir. Daha yüksek konsantrasyonlarda sulu preparasyonlar, %10-67 DTH frekansı ile ilişkilidir. Düşük Nitrojen Mustard konsantrasyonlu duyarsızlaştırma, Nitrojen Mustard'a DTH reaksiyonu olan hastalarda başarıyla kullanılmıştır. Düşük konsantrasyonlu bir merhem preparasyonunun kullanılması, DTH reaksiyonlarının görülme sıklığını büyük ölçüde azaltır. Stanford Üniversitesi, Nitrojen Mustard merhem kullanan hastalarda ilk kez %0 DTH reaksiyonu ve daha önce HN aşırı duyarlılık geçmişi olan hastalarda %8 oranında DTH sıklığını, bir Nitrojen Mustard merhem hazırlığı kullanan serilerinde bildirdi.

Pediatrik Kullanım

Topikal Nitrojen Mustard'ın, çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş), toksisitelerde, yetişkinlere göre anlamlı bir farklılık olmadan kullanıldığı bildirilmiştir.

Gebelikte Kullanımı

Topikal Nitrojen Mustard'ın perkütan absorpsiyonuna dair kanıt bulunmamasına rağmen, topikal Nitrojen Mustard kullanımı hamile ve emziren kadınlarda tarihsel olarak önlenmiştir.

Kutanöz Karsinojenez

Cildin uzun süreli topikal Nitrojen Mustard kullanımıyla birlikte, skuamöz hücreli karsinom (SCC) insidansında anlamlı bir artış olduğu bildirilmemiştir. Bazı gruplar, topikal Nitrojen Mustard kullanan CTCL-MF hastalarında yaklaşık %10'luk (%4-%14) SCC sıklığı bildirmiş ve potansiyel bir epidermal karsinojenez riski olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu retrospektif çalışmalar, ikinci maligniteler için CTCL-MF ile ilişkili risk, önceki tedaviler (örneğin cilde radyasyon tedavisi) gibi kafa karıştırıcı değişkenleri hesaba katmaz ve yeterli kontrol grubuna sahip değildir.

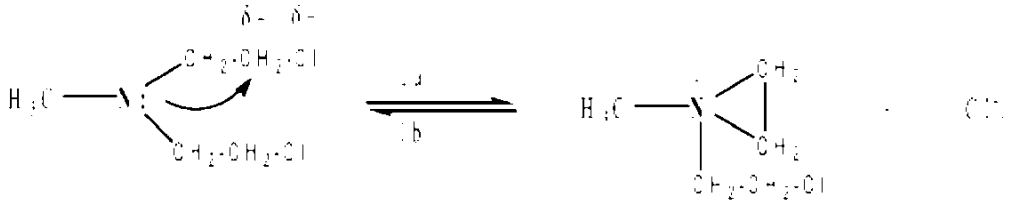
Normal DNA zincir replikasyonunda, deoksiribonükleositlere sahip bir DNA zinciri, burada her bir deoksiribonükleosid, bir baz adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin içerebilir, iplikçik üzerindeki her bir deoksiribonükleosid ile başka bir deoksiribonükleosid bağlanarak çoğaltılabilir olup, burada tipik bağlantı, adenin (A) ve timin (T) arasında, bir A-T bağı oluşturur ve sitozin (C) ve guanin arasında oluşur ve orijinal DNA zinciri ile kopyalanan DNA zinciri arasında bir C-G bağı oluşturur.

Özel Nitrojen Mustard alkilleyici maddelerin iki fonksiyonlu alkilatörler olması durumunda, Nitrojen Mustard alkilleyici maddeler, kanser hücrelerinin doğal DNA zincir replikasyonunu bozarak, başka bir guanin (G) bazına bağlanan bir guanin (G) bazı gibi doğal olmayan baz-baz bağlantılarına izin vererek, anti-kanser ajanları olarak görev yapabilir. Bundan sonra, iki işlevli alkilatörler, en azından iki 2-kloroetil yan zincirine sahip olan Nitrojen Mustard, örneğin, Yapı I'in Reaksiyon 1'i gibi bis- (2-kloroetil) metil amine sahiptir.

Reaksiyon 1, infra, Reaksiyon 1'deki ileri tepkime 1a ve ters tepkime 1b ile temsil edilen tersinir bir tepkimeyi gösterir; burada 2-kloroetil yan zincire sahip bir Nitrojen Mustard alkilleyici madde, örneğin bis- (2-kloroetil) metilamin, yapı (I), infra, ile temsil edilen bir molekül içi siklizasyona maruz kalabilir, bu da bir yapı (II), infra, ile temsil edilen yüksek derecede reaktif bir etileniminium ara ürününün (aziridinyum

katyon) oluşmasına neden olabilir. Aziridinyum katyonun, II, infra, bir konsantrasyonu, Nitrojen Mustard'ın, I, infra, bir konsantrasyonu ile dengede olabilir, ki burada denge sabiti $K_{denge(1a,1b)}$, ileri reaksiyon 1a'nın bir hız k_{1a} oranı ile, ters reaksiyon 1b'nin bir hız k_{1b} oranı ile temsil edilebilir.

Reaksiyon 1: Yapı II ile temsil edilen Aziridinyum Katyonunun oluşumu, infra.

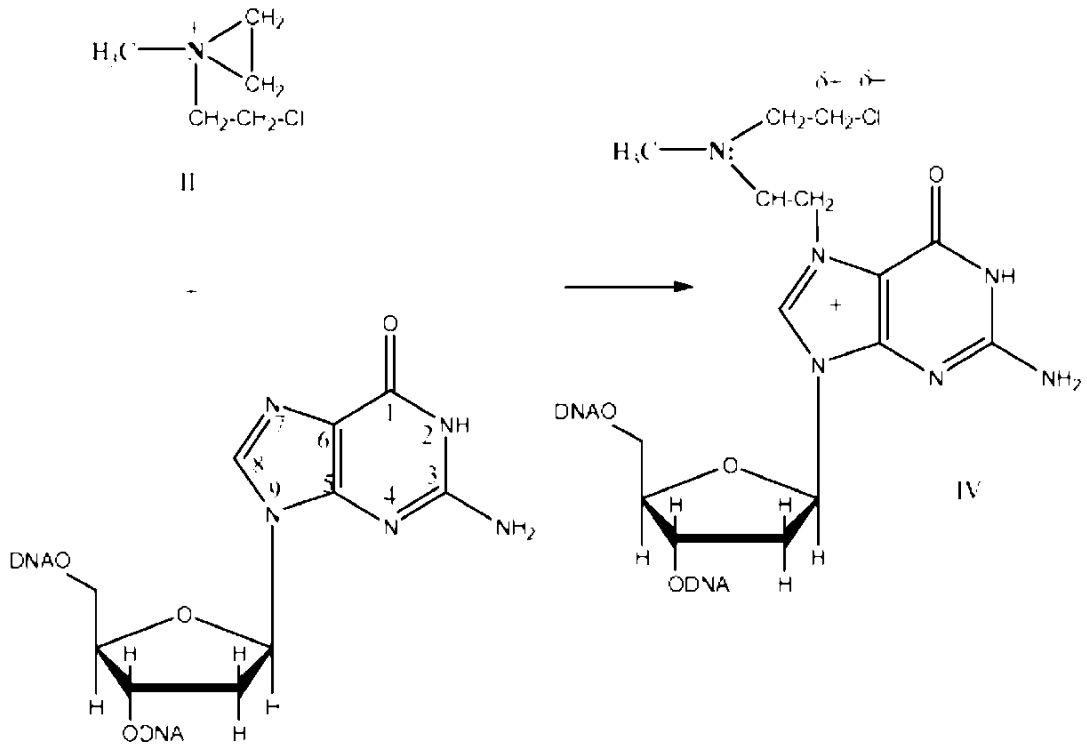


I II

Yapı 1'de, klorine bağlanmış bir karbon atomu başlangıçta kısmi pozitif yüke, + sahip olabilir ve bir klor atomu başlangıçta kısmi negatif yüke δ- sahip olabilir. Reaksiyon I'de, paylaşılmamış bir çift elektron çifti, δ+ olan karbona kovalent bir bağ oluşturabilir, klor atomunu klorit olarak serbest bırakır ve yapı II'yi oluşturur.

Yukarıdaki Yapı II, bir elektron vericisi, yani bir nükleofil tarafından nükleofilik bir saldırıya maruz kalabilir, bu da nükleofilin alkillenmesine neden olur. Yukarıda belirtilen Reaksiyon 2'de gösterilen nükleofil guanin (G), yapı III ile reaksiyon, guaninin (G) N-7 pozisyonunda büyük ölçüde meydana gelir. Guanin (G) üzerindeki diğer alanlar ve adenin (A), sitozin (C) ve timin (T) ve fosfat oksijenler gibi diğer DNA bazları da alkillenebilir. Bundan sonra, yapı III, herhangi bir DNA bazına sahip olan deoksiribonükleosidin tüm stereoizomerleri ve rasematlarını temsil eder.

Reaksiyon 2: Reaksiyon 1'de gösterilen intramoleküler siklizasyondan kaynaklanan kararsız aziridinyum halkası, yapı II, üzerine guanin ile nükleofilik saldırı.



II

III

IV

Reaksiyon 2, alkillenmiş deoksiribonükleosid yapısının (IV) oluşturulmasına yol açar. Reaksiyon 2'de, supra, yapı III'de gösterilen guanin (G) bazının -deoksiribonükleosit pozisyonunun N-7 pozisyonu, aziridinyum halkasına, yapı II'ye nükleofilik olarak saldırabilir, bu, yukarıda Reaksiyon 1 ile temsil edilen molekül içi siklizasyonla oluşturulmuş olabilir; bu, yapı III'ün guanin (G) bazının N-7 alkilasyon pozisyonu ile sonuçlanır. Bundan sonra, yapı IV, herhangi bir DNA bazına sahip olan deoksiribonükleosidin tüm stereoizomerleri ve rasematlarını temsil eder.

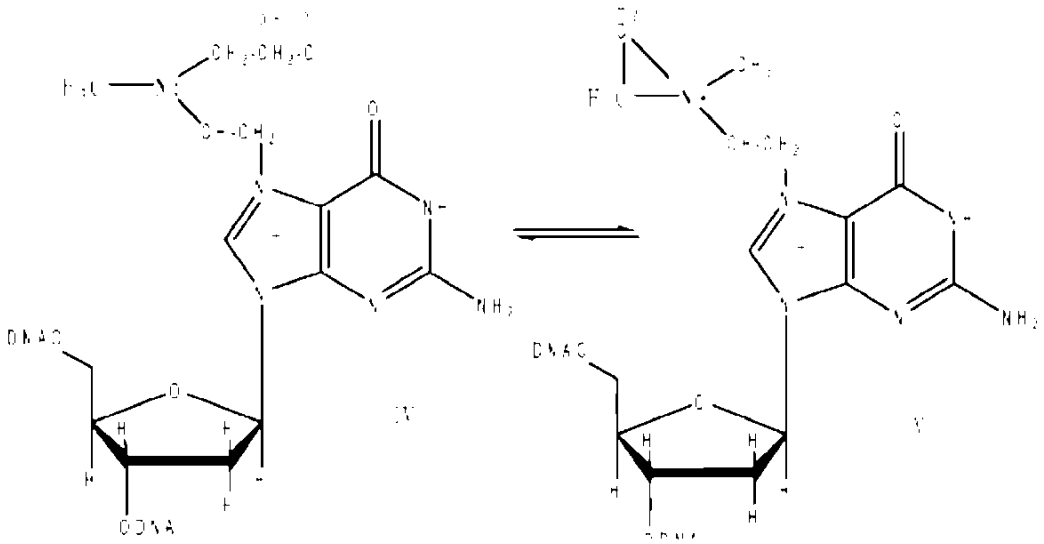
Alkilleme maddelerinin nükleik asitler üzerinde dört etkisi vardır. Her şeyden önce, madde, DNA ve RNA sentezine müdahale eden DNA zincirlerinin çapraz bağlanmasına neden olabilir. Bunun, alkilleme maddelerinin sitotoksik etkisinin en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir. İkinci olarak, madde, sentezlenen DNA ve RNA zincirlerinde anormal baz eşleşmesine ve nokta mutasyonlarına yol açacak olan nükleotit baz halkasının "yan zincir gruplarını" değiştirebilir. Üçüncüsü, alkile edici madde, baz halkasını tekrar uygun DNA ve RNA sentezini kesen

nükleotitten ayırır. Son olarak, alkile edici madde, DNA ve RNA sentezi sırasında baz eşleşmesini önleyebilecek bir nükleotid bazın halka yapısını kırabilir. Normal DNA zinciri replikasyonunda, her bir deoksiribonükleozidin bir baz adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin (G) içerebileceği, deoksiribonükleozitlerden oluşan bir DNA zinciri, zincir üzerindeki her bir deoksiribonükleosid başka bir deoksiribonükleosid ile bağlanarak kopyalanmakta olup, burada tipik bağlantı, adenin (A) ve timin (T) arasında, bir A-T bağı oluşturur ve sitozin (C) ve guanin arasında oluşur ve orijinal DNA zinciri ile kopyalanan DNA zinciri arasında bir C-G bağı oluşturur.

Nitrojen Mustard alkilleme maddeleri, normal DNA zincir replikasyonunu bozarak anti-kanser ajanları olarak görev yapabilir, eğer belirli Nitrojen Mustard alkilleyici maddeler iki işlevli alkilatörler ise, başka bir guanin (G) bazına bağlanan bir guanin (G) bazı gibi anormal baz-baz bağlantılarını sağlar. Bundan sonra, iki fonksiyonlu alkilatörler, en az iki 2-kloroetil yan zincirine sahip olan Nitrojen Mustardlardır, örn, bis- (2-kloroetil) metil amin, yapı I, yukarıda.

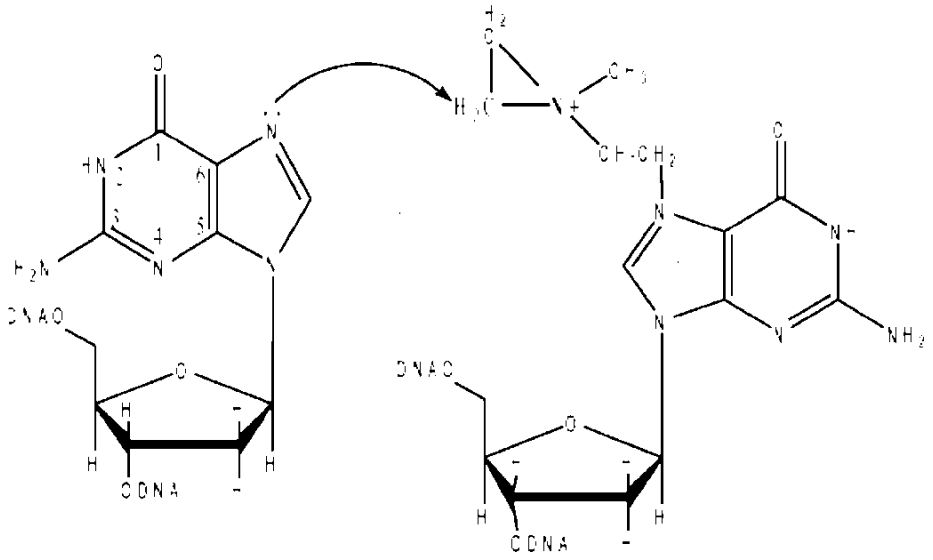
Yukarıda Reaksiyon 2'de, yapı IV ile temsil edilen deoksiribonükleozidin 2-kloroetil yan zincirlerinden biri, yapı III'ün guanin (G) bazını alkillendirmiştir. Tersine çevrilen Tepkime 3'te, yapı IV'ün deoksiribonükleosidinin kalan 2-kloroetil yan zinciri ayrıca, reaktif aziridinyum halkasına sahip olan deoksiribonükleosid V'nin oluşmasına neden olan bir intramoleküler siklizasyona maruz kalmıştır.

Reaksiyon 3: Yukarıdaki yapının deoksiribonükleozidinin kalan 2-kloroetil yan zincirinden Aziridinyum Katyonunun oluşumu, supra.

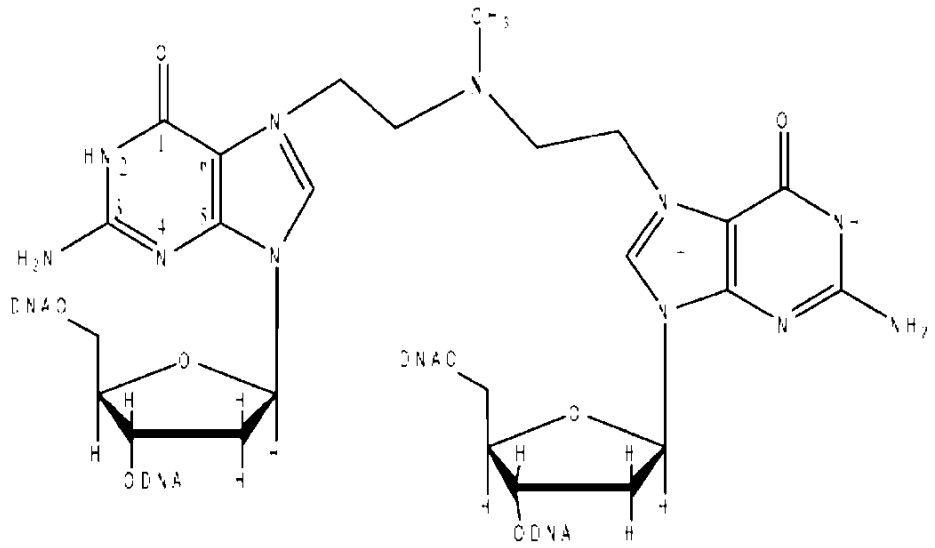


Reaksiyon 4, infra, bir guanin (G) bazı ve aktive edilmiş aziridinyum halkası, bir başka deoksiribonükleosid (III)'e sahip olan ve ayrıca VI yapısı ile temsil edilen, üründe anormal bir guanin-guanin (G-G) bağlantısı oluşturan bir guanin (G) bazına sahip olan deoksiribonükleosid V'nin anormal bağlanmasını gösterir. Bundan sonra, yapı VI, ürünün bütün stereoizomerlerini ve rasematlarını temsil eder, N-7 pozisyonunda yapı III ile temsil edilen iki yapıdaki deoksiribonükleosid molekülünün iki yapısını, yapı II, supra, tarafından temsil edilen iki fonksiyonlu alkile edici Nitrojen Mustard ile birleştirmeye mahsustur.

Reaksiyon 4: Guanin (G) Bazlı Deoksiribonükleosid V'nin Anormal Bağlantısı ve bir Guanin (G) Bazı Olan Başka Bir Deoksiribonükleosid VI ile Aktif Aziridinyum Halka.



III V



VI

Yüksek oranda kararsız bir yapı ve nitrojen mustard'ın su varlığında son derece kısa etki süresi ortaya çıkabilir çünkü su, Yapı II ile temsil edilen, reaksiyon 1'de temsil edilen yüksek reaktif etileniminium ara ürününü (aziridinyum

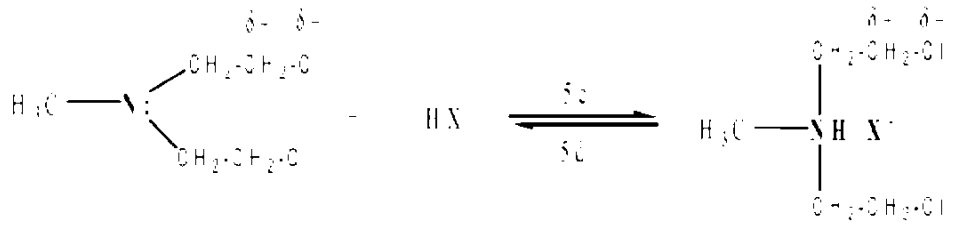
katyonunu), nitrojen hardalının 2-kloroetil yan zincirlerinde klor atomunu bir OH grubu ile değiştirerek çözebilir. Nitrojen Mustardların oldukça kararsız oldukları ve son derece kısa bir etki süresine sahip oldukları söylenir, çünkü su ile reaksiyona girebilirler, bu da klor atomlarının birinin veya her ikisinin bir hidroksil (OH) grubu ile değiştirilmesine neden olabilir. Klor atomlarının değiştirilmesi, aziridinyum katyonunun oluşumunu engelleyebilir ve bu nedenle Azot Hardallerinin, örneğin DNA'nın guanin bazının N-2 pozisyonunun alkile edici maddeler olarak etki etmesini önleyebilir. Reaksiyon 5, rekabet eden denge reaksiyonları, 1a ve 1b ve 5a ve 5b'yi gösterir. Reaksiyon 1a ve 1b'de, yapı I, Nitrojen Mustard'ın serbest bir formu, yukarıda Reaksiyon 1'de tarif edildiği gibi aziridinyum iyonu II ile dengede olabilir. Reaksiyon 1a ve 1b için denge sabiti, yukarıda $K_{denge(1a,1b)}$ olarak tanımlanmıştır. Benzer bir şekilde, Reaksiyon 5a ve 5b için denge sabiti, $K_{denge(5a,5b)}$, HX tuzunun, IX konsantrasyonunun, Azot Hardalının serbest formunun, yapı I'in ve HX konsantrasyonunun konsantrasyonunun ürününe oranı olarak ifade edilebilir. Bu nedenle, Nitrojen Mustard, Yapı I ile temsil edildiği gibi, Reaksiyon 5 ile gösterildiği gibi, yapı IX ile temsil edildiği gibi, HX tuzuna, serbest olarak, Nitrojen Mustard serbest baz şeklini dönüştürerek stabilize edildiğinde bile, $K_{denge(1a,1b)}$'nin $K_{denge(5a,5b)}$'ye oranı ile temsil edilen bir aziridinyum katyonunun bir denge konsantrasyonu olabilir, Bu nedenle, DNA'nın guanin bazının N-2 pozisyonu, Reaksiyonlar 2-4'teki yapı III, aşağıda Reaksiyon 5'te olduğu gibi HX tuzu IX ile alkillenebilir çünkü Reaksiyon 5'teki aziridinyum katyonunun konsantrasyonu, örneğin $K_{denge(1a,1b)}$ ila $K_{denge(5a,5b)}$'ya eşit, gerçek bir pozitif sayı olabilir. Bundan sonra, Nitrojen Mustard'ın serbest baz formu, Nitrojen Mustard'ın tuzsuz herhangi bir şeklidir, burada azot atomu üzerinde bir çift elektron çifti, yukarıda Reaksiyon 1'de olduğu gibi aziridinyum iyonunu II oluşturmak için mevcut olabilir. Yukarıda anlatılan aziridinyum katyonu, Yapı II, bir elektron donörü tarafından nükleofilik bir saldırıya maruz kalabilir ve

nükleofilin alkillenmesine neden olabilir. Örneğin, yukarıda Reaksiyon 2'de gösterilen nükleofil guanin (G), yapı III ile reaksiyon, yukarıda guaninin (G) N-7 pozisyonunda gerçekleşir. Guanin (G) üzerindeki diğer alanlar ve adenin (A), sitozin (C) ve timin (T) ve fosfat oksijenler gibi diğer DNA bazları da alkillenebilir. Buluş sahipleri, birincil alkollerin oksijeninin sıklıkla nükleofiller olduğunu ve bu nedenle, reaksiyonun 5, yukarıda gösterildiği gibi serbest baz veya farmasötik olarak kabul edilebilir HX tuzu IX kullanımı üzerinde dezavantajlı bir etkiye sahip olabileceğini açıklar çünkü nitrojen mustard serbest bazı veya farmasötik olarak kabul edilebilir HX tuzu IX nükleofilin, T-Hücreli lenfomaya karşı bir kanser önleyici madde olarak hareket etmek yerine, azot hardalı serbest bazı veya farmasötik olarak kabul edilebilir HX tuzu IX ile serbestleştirildiği istenmeyen yan reaksiyonda tüketilir, örneğin, normal DNA zincir replikasyonunu bozarak. Bundan sonra, reaksiyon 5'teki gibi farmasötik olarak kabul edilebilir HX tuzu IX, tedavi edilen deneğe farmakolojik olarak kabul edilebilir ve büyük ölçüde toksik olmayan tuz formlarını belirtir.

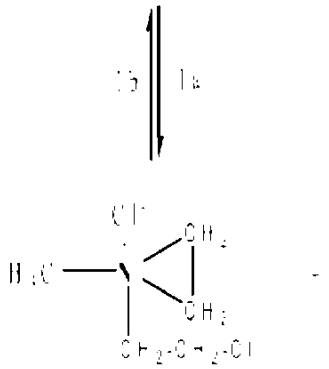
Buluş sahipleri, propilen glikolün (PG) farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan yararlı olduğunu bildirmektedir. Propilen glikol (PG), farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanlarda kirletici olabilecek olan nükleofillerin izlenmesi için hidrojen bağı oluşturabilir, böylece iz nükleofillerinin nükleofilik kuvvetini azaltır.

Aşağıda ok 5c ile temsil edilen reaksiyon, azot hardalının HX ile reaksiyona sokulması yoluyla söz konusu serbest formda yüksek oranda reaktif Nitrojen Mustard alkilleyici ajanların farmasötik olarak kabul edilebilir HX tuzlarına dönüştürülmesiyle stabilize edilmiş stabilize edilmiş Nitrojen Mustard HX kompozisyonlarının oluşumunu göstermektedir.

Reaksiyon 5: Yapı IX ile temsil edilen Nitrojen Mustard · HX'in oluşumu, burada Nitrojen Mustard, yukarıda Reaksiyon 1'de olduğu gibi Yapı I ile temsil edilir.



I IX



II

X^- avantajlı bir şekilde CI^-, Br^-, I^- veya HSO_4^- veya NO_3^- gibi halojenür olabilir, buradaki HX, sırasıyla HCI, HBr, HI veya H_2SO_4 veya HNO_3 olabilir. Alternatif olarak farmasötik olarak kabul edilebilir HX tuzları, uygun toksik olmayan organik veya inorganik asitlerden veya inorganik bazlardan oluşturulan geleneksel asit ilave tuzlarını veya baz ilave tuzlarını içerir. Örnek asit ilave tuzları, hidroklorik asit, hidrobromik asit gibi inorganik asitlerden türetilenleri, hidroiodik asit, sülfürik asit, sülfamik asit, fosforik asit ve nitrik asit ve p-tolüensülfonik asit gibi organik asitlerden türetilenleri, metansülfonik asit, etan-disülfonik asit, izetiyonik asit, oksalik asit, p-bromofenilsülfonik asit, karbonik asit, süksinik asit, sitrik asit, benzoik asit, 2-asetoksibenzoik asit, asetik asit, fenilasetik asit, propiyonik asit, glikolik asit, stearik asit, laktik asit, malik asit, tartarik asit, askorbik asit, maleik asit, hidroksimaleik asit, glutamik asit, salisilik asit, sülfanilik asit ve fumarik asit içerir. Örnek baz ekleme tuzları, amonyum hidroksitlerden türetilenleri (örneğin, tetrametilamonyum hidroksit gibi bir kuaterner amonyum

hidroksit), alkali veya alkalin toprak metal hidroksitleri gibi inorganik bazlardan türetilenleri (örneğin, sodyum, potasyum, lityum, kalsiyum veya magnezyum) ve bazik amino asitler gibi toksik olmayan organik bazlardan türetilenleri içerir.

Bir uygulamada, bu buluşun farmasötik bileşimi, sedef hastalığı, egzama, aktinik keratoz, lupus, sarkoidoz, alopesi, kutanöz T-Hücre lenfoması (yani, mikoz fungoidleri), lenforetiküler neoplazm, plevral ve peritoneal efüzyonlar, kutanöz B hücreli lenfoma, cildin psödoptomları, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, bronkojenik karsinom, malign melanom, lenfosarkom, kronik lenfositik lösemi, polisitemi vera, lenfomatoid papuloz, Mucha-Habberman hastalığı (PLEVA), vitil ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir cilt hastalığının tedavisinde kullanım içindir,

Vitiligo tedavisi için topikal NM kullanımı için gerekçe, NM'nin enflamatuar bir yanıtla ilişkili olmayan deri hiperpigmentasyonu ürettiği klinik ve deneysel gözlemlerde yatmaktadır. MF'nin topikal NM ile tedavisinin hiperpigmantasyon oluşturduğu uzun zamandır gözlenmiştir. Aynı fenomen, sedef hastalığının NM tedavisinde de bildirilmiştir. Aslında, buluş sahipleri topikal NM ile muamele edilmiş vitiligo rejiminin başarılı bir şekilde uygulandığını açıklamıştır. NM'nin melanogenez üzerindeki doğrudan etkisini destekleyen topikal NM'ye yanıt olarak tüysüz farelerin pigmentasyonu. İnsanlarda, ultra yapı çalışmaları topikal NM'nin, melanozom sayılarını ve epidermal mikro-çevreye toksik etkisi olmadan dağılımını arttırdığını göstermektedir.

ÖRNEK 1 (Referans)

Farmasötik olarak kabul edilebilir bir araç veya taşıyıcı içinde farmasötik olarak kabul edilebilir bir nitrojen mustard hidroklorürün ağırlıkça 100 kısmı başına, Ağırlıkça Yaklaşık 0.001 ila 2.0 Parça Bis- (2 kloroetil) metilaminden Bir Topikal Merhem Hazırlanması

Topikal merhem, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıt veya taşıyıcıda farmasötik olarak kabul edilebilir bir Nitrojen

Mustard hidroklorür içerir, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıt veya taşıyıcı, petrolatum veya etanol içermez.

Tablo 2. Birim/Parti Bileşim

Bileşen	100ml başına miktar		Parti başına	[a]	Yüzde
PPG, PG, PEG or EG USP	15-60	ml	0.15 - 0.6	L	15-60%
Etoksidiglikol Reaktifi	15-60	ml	0.15 - 0.6	L	15-60%
Hidroksipropil Selüloz NF 1500 CPS	0.75	gm	0.0075	kg	0.75%
Mentol Kristalleri USP	0 08	gm	0.0008	kg	0.08%
Butillenmiş Hidroksitolüen NF (BHT)	0.05	gm	0.0005	kg	0.05%
Gliserin USP	12.75	ml	0.1275	L	12.75%
Edetate Disodyum USP	0.05	gm	0.0005	kg	0.05%
Desil Metil Sülfoksit	0.125	gm	0.00125	kg	0.13%
Kris-Ester 236 sıvı	5	gm	0.05	kg	5.00%
Alkol Susuz % 100 SDA 3A	2.175	ml	0.02175	L	2.18%
Bis- (2-kloroetil) metilamin HCl[c]	0.001 - 2.0 gm	gm	0.00001-0.02	kg	0.001 - 2.0%

[a] aç madde er'n'n haf'f m'ktar arı, 'ma at sırasındak' kayıp arı te af' etmek 'ç'n gerekt'ğ' şek' de ku' anı ab' 'r.
[b] Merck & Co., West Po'nt, PA 19486'dan tem'n ed' eb' 'r.

İmalat

Topikal merhem, örneğin, Bis- (2-kloroetil) metilamin·HCI olarak ağırlıkça yüzde 0.001 - 2.0 olarak nitrojen mustarda sahip, yukarıda Reaksiyon 5'de olduğu gibi, yapı IX, aşağıdaki genel prosedüre göre üretilebilir:

Merhemin hazırlanması

1. Tüm kuru eksipiyan bileşenleri, Tablo 2'deki formüle göre birleştirilir ve tartılır ve uygun bir kaba yerleştirilir. Bundan sonra, bir yardımcı madde, Nitrojen Mustard'ın serbest formuna veya farmasötik olarak kabul edilebilir HX tuzuna dökme sağlamak üzere ilave edilen etkisiz bir maddedir. Bundan sonra, kuru eksipiyan bileşenlerinin gram, örneğin gm gibi katı ağırlık olarak eklendiği belirtilmektedir.

2. Kuru malzemenin parçacık boyutları, titrasyon yoluyla muntazam bir boyuta indirgenir.

3. Polipropilen glikol (PPG), propilen glikol (PG), polietilen glikol (PEG) veya etilen glikol (EG) ağırlıkça yaklaşık yüzde 15 ilâ yaklaşık yüzde 60 oranında pürüzsüz bir macun oluşturmak için geometrik dilüsyon prensibi ile eklenir. Yumuşak bir macun elde edildikten sonra, propilen veya etilen glikol, akış benzeri bir kaliteyi koruyan bir hacim elde edilinceye kadar eklenmeye

devam eder.

4. Tüm içerikler daha sonra büyük bir laboratuvar bardağına aktarılır. Bir döndürme çubuğu eklenir ve laboratuvar bardağı manyetik bir karıştırma plakasına yerleştirilir ve karıştırma başlatılır.

5. Karışım dönmeye devam ederken, gliserin eklenir. Karışım dönüşürken, orijinal kap ağırlıkça yaklaşık yüzde 15 ila yaklaşık yüzde 60 etoksiglikol ile yıkanır ve kapın içeriği laboratuvar bardağı içindeki döndürülmüş karışıma eklenir.

6. Etoksi diglikol eklendikten sonra, döndürülmüş karışıma kris-ester eklenir. Bu karışım yaklaşık bir veya iki saat boyunca döndürülür. Döndürme bittikten sonra, karışım örtülür ve gece boyunca bekletilir.

7. Ertesi gün, karışım, minimum ya da hiç havayla eşit bir tutarlılığa kadar yüksek kesmeli bir karıştırıcı ile karıştırılır. Karıştırma sırasında hava ve nem, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 0.1 torr arasında bir vakum uygulanarak uzaklaştırılabilir. Karışım daha sonra kuru nitrojen eklenerek çevre basıncına getirilir.

Nitrojen Mustard ekleme

8. Uygun Nitrojen Mustard konsantrasyonu ve miktarı mutlak alkolle (200 geçirmez) sulandırılır, sonra uygun miktarda susuz araç veya taşıyıcıya eklenmekte olup, burada sulu olmayan araç veya taşıyıcı, vazelin veya etanol içermez ve 60-90 saniye boyunca çalkalama yoluyla muntazam bir kıvamda karıştırılır. Örneğin, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard'ın mg/ml'si içindeki bir konsantrasyon; · Sulu olmayan araç veya taşıyıcı içinde petrol veya etanol içermeyen HCI avantajlı bir şekilde yaklaşık 1 mg Nitrojen Mustard'dan • Sulu olmayan her araç için HCI ila 100 ml sulu olmayan araç için yaklaşık 2000mg Nitrojen Mustard. Örneğin, sulu olmayan bir taşıyıcıda veya petrolatum veya etanol içermeyen taşıyıcıda mg/ml Nitrojen Mustard HCl'deki konsantrasyon, 100 ml susuz araç veya taşıyıcı

içermeyen 100 ml sulu olmayan araç veya taşıyıcı için yaklaşık 10 mg Nitrojen Mustard HCI'den 100 ml susuz araç veya taşıyıcı içermeyen 100 ml sulu olmayan araç veya taşıyıcı başına 40 mg Nitrojen Mustard HCI'den avantajlıdır. Örneğin, petrolatum veya etanol içermeyen, sulu olmayan bir aracıda veya taşıyıcıda kullanılan, mg/ml Nitrojen Mustard · HCI konsantrasyonunda, avantajlı olarak petrol veya etanol içermeyen sulu olmayan araç veya taşıyıcıda kullanulan 100 ml başına yaklaşık 15mg Nitrojen Mustard · HCI ila petrol veya etanol içermeyen sulu olmayan araç veya taşıyıcıda kullanılan 100 ml başına yaklaşık 30 mg Nitrojen Mustard · HCI'dir.

9. Bu karışım daha sonra 50 ml'lik flip top plastik silindirin içine dökülür ve uygun hastaya gönderilir.

Temizleme

İşlemde kullanılan tüm kaplar bir Sodyum Tiyosülfat-Sodyum Bikarbonat sulu banyosuna yerleştirilir. İçerikler 2 saat banyoda bırakılır ve sonra yıkanır. Banyo daha sonra normal yollarla atılır. Not: Sodyum Tiyosülfat, normal yollarla atılabilecek zararsız, güvenli bir karışım oluşturmak için Nitrojen Mustard ile reaksiyona girer.

ÖRNEK 2 (Referans)

Topikal Merhem Ağırlığına Göre 100 Parça Başına Farmasötik Olarak Kabul Edilebilir Bir Araç veya Taşıyıcıda Farmasötik Olarak Kabul Edilebilir Bir Nitrojen Mustard Hidroklorür içinde Topikal Merhem Hazırlama, Tepkime 5'te gösterildiği gibi ağırlıkça yaklaşık 0.001 ila yaklaşık 2.0 kısım Bis- (2 kloroetil) metilamin Hidroklorür, yapı IX, supra

İlaç ürünü formülasyonu, bir topikal merhem bazında farmasötik olarak kabul edilebilir bir araç veya taşıyıcıda farmasötik olarak kabul edilebilir bir Nitrojen Mustard hidroklorür içerir. Bileşenler/bileşim aşağıdaki Tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 3. Birim/Parti Bileşim

Bileşen[a]	Topikal Merhem Ağırlığına Göre 100 Parça Başına Parça
Dimetikon, Siklometikon, veya HO(CH2CH2O)2R (c)	10-60
Etoksidiglikol Reaktif	10-16
Hidroksipropil Selüloz NF 1500 CPS	0-5
Mentol Kristal USP	0-1
Butillenmiş Hidroksitoluen NF (BHT)	0-1
Gliserin USP	1-2
Edetate Disodyum USP	0-0.05
Desmetil Sülfoksit	0-0.125
Krill-Ester 236 sıvı	0-5
Susuz Sekonder veya Tersiyer Alkol	1-20

(devamı)

Bileşen	Topikal Merhem Ağırlığına Göre 100 Parça
Bis-(2-kloroetil)metilamin HCl	0.001 - 2.0
C-H(2+2)COOH, (n=1-6)	0.01-15

a Ilaç maddelerinin hafif miktarları, imalat sırasındaki kayıpları telafi etmek için gerektiği şekilde kullanılabilir.
b Merck & Co., West Point, PA 19486'dan temin edilebilir.

Akıcı olabilen sulu olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir sulu olmayan taşıyıcı veya krem veya merhemler gibi petrol veya etanol içermeyen akıcı olan etanol içermeyen taşıyıcı olarak kabul edilebilir sulu olmayan taşıyıcı veya taşıyıcı, nükleofiller içermez; örneğin, Nitrojen Mustardın veya HX tuzunun serbest halini parçalayabilen su veya etanol, yukarıda belirtildiği gibi Reaksiyon 5'te gösterildiği gibi yapı IX, esasen nem içeriğine sahip olmayan dimetikon veya siklometikon gibi dimetil polisiloksan sıvısı olabilir.

Bundan sonra dimetikon düşük viskoziteli silikonlar, düşük viskoziteli, örn. 25 ° C'de polidimetilsiloksanlarda yaklaşık 1 cps ila yaklaşık 1,000 cps, Heksametildisiloksan, CAS # 107-46-0, saf silikon 1cSt, uçucu silikon, uçucu silikonlar, uçucu polidimetilsiloksanlar, düşük sıcaklık silikonları, cilt bakım silikonu, cilt bakım silikonları, Octametiltrisiloksan, CAS # 107-51-7, CAS107-51-7, Dekametiltetrasiloksan, (CAS # 141-62-8, Dodesametilpentasiloksan CAS # 141-63-9, trisiloksan, düşük viskoziteli dimetikon, uçucu dimetikon,kozmetik dimetikon sıvısı, kozmetik baz sıvıları, güneş kremi silikonu, terlemeyi önleyici silikon, saç bakımı silikonu, düşük yüzey gerilimli silikon ve düşük buharlaşma silikon ısısı anlamına gelir.

Bundan sonra, siklometikon, siklopentasiloksan, uçucu poy dimetilsiklosiloksan, CAS 541-02-6, CAS # 541-02-6, düşük yüzey gerilimli silikon, uçucu silikon, D5 silikon, Dow Corning 245 sıvı, DC 245 sıvı, 245 silikon, cilt kremi silikon, terlemeyi önleyici silikon, güneş kremi silikonu,cilt için silikon, cilt bakımı için silikon, vücut bakımı için silikon, banyo yağı silikonu, GE 1202, GE SF1202 siklopentasiloksan, D5 Siklopentasiloksan ve D5 Dekametilsiklopentasiloksan anlamına gelir.

Genel olarak, dimetikon ve siklometikon, iyi yumuşama, güçlü nemlendirme ve nemlendirici özelliklere sahip dimetil silikon yağlarıdır. Dimetikon ve siklometikon, su olarak çok düşük nem içeriğine sahiptir yani ağırlıkça <%0.1, çünkü OH ile durdurulmuş polimerler yerine metil dururlar.

İmalat

Örneğin, ağırlıkça yüzde 0.001-2.0 oranında Bis- (2-kloroetil) metilamin • HCI, Yapı IX, reaksiyon 5'de olduğu gibi IX, Dimetikon veya Siklometikon Merhem'de olduğu gibi ilaç ürünü aşağıdaki genel prosedüre göre imal edilebilir:

Dimetikon veya Siklometikon merhem hazırlanması

a) Tüm kuru eksipiyan bileşenleri, Tablo 3'deki formüle göre birleştirilir ve tartılır ve uygun bir kaba yerleştirilir.

b) Kuru malzemenin parçacık boyutları, titrasyon yoluyla muntazam bir boyuta indirgenir.

c) Dimetikon veya siklometikon ağırlıkça yaklaşık yüzde 10 ila yaklaşık yüzde 60 oranında düz bir macun oluşturmak için geometrik seyreltme prensibi ile eklenir. Yumuşak bir macun elde edildikten sonra, Dimethicone veya cyclomethicone, benzer bir akış kalitesini koruyan bir hacim elde edilene kadar eklenmeye devam eder.

d) Tüm içerikler daha sonra büyük bir laboratuvar bardağına aktarılır. Bir döndürme çubuğu eklenir ve laboratuvar bardağı manyetik bir karıştırma plakasına yerleştirilir ve karıştırma

başlatılır.

e) Karışım dönmeye devam ederken, gliserin eklenir. Karışım dönüşürken, orijinal kap ağırlıkça yaklaşık yüzde 10 ila yaklaşık yüzde 16 etoksiglikol ile yıkanır ve kapın içeriği beher içindeki eğirme karışımına eklenir.

f) Etoksdiiglikol eklendikten sonra, $C_nH_{(2n+2)}COOH$ formülüne sahip ağırlıkça yaklaşık yüzde 0.01 ila 15'lik bir pH değiştiriciden, eğirilen karışıma (n = 1-6) bir formül ilave edilir. Bu karışım daha sonra yaklaşık bir ila iki saat boyunca döndürülür. Döndürme bittikten sonra, karışım örtülür ve gece boyunca bekletilir.

g) Ertesi gün, karışım, minimum ya da hiç havayla eşit bir tutarlılığa kadar yüksek kesmeli bir karıştırıcı ile karıştırılır. Karıştırma sırasında hava ve nem, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 0.1 torr arasında bir vakum uygulanarak uzaklaştırılabilir. Karışım daha sonra kuru nitrojen eklenerek çevre basıncına getirilir.

Nitrojen Mustard ve Dimetikon veya Siklometikon Sulu Olmayan Araç veya Taşıyıcının birleştirilmesi, yukarıda g) aşamasındaki petrolatum veya etanol içermeyen.

Temel olarak tamamen tek biçimli bir kıvama sahip farmasötik olarak kabul edilebilir bir Nitrojen Mustard • HCI, 1) izopropil alkol gibi bir ikincil veya üçüncül alkol ile sulandırılmış olan uygun bir miktarda Nitrojen Mustard'ı, burada etanol izopropil alkol gibi ikincil veya üçüncül alkolden titizlikle çıkarılmıştır, ve 2) yukarıdaki (g) aşamasından petrolatum veya etanol içermeyen uygun miktarda sulu olmayan aracıyı veya taşıyıcıyı, burada susuz taşıyıcı veya taşıyıcı petrolatum veya etanol içermez karıştırmak için yüksek kesmeli bir karıştırıcı kullanılarak 60-90 saniye çalkalanarak oluşturulabilir. Örneğin, sulu olmayan araç veya taşıyıcı içinde, petrolatum veya etanol içermeyen, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard HCl'nin mg/ml konsantrasyonunda, avantajlı bir şekilde, 100 ml sulu olmayan bir araç için yaklaşık 1 mg Nitrojen Mustard -

HCI'den, 100 ml sulu olmayan bir araç başına yaklaşık 2000 mg Nitrojen Mustard · HCl'ye kadardır. Başka bir örnekte, sulu olmayan bir araç veya taşıyıcı içinde kullanılan, petrolatum veya etanol içermeyen, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard • HCI'nin mg/ml'sindeki bir konsantrasyon avantajlı bir şekilde, 100 ml sulu olmayan araç veya taşıyıcı için, petrol veya etanol içermeyen 100 ml sulu olmayan bir araç veya taşıyıcı için yaklaşık 10 mg Nitrojen Mustard HCl'den, 100 ml sulu olmayan petrolatum veya etanol içermeyen araç veya taşıyıcı için yaklaşık 40 mg Azotlu Hardal HCl'dir. Başka bir örnekte, sulu olmayan bir araç veya taşıyıcı içinde kullanılan, petrolatum veya etanol içermeyen, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard • HCI'nin mg/ml'sindeki bir konsantrasyon avantajlı bir şekilde, 100 ml sulu olmayan araç veya taşıyıcı için, petrol veya etanol içermeyen 100 ml sulu olmayan bir araç veya taşıyıcı için yaklaşık 15mg Nitrojen Mustard HCl'den, 100 ml sulu olmayan petrolatum veya etanol içermeyen araç veya taşıyıcı için yaklaşık 30 mg Azotlu Hardal HCl'dir. Bu karışım daha sonra 50 ml'lik flip top plastik silindirin içine dökülür ve uygun hastaya gönderilir.

Mucitler, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 0.2 ml, yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 0.5 ml veya yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 1 ml olan düşük hacimli kapların avantajlı bir şekilde, 50 ml flip-top plastik silindirlerden daha kısa bir kullanım süresi boyunca farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard HCl'nin 1 ila 10 uygulamasını sağlamak için kullanılabileceğini açıklar; böylelikle çevre suyu gibi düşük miktarlarda nükleofillerin veya metanol veya etanol gibi diğer çevre nükleofillerinin, üst kapaklı plastik silindirin 100 ila 1000 uygulama boyunca çevre ortamına açılmasından daha düşük hacimli kaplara sokulabilmesidir. Buluş sahipleri, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard, yaklaşık 1 ila 10 uygulama için amaçlanan düşük hacimli kaplarda bulunduğunda, yukarıda açıklanan Reaksiyon 5'te tasvir edilen serbest biçimli azot hardalı veya HX tuzu, yapı IX'in ayrışmasının azalmasını

beklemektedir. Teoride, Nitrojen Mustard serbest formunun veya HX tuzunun klorürleri, su veya etanol gibi nükleofilik atak ile yer değiştirebilir ve Cl'nin bir OH ile ikame edilmesiyle sonuçlanabilir. Nitrojen Mustard veya HX tuzunun serbest formunun bahsedilen ayrışmasından, azot hardalinin ortamdaki su, etanol veya diğer nükleofillerin izlerinden izole edilmesiyle önlenebilir. Şekil 1'de, infra, gösterildiği gibi bir cihaz (20) bu daha küçük hacimli kabı göstermektedir.

Şekil 1, sulu olmayan, petrolatum veya etanol veya stabilize edilmiş uçucu alkilleyici madde veya stabilize edilmiş uçucu alkilleyici maddenin HX tuzunu içermeyen ancak bir duvar (31) ile çevrili bir bölme (25)içeren, araç veya taşıyıcıda farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard · HCI'yı içeren aparatın (20) önden enine kesit görüntüsünü gösterir. Duvar (31) bir dış yüzey (28) ve bir iç yüzey (23), ısı contaları (24 ve 21) ve açıklığı (30) içermektedir. Birinci bölme (25), farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard HCI'nın, yukarıda, açıklıktan (30) esasen tamamen homojen bir karışımı ile yüklenebilir. Açıklık (30) tapa (22) ile kapatılabilir. Tıpa (22), duvar (31) ile aynı malzemeden veya daha düşük erime noktalı bir plastik veya balmumu malzemesinden yapılabilir.

Şekil 2, tapayı (22) ve ısı contalarını (21 ve 24) erime noktalarına ısıtarak ısı geçirmezleri (26 ve 27) oluşturduktan sonra aparatı (20) göstermekte olup, burada fiziksel olarak ve mekanik olarak çiftlerin ısıtılması, mekanik olarak güçlü ısı yalıtımları (26 ve 27) oluşturmak için ısı contaları (21 ve 24) içerir.

Şekil 3, tapa (22) içinde tırtıklı delikler (33 ve 34) oluşturulduktan sonra bir sıkma aleti veya tırtıklı delikler (33 ve 34) oluşturmak için uygun bir cihaz kullanarak cihazı (20) göstermektedir. Tırtıklı delikler (33 ve 34), ısı contalarını (21 ve 24) zayıflatır, böylece mekanik olarak daha az güçlü hale gelirler, böylece farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard · HCı'yı hastalıklı bir alana veya alana tedavi için bir alana uygulamak isteyen hasta tarafından tapanın (22)

çıkarılması için bir yırtma çizgisine neden olurlar. Bir örnekte, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard HCl'yi hastalıklı alana veya tedavi için bölgeye uygulamak isteyen bir kişi, tapayı (22) aparatın (20) duvarından (31) sökerek duvardaki (31) açıklığı (30) çıkarabilir, böylece, duvarı (31) sıkmak veya duvara basınç uygulamak, cihazın (20) hacmini azaltır, böylece farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard (HCI), hastalıklı alana veya alana tedavi için uygulanacak açıklık (30) boyunca dışarı akar.

Bir örnekte, sulu olmayan araç veya taşıyıcı içinde, bölmede (25) vazelin veya etanol içermeyen, farmasötik olarak kabul edilebilir bir Nitrojen Mustard · HCI konsantrasyonu 100 ml sulu olmayan araç için yaklaşık 1 mg Nitrojen Mustard- HCI ila 100 ml sulu olmayan araç başına yaklaşık 2000 mg Nitrojen Mustard · HCl'dir. Başka bir örnekte, sulu olmayan araç veya taşıyıcı içinde, petrolatum veya etanol içermeyen, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard · HCI konsantrasyonu, petrol veya etanol içermeyen, sulu olmayan araç veya taşıyıcıda 100 ml başına yaklaşık 10 mg Nitrojen Mustard - HCI ila petrol veya etanol içermeyen sulu olmayan araç veya taşıyıcıda 100 ml başına yaklaşık 40 mg Nitrojen Mustard · HCl'dir. Bir başka örnekte, sulu olmayan araç veya taşıyıcı içinde, petrolatum veya etanol içermeyen, farmasötik olarak kabul edilebilir Nitrojen Mustard · HCI konsantrasyonu, avantajlı bir şekilde, petrol veya etanol içermeyen, sulu olmayan araç veya taşıyıcıda 100 ml başına yaklaşık 15 mg Nitrojen Mustard - HCI ila petrol veya etanol içermeyen, sulu olmayan araç veya taşıyıcıda 100 ml başına yaklaşık 30 mg Nitrojen Mustard • HCI'dir. Dış duvarda (31) bir açıklığın oluşturulmasıyla bir delik veya açıklık (30) yapılabilir, bıu açıklık (30) ile Nitrojen Mustard'ın bu karışımı daha sonra hastanın tedavisi için bir doktorun reçetesiyle sağlanır.

Aparatın (20) dış duvarı (31), g) aşamasının veya 9. aşamanın/supra karışımının ve/veya sulandırılmış nitrojen mustard çözeltilerinin karışımına karşı geçirimsizdir. Duvar

(31), etilen/propilen kopolimerleri, etilen/etil akrilat kopolimeri, etilen/vinil asetat kopolimerleri, silikon elastomerleri, tıbbi dereceli polidimetilsiloksanlar, neopren kauçuk, poliizobütilen, klorlanmış polietilen, polivinil klorür, vinilklobin-vinil asetat kopolimeri, polimetakrilat polimeri (hidrojel), poliviniliden klorür, polietilen tereftalat), bütil kauçuk, epiklorohidrin kauçuklar, etilen-vinil alkol kopolimer, etilen vinil oksietanol kopolimeri; silikon kopolimerler, polisiloksan-polikarbonat kopolimerler, polisiloksan-polietilen oksit kopolimerler, polisiloksanpolimetakrilat kopolimerler, polisiloksan-polimetakrilat kopolimerleri, polisiloksan-alkilen kopolimerleri polisiloksan-etilen kopolimerleri, polisiloksan-alkilenesilan kopolimerleri, polisiloksanetilenesilan kopolimerleri, selüloz polimerleri, metil selüloz, Etil selüloz, hidroksipropil metil selüloz, selüloz esterleri, polikarbonatlar, polyesterler, politetrafloroetilen, nişastalar, jelatinler, doğal zamklar, sentetik zamklar ve bunların kombinasyonlarını içeren elastomerik malzemelerden yapılabilir.

Temizleme

İşlemde kullanılan tüm kaplar, %5 a/h sodyum bikarbonat-sodyum tiyosülfat sulu banyosuna yerleştirilir. İçerikler 2 saat banyoda bırakılır ve sonra yıkanır. Banyo daha sonra normal yollarla atılır. Not: Sodyum Tiyosülfat, normal yollarla atılabilecek zararsız, güvenli bir karışım oluşturmak için Nitrojen Mustard ile reaksiyona girer.

Yaupon Therapeutics, Inc. Nitrojen Mustard Jeli (Merhem) Formülasyon Geliştirme Programı

Yaupon Therapeutics, Inc., 2003 yılının Haziran ayında topikal Nitrojen Mustard için bir formülasyon geliştirme planı başlattı. İlk pilot partiler bir eczacı tarafından birleştirildi ve Tablo 4'te (aşağıdaki) listelenen aşağıdaki formülden oluştu:

Tablo 4: Formülasyon Geliştirme Planı Formülü

Malzeme adı	Üretici tedarikçi	% Mevcut
Hidroksipropil Selüloz, MXF	Hercules Incorporated (Wilmington, DE)	2.00
Edetat Disodyum Dihidrat, USP		0.01
	Spectrum Chemicals (New Brunswick, NJ)	0.05
Mentol, USP	Spectrum Chemicals	0.01
Butillenmiş Hidroksitolüen, USP	Spectrum Chemicals	49.91
2- (2-etoksietoksi) etanol (farmasötik dereceli)	Gattefosse (SAINT PRIEST, Cedex, Fransa)	15.27
Saf alkol, USP	Spectrum Chemicals	17.57
Propilen Glikol, USP	Spectrum Chemicals	11.33
Gliserin, USP	Spectrum Chemicals	3.65
Sitrik Asit, USP	Spectrum Chemicals	0.18
Nitrojen Mustard + Sodyum Klorür (Mustargen® kullanımından)	Merck & Co. (Whitehouse Station, NJ)	0.02

Bu formül kozmetik uygunluk için tasarlanmıştır, ancak standart alüminyum folyo borularda bozunma, büyük ölçekli üretim ve paketleme potansiyeli dikkate alınmamıştı. Böylece, başlangıçtaki stabilite çalışması, işlemin pilot ölçeklendirilmesi ve doldurulmasından sonra, formül, mevcut formülasyon olan Tablo 5'te (aşağıda) listelenen aşağıdaki formüle değiştirildi: s

Tablo 5. Sulu olmayan, petrolatum olmayan bir araç veya taşıyıcıda NM'nin Mevcut Formülasyonu (buluşa göre).

Bileşen	**Kalite Standardı**	**Fonksiyon**	**Tüp Başına Miktar**	**Ağırlıkça Yüzde**
Mekloretamin Hidroklorid	USP	Aktif Farmasötik Bileşen	0.0051 g	0.02
Hidroksipropil Selüloz	NF	Kıvamlaştırıcı	0.51 g	2,00
Edetat Disodyum, (Dihidrat)	USP	Kenetleme Maddesi	0.00255 g	0,01
(DL) Mentol	USP	Soğutma Maddesi	0.01275 g	0,05
Butillenmiş Hidroksitolüen	NF	Koruyucu	0.00255 g	0,01
Dietilen Glikol Monoetil Eter (2- (2-etoksietoksi) etanol)	NF	Seyreltici	12.72705 g	49,91
İzopropil alkol	USP	Islatıcı Madde	3.89385 g	15,27
Propilen Glikol	USP	Çözündürücü	4.48035 g	17,57
Gliserin	USP	Yüzey Aktif Madde	2.88915 g	11,33
Laktik Asit (Rasemik)	USP	pH Ayarlayıcı	0.93075 g	3,65
Sodyum Klorür	USP	İyonSerbestBırakıcı	0.0459 g	0,18

Toplam Ağırlık			25.5 g	100

Nitrojen Mustard (NM) Merhem Serilerinin Kararlılığı

NM'yi seyreltmek için kullanılan alkollerdeki farklılıkları değerlendirmek için NM merheminin ilk Ar-Ge grupları üretildi. Örnekler çeşitli sıcaklık koşullarında (5, 25 ve 40°C) test edildi ve bir HPLC tahlili kullanılarak kararlılık açısından değerlendirildi.

Pilot parti 09-08-05 (~%15 etanol) üretimden 1,2 ve 3 hafta sonra stabilite açısından test edildiğinde aşağıdaki sonuçları verdi (Bkz. Tablo # 6).

Tablo 6: Pilot partinin etiket gücü 09-08-05

Değerlendirme	Depolama sıcaklığı	Etiket Gücü (%)
7	5°C	96,36
	25 °C	81,37
	40 °C	20,50
14	5 °C	92,94
	25 °C	68,44
	40 °C	1,26
21	5 °C	92,83
	25 °C	58,85
	40 °C	-2,22

Pilot parti 10-05-05 (~%15 izopropanol), üretimden 10, 15 ve 20 gün sonra stabilite açısından test edildiğinde aşağıdaki sonuçları verdi (Tablo # 7).

Tablo 7: Çeşitli sıcaklıklarda depolanan pilot parti 10-05-05'in fazla

Değerlendirme günü	Depolama Sıcaklığı	gücü (%)
10	Etiketi	99,54
	5 °C	98,42
	25 °C	79,25
	40 °C	
15	5 °C	99,11
	25 °C	95,75
	40 °C	72,91
20	5 °C	96,89
	25 °C	93,07
	40 °C	67,48

Buluş sahipleri, ortam sıcaklığında 18 ay saklandıktan sonra, yani yaklaşık 20° ila yaklaşık 25°C arasında, Tablo 5'teki formülasyona dayanarak aktif Mechlorethamine Hydrochloride'in +/-%20 veya daha az kaybı olduğunu bildirmiştir.

Aşağıdaki veriler, Etanol'ün, izopropil alkolün kullanmadığı NM'nin belirgin bir şekilde bozulmasına neden olduğunu ortaya koydu. Formülasyon bu farklılıkları yansıtacak şekilde değiştirildi (Bkz. Tablo 5 (yukarıdaki).

pH Etkileri

NM'yi çözündürmek için kullanılan çözücüyü optimize etmek için yapılan yukarıdaki çalışmaya ek olarak, pH'ın NM bozulması üzerindeki dengeleyici etkilerini değerlendirmek için de çalışmalar yapıldı. Aşağıdaki grafikte, Şekil 4, farklı çözeltilerde NM ayrışmasının zaman dilimini göstermektedir. Şekil 4, pH 7.0 tamponunda NM'nin daha hızlı parçalandığını gösterir, bu çözeltideki yarı ömrü yaklaşık 2 saattir ve Şekil 4, 28 saat sonra tamamen NM'nin parçalandığını gösterir. Şekil 5, NM'nin daha yüksek pH çözeltilerinde daha hızlı çözüldüğünü gösterir ve inorganik tuzlar, ayrışmasını da hızlandırabilir.

Yapı XX. 2- (2-etoksietoksi) etanolün yapısı.

XX



Mechlorethamine hidroklorür (bundan sonra MCHCI), kanser ve diğer koşulların tedavisi için sistematik olarak sitotoksik bir madde olarak kullanılan bir alkilasyon Nitrojen Mustard'dır. MCHCI ayrıca sedef hastalığı ve diğer dermatolojik hastalıkların tedavisinde topikal olarak kullanılır.

MCHCI kararsız bir bileşiktir ve etanol ve izopropanol gibi alkoller dahil olmak üzere baz, su ve birçok farmasötik yardımcı madde varlığında aktif olmayan ürünlere hızlı bir şekilde

bozunur. Bu haliyle, dermatolojik durumların tedavisi için günümüzde kullanılan çoğu MCHCI topikal formülasyonu, petrolatum, mineral yağ ve diğer lipofilik maddeler gibi hidrofobik eksipiyanlarda dağılmış MCHCI'den müteşekkildir. Bu ürünler sert olma eğilimindedir, cilt sürüklenmesinin yüksek olması ve cilt üzerinde lekelenebilecek ya da başkalarına sürtünebilecek, üzerinde genellikle hastalar için kabul edilemez özelliklere sahip, yapışkan, yağlı bir tabaka bırakmaktadır.

Bu ürünlerin formülasyonu genellikle MCHCI tozunun doğrudan bu viskoz maddelere karıştırılmasıyla gerçekleştirilir. Bu nedenle, kuru tozun yağlı taşıyıcıya homojen olarak dahil edilmesi ve dağıtılması, kuru tozun taşıtta topaklanması, yapıştırılması ve topaklanmasıyla karmaşıklaşır, bu nedenle, son üründe zorunlu olarak istenmeyen katı karıştırma ve homojenizasyonun yanı sıra birleştirme ve ıslatma maddeleri gerektirmektedir. Ek olarak, mevcut formülasyon metotları, kolayca süpürülen ve havada dağılan yüksek zehirli MCHCI tozunun tekrar tekrar kullanılmasını gerektirir, böylece hem personel hem de üretim tesisi için ciddi bir kirlenme riski oluşturur.

Daha az lipofilik ve amfipatik eksipiyanlar kullanan alternatif topikal formülasyonlar araştırılmıştır. Bu eksipiyanlar, 2- (2-etoksietoksi) etanol ve dietilen glikol monoetil eter dahil olmak üzere çeşitli ticari ünvanlar altında pazarlanan 2- (2-etoksietoksi) etanolü içerir.

Her ne kadar 2- (2-etoksietoksi) etanol birçok ilaç için etkili bir araç olarak görev yapmış olsa da, bir birincil alkoldür ve bu eksipiyanın birçok ticari formu, birincil alkoller 2-metoksietanol ve 2-etoksietanol de dahil olmak üzere önemli miktarda su ve diğer potansiyel nükleofilik ve solvolitik safsızlıklar içerir.

Bununla birlikte, 2- (2 etoksietoksi) etanol bir birincil alkol olmasına rağmen, mucitler, MCHCI'nin 2- (2-etoksietoksi) etanolde geniş bir konsantrasyon aralığında dağılırken geniş bir sıcaklık aralığında uzun süre boyunca stabil kaldığını rapor etmişlerdir. CHCI, %0.1 ağırlıkça/ağırlıkça veya daha fazla su

içeren ticari 2- (2-etoksietoksi) etanol içinde dağıtıldığında stabil kalır, bu genellikle bu Nitrojen Mustard'ın solvolizini arttırır. Bu laktik asit veya sodyum klorür gibi dengeleyici maddelerin dahil edilmesinin, dispersiyondaki azot hardalı stabilitesi üzerinde önemli bir etkisi yoktur ve stabil bir dispersiyon hazırlamak için gerekli değildir. Özellikle, MCHCI, 2- (2-etoksietoksi) etanol içerisinde oda sıcaklığında üç aydan fazla bir süre içinde dağıldığında tamamen kararlı kalır. Dağılımdaki MCHCI'nin önemli ölçüde bozunması sadece yüksek sıcaklıklarda not edilir. Gerçekten de böyle bir dağılımda MCHCI'nın yüzde on'undan daha azı, bir hafta boyunca 80 derece santigrat dereceye kadar sıcaklıkta depolandıktan sonra bozulmuştur.

MCHCI'nin birincil alkoller ve su varlığında ve stabilizatörler, koruyucu maddeler veya soğutma olmadan stabil kalması, özellikle MCHCI'nin birçok primer alkol, su ve bunların karışımları ile temas halinde olduğunda hızlı bir solvoliz ve nükleofilik sübstitüsyona uğradığı bilindiği için şaşırtıcıdır. Su ve primer alkoller varlığında ve yüksek sıcaklıklarda kolayca bozundığı bilinen bu beklenmeyen sonuç, burada MCHCI, pratik çalışma sıcaklıklarında 2- (2-etoksietoksi) etanol dispersiyonunda uzun süre stabil kalmıştır ve ne açık ne de tahmin edilebilirdir ve böyle bir dağılımın yenilik ve faydasını, uygulamalarını ve kullanımlarını vurgular. Aslında, 2- (2-etoksietoksi) etanolün pKa'sı ve 2- (2-etoksietoksi) etanoldeki alkoksi alkolün safsızlıkları etanolünkinden daha düşük olduğundan, teorik olarak etanolden daha fazla nükleofiliktirler. Bununla birlikte, normal olarak bu tür bileşiklere maruz kaldığında kararsız olan MCHCI, bu dağılımda oldukça kararlıdır.

Bir alkilleyici madde veya maddelerinin 2- (2-etoksietoksi) etanolde dağıtmak, bir alkilleyici maddenin bahsedilen dispersiyon formunda ve bir formülasyon yardımcısı olarak depolanması, kullanılması ve dağıtılması için uygun bir araç olabilir.

Bu şekilde hazırlanan ve kullanılan dağılım tipinin çok yönlü olduğu kullanım amacına bağlı olarak bir dağılım sağlanır ve bir macun, kaba bir dispersiyon, bir koloidal dispersiyon, bir moleküler dispersiyon, bir süspansiyon ve bir solüsyon içeren gruptan seçilir.

Aşağıdaki örnekler, mıklorethamin HCI'nın 2- (2-etoksi-etoksi) etanol varlığında stabilitesini gösterir.

Referans Örnek 3: Temsili bir dağılımın hazırlanması.

Mechlorethamine HCI (MCHCI), kuru MCHCI tozunu, 2- (2-etoksi etoksi) etanolün eklenmesi ve MCHCI'nin, örneğin karıştırılarak, sonikleştirilerek veya çalkalama yoluyla karıştırılarak dağıtılması ile bir deney tüpü, bir şişeciğe veya bir şişe gibi uygun bir kaba koyarak, 2- (2-etoksietoksi) etanol içerisinde kolayca dağılır.

Bu duruma göre, 2- (2-etoksietoksi) etanol içerisinde çözündürülmüş, ağırlıkça %0.5 oranında bir MCHCI çözeltisi 25 mL'lik bir cam şişeye 25 mg MCHCI tozu konularak, 4.975 gram 2- (2-etoksietoksi) etanol eklenerek ve 1 saat boyunca hafifçe karıştırılarak hazırlanır.

Denge çözünürlük deneyleri, MCHCI'nin 2-(2-etoksietoksi) etanol içindeki çözünürlüğünün, ağırlıkça yaklaşık %1.6 olduğunu gösterdi.

Referans Örneği 4 Mıklorethamin HCL'nin 2- (2-etoksietoksi) etanolde çeşitli sıcaklıklarda çözündürülmesi.

2- (2-etoksietoksi) etanol içinde çözünmüş ağırlık / ağırlık% 0.5'lik bir MCHCI çözeltisi hazırlandı ve alikot parçaları atmosferden kapatılan cam şişelerde çeşitli sıcaklıklarda saklandı ve zamanla stabilite açısından test edildi.

Bu stabilite çalışmalarının sonuçları, aşağıda Tablo 8 ve 9'da sunulmaktadır.

Tablo 8, stabilize edici maddelerin sodyum klorür, laktik asit veya her ikisinin dahil edilmesinin 2- (2-etoksietoksi) etanol içindeki MCHCI stabilitesini etkilemediğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, 2- (2-etoksietoksi) etanolde basit MCHCI dispersiyonları, ilave eksipiyanlar ve stabilizatörlere ihtiyaç

duyulmaksızın stabildir ve faydalı formülasyon yardımcıları olarak işlev görür.

Tablo 9, yüksek sıcaklıklarda bile, MCHCI'nin 2- (2-etoksietoksi) etanolde önemli bir süre boyunca, 1 hafta boyunca 80 ° C'lik yüksek sıcaklıklarda bile kararlı kaldığını ortaya koymaktadır. Bu, ayrıca, beklenmedik gözlemin, 2- (2-etoksietoksi) etanol içindeki bu basit MCHCI dispersiyonlarının, bu tür alkilleme maddelerinin dispersiyon içinde depolanmasını, taşınmasını ve dağıtılmasını kolaylaştırırken stabil ve çok yönlü formülasyon yardımcıları olduğu yönündeki yararlılığını ve kullanımının altını çizer.

Tablo 8. Mıklorethamin HCI'nin stabilitesi, stabilize edici maddeleri içeren sodyum klorür, laktik asit veya her ikisini içeren 2- (2-etoksietoksi) etanolde ve 2- (2-etoksietoksi) etanolde çözündürülmüş, üç hafta boyunca oda sıcaklığında saklanmıştır.

Örnek numarası	**Hafta Cinsinden Zaman**	**(MCHCI)-25°C'de saklanan numunelerde kalan Parçalanmayan Nitrojen Mustard yüzdesi (ortalama ± SD)**			
		2-(2-etoksietoksi) etanolde %0.5 MCHCI	2-(2-etoksietoksi) etanol içinde% 0.5 MCHCI + NaCl	2-(2-etoksietoksi) etanol içinde% 0.5 MCHCI + Laktik Asit	2- (2-etoksietoksi) etanol içinde% 0.5 MCHCI + NaCl + Laktik Asit
1	Bir	102.31 ±0.71	100.43±0.29	98.40±1.58	102.61 ±0.53
2	İki	97.31 ±0.38	99.05±0.24	103.68±0.14	101.11 ±0.15
3	Üç	102.94±1.21	99.39±0.52	103.57±0.19	104.72±0.07
4	Dört	97.43±0.06	97.38±0.04	95.25±0.11	103.96±0.41
5	Beş	103±2.65	100,79±0.37	100,55±0.10	101,33±0.10
6	Altı	99,59±0.05	97,23±0.31	99,98±0.06	104,65±0.27
7	Yedi	100,03±0.87	97.11 ±2.56	97,08±1.87	100,75±5.38
8	Sekiz	100,15±5.56	96,19±2.75	96,74±1.58	99,07±3.98
9	Dokuz	98,68±5.04	92,18±1.45	95,49±3.46	96,09±3.65

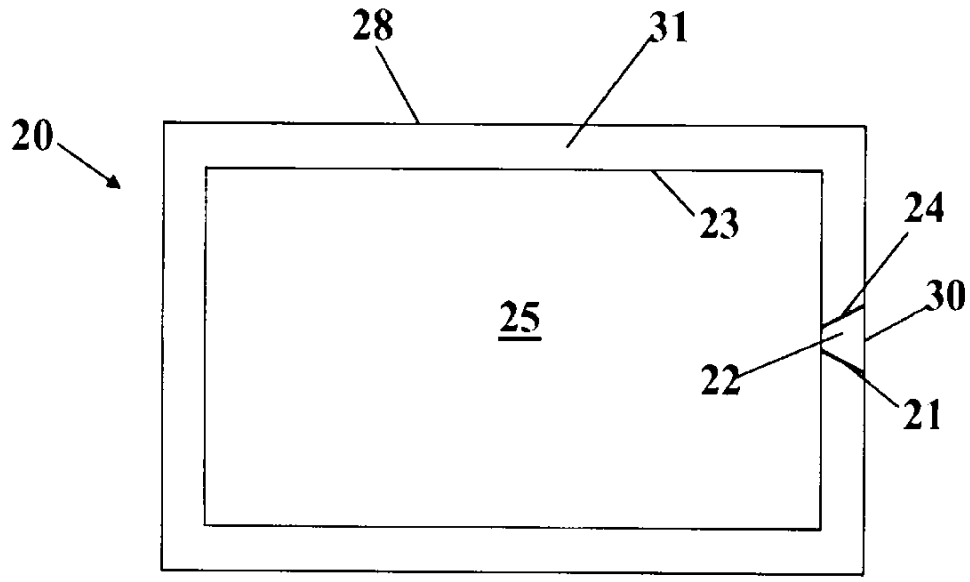
Tablo 9. MCHCI'nin kararlılığı, 2- (2-etoksietoksi) etanol içerisinde zaman içerisinde yüksek sıcaklıklarda dağıldı.

Örnek numarası	**Gün cinsinden**	**Yüksek sıcaklıkta depolanan numunelerde kalan Bozulmamış MCHCI Yüzdesi (ortalama ± SD)**

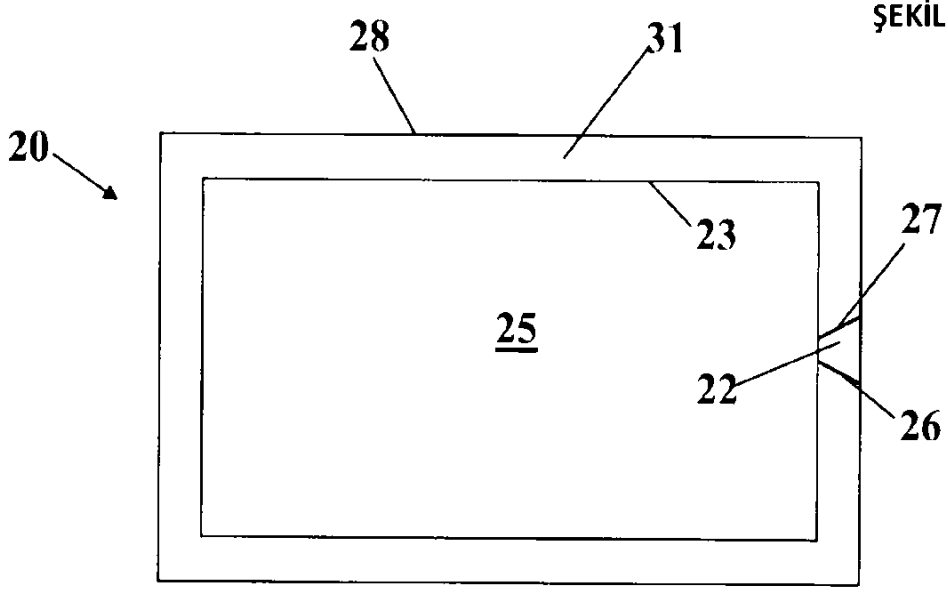
	zaman	60°C'de 2-(2-etoksietoksi) etanol içinde MCHCI (Yüzde ± SD)	80°C'de 2-(2-etoksietoksi) etanol içinde MCHCI (Yüzde ± SD)
1	Sıfır	100,76±0.91	103,13±0.86
2	Bir	99,63±3.66	97,20±6.38
3	İki	98,79±2.03	95,85±3.45
4	Üç	96,90±4.9	92,98±1.32
	Haftada Zaman		
5	Bir	92,04±4.06	90,66±4.80
6	İki	78,99±0.99	75,73±2.96
7	Üç	73,44±4.91	65,36±5.51
8	4	67,99±3.96	58,94±4.96

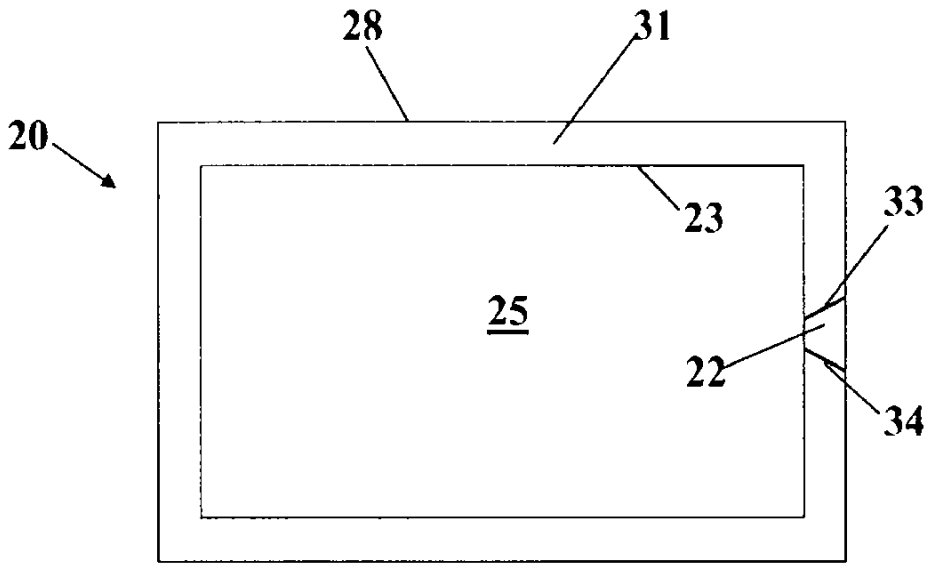
Şekil 5, zaman içinde çeşitli sıcaklıklarda 2- (2-etoksietoksi) etanol 2- (2-etoksietoksi) etanol içindeki MCHCI'nin stabilitesinin Log-lineer bir grafiğini göstermektedir.

ŞEKİL 1



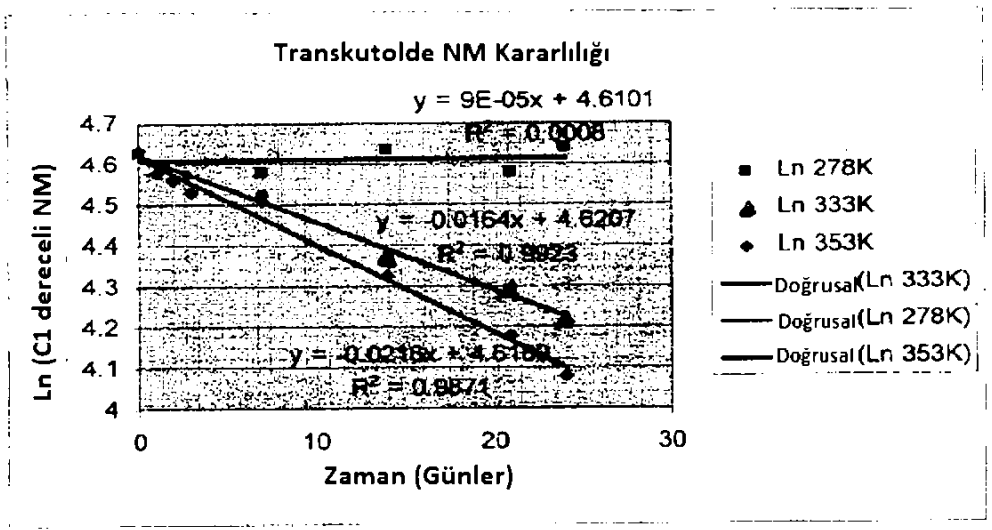
ŞEKİL 2





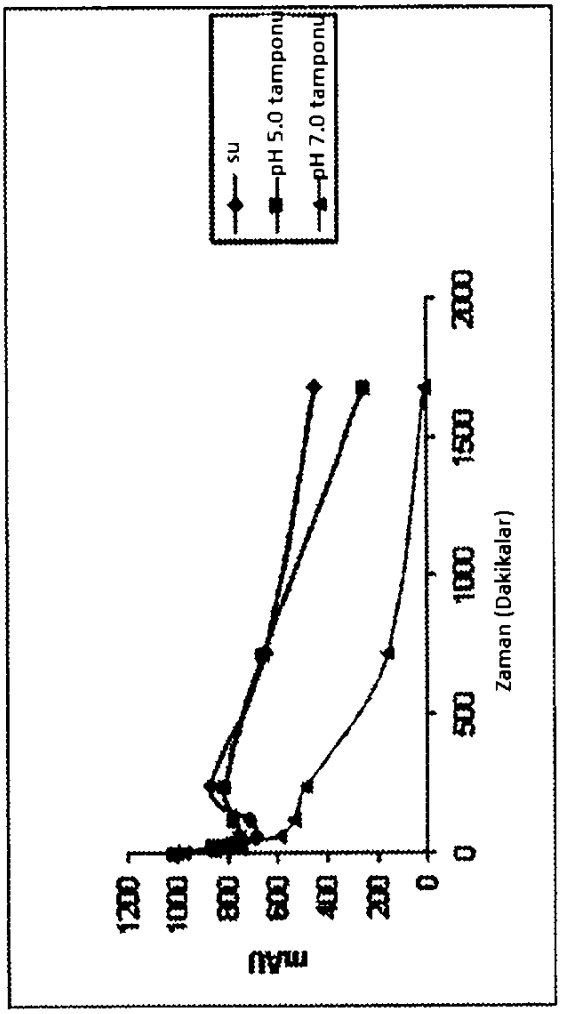
ŞEKİL 3

Zaman içinde çeşitli sıcaklıklarda Transcutol P^{TM}'de bulunan MCHCl stabilitesinin log-lineer grafiği



ŞEKİL 4

MCHCl Ayrışma Hızı Vs. pH



ŞEKİL 5