



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101175735 B

(45) 授权公告日 2014.04.23

(21) 申请号 200680016627.X

(22) 申请日 2006.03.14

(30) 优先权数据

60/661,356 2005.03.14 US

60/751,128 2005.12.16 US

11/369,305 2006.03.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2007.11.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2006/009060 2006.03.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02006/099385 EN 2006.09.21

(73) 专利权人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿尔施维尔

(72) 发明人 P·克鲁克斯 M·A·平利

R·阿朗索

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 钟守期 唐铁军

(51) Int. Cl.

C07D 265/00 (2006.01)

C07C 211/00 (2006.01)

A01N 43/58 (2006.01)

A01N 3/00 (2006.01)

A01N 33/02 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

(56) 对比文件

US 3904766 A, 1975.09.09,

WO 2004050057 A2, 2007.06.17,

WO 03037380 A1, 2003.05.07,

审查员 温国永

权利要求书1页 说明书22页 附图3页

(54) 发明名称

挥发性烷基化剂的稳定组合物及其使用方法

(57) 摘要

用于治疗癌症的一种组合物和方法。用于治疗皮肤病的该组合物包括：一种氮芥或一种氮芥的HX盐，其中所述氮芥或氮芥的HX盐存在于一种不包括凡士林或乙醇的非水性的载体中，其中所述不包括凡士林或乙醇的非水性载体不包括凡士林或乙醇。该方法包括对受感染的皮肤局部地施用氮芥或氮芥的HX盐的组合物，其中所述氮芥或氮芥的HX盐存在于一种不包括凡士林或乙醇的非水性载体中，其中所述非水性载体不包括凡士林或乙醇。

1. 一种局部药物组合物, 包含:

双-(2-氯乙基)甲基胺或双-(2-氯乙基)甲基胺的一种 HX 盐, 其存在于一种非水性的载体中, 其中所述非水性载体不包括凡士林或乙醇, 其中非水性载体的成份选自 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{79}$, 其中 R_{79} 选自具有 1-6 个碳原子的直链烷基和具有 2-12 个碳原子的支链烷基; 并且其中 HX 为 HCl 、 HBr 、 HI 、 H_2SO_4 或 HNO_3 。

2. 权利要求 1 的组合物, 包含:

双-(2-氯乙基)甲基胺或双-(2-氯乙基)甲基胺的一种 HX 盐, 其存在于一种非水性的载体中, 其中所述非水性载体不包括凡士林或乙醇, 其中非水性载体的成份为乙氧基二甘醇试剂; 并且其中 HX 为 HCl 、 HBr 、 HI 、 H_2SO_4 或 HNO_3 。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物, 其中所述组合物包含 0.015-0.030 重量%的双-(2-氯乙基)甲基胺或其 HX 盐。

4. 权利要求 2 的组合物, 还包含: 羟丙纤维素、薄荷脑 USP、二叔丁对甲酚 NF、丙三醇 USP、依地酸二钠 USP、癸基甲基亚砷或 Kris-Ester236、丙二醇和乙二醇。

5. 权利要求 1 或 2 的组合物, 其中所述组合物包含 0.0001-2.0 重量%的双-(2-氯乙基)甲基胺或其 HX 盐。

6. 权利要求 1 或 2 的组合物, 其中所述组合物包含 0.015-0.04 重量%的双-(2-氯乙基)甲基胺或其 HX 盐。

7. 权利要求 1 或 2 的组合物, 用于一种治疗皮肤病的治疗方法中, 其中所述皮肤病选自牛皮癣、湿疹、光化性角化病、狼疮、肉样瘤病、脱发症、皮肤 T 淋巴细胞瘤即蕈样霉菌病、淋巴网状细胞瘤、胸膜和腹膜渗漏、皮肤 B 细胞淋巴瘤、皮肤假性淋巴瘤、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、支气管癌、恶性黑色素瘤、淋巴肉瘤、慢性淋巴细胞性白血病、红细胞增多症、淋巴瘤样丘疹病、Mucha-Habberman 病即 PLEVA、及其组合。

8. 权利要求 1 到 6 中的任一项限定的双-(2-氯乙基)甲基胺或双-(2-氯乙基)甲基胺的 HX 盐与非水性载体在制备用于皮肤病治疗的药剂中的用途。

9. 权利要求 8 的用途, 其中所述皮肤病选自牛皮癣、湿疹、光化性角化病、狼疮、肉样瘤病、脱发症、皮肤 T 淋巴细胞瘤即蕈样霉菌病、淋巴网状细胞瘤、胸膜和腹膜渗漏、皮肤 B 细胞淋巴瘤、皮肤假性淋巴瘤、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、支气管癌、恶性黑色素瘤、淋巴肉瘤、慢性淋巴细胞性白血病、红细胞增多症、淋巴瘤样丘疹病、Mucha-Habberman 病即 PLEVA、及其组合。

10. 用于一种皮肤病治疗的方法中的根据权利要求 1 到 6 中的任一项限定的局部药物组合物。

11. 权利要求 10 的组合物, 其中所述皮肤病选自牛皮癣、湿疹、光化性角化病、狼疮、肉样瘤病、脱发症、皮肤 T 淋巴细胞瘤即蕈样霉菌病、淋巴网状细胞瘤、胸膜和腹膜渗漏、皮肤 B 细胞淋巴瘤、皮肤假性淋巴瘤、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、支气管癌、恶性黑色素瘤、淋巴肉瘤、慢性淋巴细胞性白血病、红细胞增多症、淋巴瘤样丘疹病、Mucha-Habberman 病即 PLEVA、及其组合。

挥发性烷基化剂的稳定组合物及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明总的来说涉及一种用于皮肤病局部治疗的组合物和方法,更具体地说涉及一种用于局部治疗皮肤病的稳定氮芥组合物和方法。

背景技术

[0002] 皮肤 T 淋巴细胞瘤 (CTCL) 是免疫系统的一种辅助性 T (CD4+) 细胞的恶性肿瘤。CTCL 也被称为蕈样霉菌病 (mycosis fungoides, MF), 是一种主要侵袭皮肤并仅继发侵袭 (secondarily affect) 其他部位的白细胞瘤。该疾病涉及称为辅助性 T 细胞的淋巴细胞的非控制性增殖, 这样命名是由于其在免疫应答中的作用。辅助性 T 细胞特征在于在它们的表面存在被称为 CD4 的蛋白受体。因此, 辅助性 T 细胞被称为是 CD4+。

[0003] 辅助性 T 细胞的增殖导致这些异常细胞渗透或侵入皮肤的表皮层。该皮肤的反应是伴随瘙痒的轻微鱼鳞状损伤, 虽然侵入最严重的部位不一定是损伤部位。损伤最常出现在躯干上, 但可以出现在身体的任何部分。在该疾病的最常见发病过程中斑点状损伤发展成颜色深红且具有更清晰边缘的可触知的斑。随着病情的恶化发展成皮肤肿瘤, 一般呈蕈状, 因此得名蕈样霉菌病。最后, 该肿瘤发展成外部黑色素瘤 (extracutaneous involvement), 经常出现在淋巴结或内脏中。

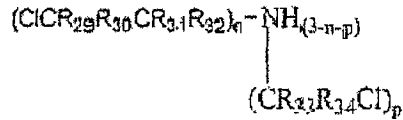
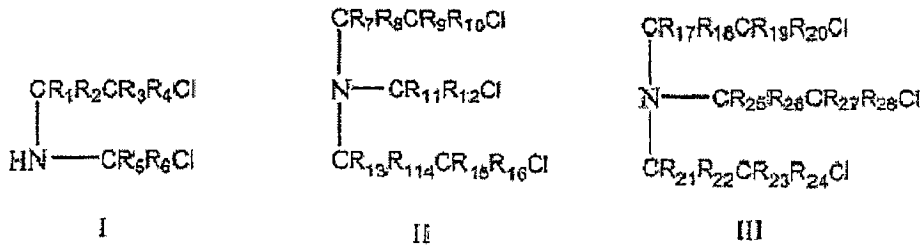
[0004] CTCL 是一种罕见的疾病, 在美国每 100,000 人的年发病率大约为 0.29 例, 是东欧发病率的大约一半。然而, 这个差异可能是由于医生对该疾病知晓的差异而非真正的发病差异情况导致的。在美国, 一年有大约 500-600 的新病例, 以及大约 100-200 的死亡病例。CTCL 通常在年长的成年人中发现; 确诊的年龄中值为 55-60 岁。男性病例是女性的两倍。确诊患者的平均期望寿命为 7-10 年, 即使不经过治疗。

[0005] 施于皮肤的治疗的最常见的副作用是药物的皮肤过敏性。需要改进针对皮肤疾病的组合物和方法以避免或减少药物的皮肤过敏性。

发明内容

[0006] 本发明的第一方面提供一种用于治疗皮肤病的组合物, 该组合物包含: 一种氮芥或一种氮芥的 HX 盐, 其中所述氮芥或氮芥的 HX 盐存在于非水性的载体 (vehicle or carrier) 中, 其中所述非水性载体不包括凡士林或乙醇, 其中所述氮芥由以下结构表示:

[0007]

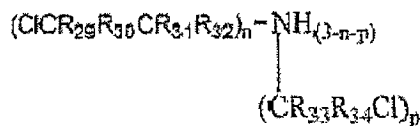
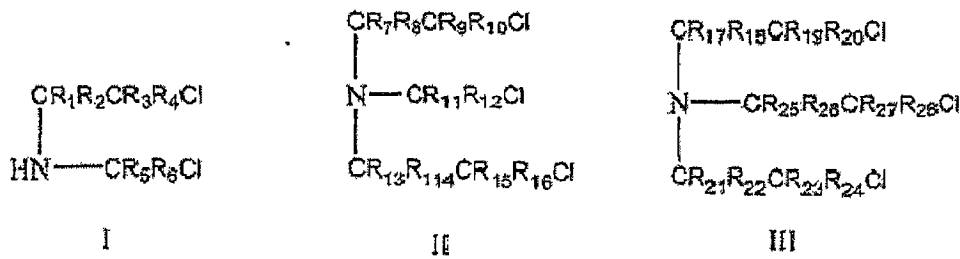


IV

[0008] 其中 R₁、R₂、R₃...R₃₄ (R₁-R₃₄) 各自独立地选自氢原子、具有 1-6 个碳原子的直链烷基、具有 2-12 个碳原子的支链烷基、具有 3-17 个碳原子的环烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化直链烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化支链烷基、具有 3-17 个碳原子的氟化环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、环烷基、双环烷基、烯基、烷烯基、烯烷基、炔基、烷炔基、炔烷基、三氟丙基、氰丙基、丙烯酰基、芳基丙烯酰基、丙烯酰基芳基、烷酰基、芳基酰基、烯基酰基和炔酰基，其中 n 是 1、2 或 3，其中 p 是 0、1 或 2，其中 n+p ≤ 3，并且其中在同一个分子中的任两个 R₁-R₃₄ 可以连接形成一个三到八元的环状基团。

[0009] 本发明的第二方面提供一种用于治疗皮肤病患者的方法，该方法包括：对受感染的皮肤局部地施用一种氮芥或一种氮芥的 HX 盐，其中所述氮芥或氮芥的 HX 盐存在于一种非水性载体中，其中所述非水性载体不包括凡士林或乙醇，其中所述氮芥以如下结构表示：

[0010]



IV

[0011] 其中 $R_1, R_2, R_3, \dots, R_{34}$ (R_1-R_{34}) 各自独立地选自氢原子、具有 1-6 个碳原子的直链烷基、具有 2-12 个碳原子的支链烷基、具有 3-17 个碳原子的环烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化直链烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化支链烷基、具有 3-17 个碳原子的氟化环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、环烷基、双环烷基、烯基、烷烯基、烯烷基、炔基、烷炔基、炔烷基、三氟丙基、氰丙基、丙烯酰基、芳基丙烯酰基、丙烯酰基芳基、烷酰基、芳基酰基、烯基酰基和炔酰基，其中 n 是 1、2 或 3，其中 p 是 0、1 或 2，其中 $n+p \leq 3$ ，并且其中在同一个分子中的任两个 R_1-R_{34} 可以连接形成一个三到八元的环状基团。

[0012] 本发明的第三方面提供一种稳定挥发性烷基化剂的方法，该方法包括：提供一种非水性的流动性 (flowable) 软膏或乳膏，其中所述非水性的流动性软膏或乳膏不包括凡士林或乙醇；将挥发性烷基化剂的 HX 盐在无水溶剂中复原 (reconstitute)；通过混合使非水性流动性软膏或乳膏与挥发性烷基化剂的 HX 盐结合。

[0013] 本发明的第四方面提供一个具有围成一个室的壁的装置，其中所述壁的制备材料对适合药用的氮芥·HCl 和一种不包括凡士林或乙醇的非水性载体的混合物是非通透的。

附图说明

[0014] 本发明的特征在所附权利要求中阐明。但是，通过在阅读中结合附图参考所述实施方案的如下详细说明，将可以最好地理解本发明本身，其中：

[0015] 图 1 阐明了一种按照本发明的实施方案使用具有稳定的烷基化剂的组合物用于治疗皮肤病的方法；

[0016] 图 2 显示了按照本发明的实施方案的具有由壁部分地围起来的室的装置的前横切面视图；

[0017] 图 3 显示了按照本发明的实施方案的具有机械地封闭壁的开口部分的塞子的装置；并且

[0018] 图 4 显示了按照本发明的实施方案的其中热封被做成锯齿状以使得轻松地除去

塞子的装置。

具体实施方式

[0019] 在一个实施方式中,用混入聚丙二醇 (PPG,分子量从大约 300 到大约 2500)、丙二醇 (PG,)、聚乙二醇 (PEG,分子量从大约 100 到大约 1000) 或乙二醇软膏或者乳膏中的氮芥局部治疗的 MF 患者没有显示出任何全身毒性的迹象。

[0020] 下面的表 1 给出了一个用丙二醇 (PG) 中的氮芥对 MF 患者进行局部治疗的包含应答率和毒性的总结。

[0021] 表 1 :对蕈样霉菌病 (MF) 患者局部施用氮芥 :临床结果 & 毒性的总结。

[0022]

| #PTS | F/U(YRS) | 载体 | 剂量 | %CR | %PCR | %过敏性反应 | %全身毒性 |
|------|----------|----|-----------------------|-----|------|--------|-------|
| 14 | <1 | PG | 10mg% 每天局部施药 一次 | 36% | 42% | 7% | 0% |

[0023] * 全身毒性通过系列的病史 & 体检和实验研究监测。

[0024] 缩写 :PTS = 患者研究 ;F/U = 随访 ;CR = 完全应答 ;PG = 丙二醇,PCR = 部分应答 ;NR = 无记录。

[0025] 全身吸收

[0026] 没有证据表明局部施以氮芥会产生临床显著的全身吸收。MF 患者长期的局部使用氮芥没有观察到经皮吸收产生的全身毒性。

[0027] 遗传毒性—局部施用氮芥没有观察到遗传毒性。在进行局部氮芥 治疗前后对 CTCL-MF 患者的外周血淋巴细胞进行检测没有发现对姐妹染色单体交换的影响,这项研究是一个最好的证明。

[0028] 骨髓抑制—基于连续的全血细胞计数监测,长期局部使用氮芥没有骨髓抑制 (贫血、白斑病 (leukoopenia) 或血小板减少) 的报道。

[0029] 肝毒性 (hepatotoxicity)—基于连续的外周血肝功能试验监测,长期局部使用 NM 没有肝毒性的报道。

[0030] 肾毒性—基于连续的外周血肾功能试验监测,长期局部使用氮芥没有肾毒性的报道。

[0031] 环境污染

[0032] 局部使用氮芥也已经被证明仅有极小的迹象造成环境污染。

[0033] 皮肤副作用

[0034] 色素沉着—氮芥直接产生的黑素生成效应,在很大比例的经治疗患者中已有报道。该色素沉着是可逆的并且在大部分患者中会逐渐减少,即使在局部治疗继续的过程中。

[0035] 接触性皮炎—是局部氮芥施用的常见的并发症。刺激性接触性皮炎最为常见,并且在最多达 25% 的局部使用氮芥软膏的个体中都会出现,特别是在诸如面部或皮肤褶的敏感区域使用的时候。过敏性接触性皮炎也在局部氮芥使用中观察到。

[0036] 即刻型（荨麻疹）反应—很少出现。

[0037] 过敏性接触性皮炎—迟发型过敏反应（DTH）更常见并且表现出剂量相关性。较高浓度的水性制剂与 10–67% 的 DTH 发生频率有关。用较低浓度的氮芥进行脱敏已经成功地用于对氮芥有 DTH 反应的患者。较低浓度的软膏制剂的使用显著地降低了 DTH 反应的发生率。斯坦福大学报道了在其连续使用氮芥软膏制剂中，初次使用氮芥软膏制剂的患者发生 DTH 反应的频率为 0%，并且以前有 HN 过敏史的患者发生 DTH 的频率是 8%。

[0038] 儿科使用

[0039] 局部施用氮芥已经报道在儿童和青少年（< 18 岁）中使用，其毒性和在成年人中使用没有显著的不同。

[0040] 孕期使用

[0041] 虽然没有局部施用氮芥经皮吸收的证据，但是根据以往的经验孕期和哺乳期妇女应避免局部使用氮芥。

[0042] 皮肤癌变

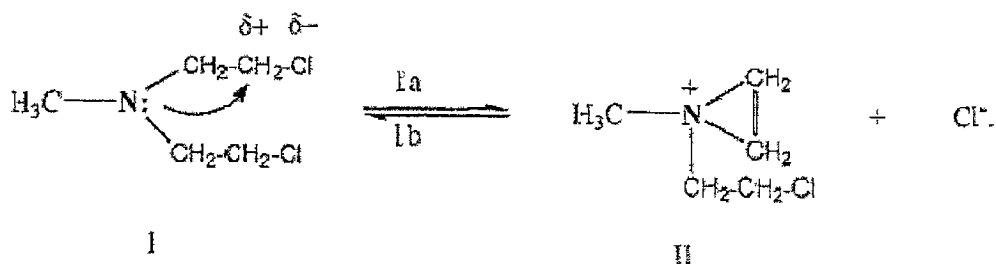
[0043] 长期局部施用氮芥显著提高皮肤的鳞状细胞癌（SCC）的发生率的报道还没有。几个小组已报道局部使用氮芥的 CTCL-MF 患者的 SCC 的发生频率大约为 10%（4%–14%），并表明有皮肤癌变的风险。但是，这些追溯性研究没有考虑混合变量，例如与 CTCL-MF 相关的第二种恶性肿瘤的风险、前期治疗（例如皮肤的放射治疗），并且没有合适的对照组。

[0044] 在正常的 DNA 链复制中，具有脱氧核糖核甙的 DNA 链通过将该链上的每个脱氧核糖核甙与另一个脱氧核糖核甙连接而复制，其中各脱氧核糖核甙可以包括碱基腺嘌呤（A）、胸腺嘧啶（T）、胞嘧啶（C）和鸟嘌呤（G），其中典型的连接为在原 DNA 链和其复制 DNA 链的腺嘌呤（A）和胸腺嘧啶（T）之间形成 A-T 键，以及胞嘧啶（C）和鸟嘌呤（G）之间形成 C-G 键。

[0045] 氮芥烷基化剂可以通过破坏癌细胞的自然的 DNA 链复制作为抗癌剂，使得非自然的碱基-碱基键出现，例如在特定的氮芥烷基化剂是双官能的烷基化剂的时候，鸟嘌呤（G）碱基会与另一个鸟嘌呤（G）碱基连接。在下文中，双官能的烷基化剂是具有至少两个 2-氯乙基侧链的氮芥，例如以下反应 1 的结构式 I 的双-(2-氯乙基)甲基胺。

[0046] 以下的反应 1 描述了一个可逆反应，该可逆反应用反应 1 中的正向反应 1a 和逆向反应 1b 表示，其中具有 2-氯乙基侧链的氮芥烷基化剂——例如用下文的结构式 I 表示的双-(2-氯乙基)甲基胺——可以经过分子内环化形成一种高反应活性的下文用结构 II 表示的氮丙啶鎓（ethyleniminium）中间体（吡丙啶鎓阳离子）。下文 II 的吡丙啶鎓阳离子的浓度可以与下文 I 的氮芥的浓度平衡，其中平衡常数 $K_{eq(1a,1b)}$ 可以用正向反应 1a 的速度 k_{1a} 与逆向反应 1b 的速度 k_{1b} 的比表示。反应 1：吡丙啶鎓阳离子的形成，用结构式 II 表示，见下文。

[0047]

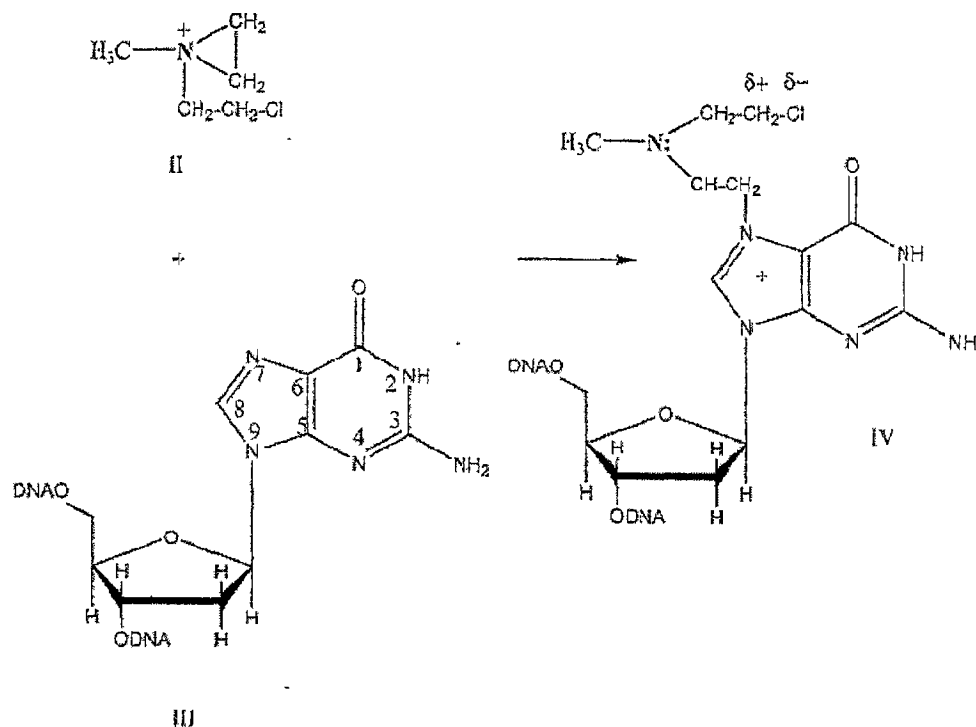


[0048] 在结构式 I 中,与氯结合的碳原子起初可以只带有部分的正电荷 $\delta+$,且氯原子起初可以只带部分的负电荷 $\delta-$ 。在反应 I 中,氮的非共享电子对可以与带 $\delta+$ 的碳原子形成共价键,以氯化物形式释放氯原子,并形成结构式 II。

[0049] 上文的结构式 II 可以被电子供体——即亲核体——进行亲核攻击,导致亲核体的烷基化。与上文反应 2 中所示结构式 III 的亲核体鸟嘌呤 (G) 在该鸟嘌呤 (G) 的 N-7 位置的反应发生的程度最大。鸟嘌呤 (G) 的其他位点和其他 DNA 碱基——例如腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C) 和胸腺嘧啶 (T)——以及磷酸氧 (phosphate oxygen) 也可被烷基化。在下文中,结构式 III 表示带任何 DNA 碱基的脱氧核糖核甙的所有立体异构体和外消旋体。

[0050] 反应 2:鸟嘌呤对结构式 II 的不稳定的吡丙啶鎓环的亲核攻击,该环来自上文的反应 1 中显示的分子内环化。

[0051]



[0052] 上文的反应 2 导致了结构式 IV 的烷基化脱氧核糖核甙的形成。在上文的反应 2 中,用结构 III 表示的脱氧核糖核甙的鸟嘌呤 (G) 碱基的 N-7 位置可以亲核攻击结构式 II 的吡丙啶鎓环,导致结构式 III 的鸟嘌呤 (G) 碱基的位置 N-7 的烷基化,所述吡丙啶鎓环可通过上文中反应 1 中表示的分子内环化形成。在下文中,结构式 IV 表示具有任何 DNA 碱基的脱氧核糖核甙的所有立体异构体和外消旋体。

[0053] 烷基化剂对核苷酸有四个作用。第一,该试剂可以导致 DNA 链的交联,干扰 DNA 和 RNA 合成。这被认为是烷基化剂的细胞毒性效应的最重要的原因。第二,该试剂可以改变核苷酸碱基环的“侧链基团”,这将会导致合成的 DNA 和 RNA 链中非正常的碱基配对和点突变。第三,该烷基化剂可以分裂核苷酸上的碱基环,这又会阻断正常的 DNA 和 RNA 合成。最后,该烷基化剂可以切断核苷酸碱基的环状结构,这会阻止 DNA 和 RNA 合成中的碱基配对。

[0054] 在正常的 DNA 链复制中,由脱氧核糖核甙组成的 DNA 链通过将该链上的每个脱氧核糖核甙与另一个脱氧核糖核甙连接而复制,其中各脱氧核糖核甙可以包括碱基腺嘌呤 (A)、胸腺嘧啶 (T)、胞嘧啶 (C) 和鸟嘌呤 (G),其中典型的连接为在原 DNA 链和复制 DNA 链

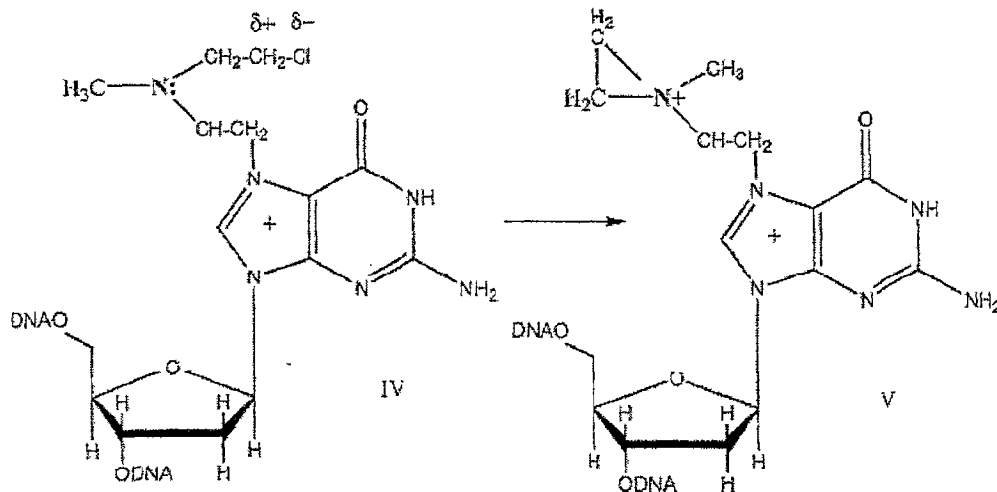
的腺嘌呤 (A) 和胸腺嘧啶 (T) 之间形成 A-T 键, 以及胞嘧啶 (C) 和鸟嘌呤 (G) 之间形成 C-G 键。

[0055] 氮芥烷基化剂可以通过破坏正常的 DNA 链复制作为抗癌剂, 使得非正常的碱基-碱基键出现, 例如在特定的氮芥烷基化剂是双官能的烷基化剂的时候, 鸟嘌呤 (G) 碱基会与另一个鸟嘌呤 (G) 碱基连接。在下文中, 双官能的烷基化剂是具有至少两个 2-氯乙基侧链的氮芥, 例如以上结构式 I 的双-(2-氯乙基) 甲基胺。

[0056] 在上文的反应 2 中, 用结构式 IV 表示的脱氧核糖核甙的一个 2-氯乙基侧链, 已将结构式 III 中的鸟嘌呤 (G) 碱基烷基化。在下文的可逆反应 3 中, 结构式 IV 的脱氧核糖核甙的剩余的 2-氯乙基侧链也发生分子内环化, 形成具有高反应活性的吡丙啶鎓环的脱氧核糖核甙 V。

[0057] 反应 3: 由结构式 IV 的脱氧核糖核甙的剩余的 2-氯乙基侧链形成吡丙啶鎓阳离子, 见上文。

[0058]



[0059] 下文的反应 4 描述了脱氧核糖核甙 V 与另一个脱氧核糖核甙 III 的非正常连接, 形成产物中的一个非正常的以结构式 VI 表示的鸟嘌呤-鸟嘌呤 (G-G) 键, 其中所述脱氧核糖核甙 V 具有一个鸟嘌呤 (G) 碱基和活化的吡丙啶鎓环, 所述脱氧核糖核甙 III 也具有一个鸟嘌呤 (G) 碱基。在下文中, 结构式 VI 表示了由结构 III 表示的脱氧核糖核甙分子在 N-7 位置与上文的结构式 II 表示的双官能烷基化氮芥结合所形成产物的所有立体异构体和外消旋体。

[0060] 反应 4: 脱氧核糖核甙 V 与另一个脱氧核糖核甙 VI 的非正常连接, 其中所述脱氧核糖核甙 V 具有一个鸟嘌呤 (G) 碱基和活化的吡丙啶鎓环, 所述脱氧核糖核甙 VI 也具有一个鸟嘌呤 (G) 碱基。

[0061]

呤碱基的 N-2 位置——可以被 HX 盐 IX 如下文的反应 5 烷基化,因为下文的反应 5 中的吡丙啶鎓阳离子的浓度可以是正实数,等于 $K_{eq(1a,1b)}/K_{eq(5a,5b)}$ 。在下文中,氮芥的游离碱形式是该氮芥的任何非盐的形式,其中氮原子上有一个孤电子对可以如上文反应 1 中被用于形成吡丙啶鎓离子 II。在本发明的实施方案中,上文结构式 II 的吡丙啶鎓阳离子可以受一个电子供体的亲核攻击,导致所述亲核体的烷基化。例如,如上文反应 2 所示的与结构式 III 的亲核体鸟嘌呤 (G) 的在该鸟嘌呤 (G) 的 N-7 位置的反应发生的程度最大。鸟嘌呤 (G) 的其他位点,和其他 DNA 碱基——如腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C) 和胸腺嘧啶 (T)——以及磷酸氧也可以被烷基化。

[0063] 本发明人公开了伯醇上的氧通常是亲核体,并且因此如在下文反应 5 中可能对游离碱或者可药用的 HX 盐 IX 的使用产生不利影响,因为氮芥的游离碱或可药用的 HX 盐 IX 在不希望的副反应中被消耗,在该副反应中亲核体被氮芥的游离碱或可药用的 HX 盐 IX 烷基化,而不能以抗癌剂的形式通过例如破坏正常 DNA 链复制来对抗 T 淋巴瘤细胞。在下文中,如下文反应 5 中的可药用的 HX 盐 IX,是指药理上可接受的且对用本发明物质治疗的患者基本上没有毒性的盐形式。因此,当需要可药用的惰性成分——即可药用的辅料——用来促进氮芥的游离碱或可药用的 HX 盐 IX 在不包括凡士林或乙醇的非水性载体中的溶解的时候,具有 1 到 20 个碳原子的仲醇和叔醇、胺、氨基醇相对于具有 1 到 20 个碳原子的伯醇更优选用于氮芥的游离碱或可药用的 HX 盐 IX 的配制。

[0064] 不用乙醇来溶解氮芥或其 HX 盐是因为它是一个通过促进氯的失去而降解氮芥或其 HX 盐的亲核体。异丙醇、十六醇、十八醇、十八醇十六醇混合物 (cetearyl) 或十二烯醇是优选的用于溶解 (dissolve or take up) 氮芥或其 HX 盐的可药用辅料。或者,例如对于局部施用制剂,可药用的辅料可以包括溶剂、软化剂、保湿剂、防腐剂、乳化剂和 pH 试剂。合适的溶剂包括丙酮、乙二醇、聚氨基甲酸乙酯和该领域已知的其他物质。合适的软化剂包括矿物油、丙二醇二辛酸酯、低级脂肪酸酯、丙二醇的低级烷基醚、十六醇、十八醇十六醇混合物、十八醇、十八酸、蜡和其他该领域已知的物质。合适的保湿剂包括甘油、山梨醇和其他该领域已知的物质。合适的乳化剂包括单硬脂酸甘油酯、甘油单油酸酯 (glyceryl monooleate)、十八酸、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯十六十八烷基醚、聚氧乙烯十八烷基醚、聚乙二醇硬脂酸酯、1,2-丙二醇单硬脂酸酯和其他该领域已知的物质。合适的 pH 试剂包括盐酸、磷酸、二乙醇胺、三乙醇胺、氢氧化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和其他该领域已知的物质。或者,pH 试剂包括从大约百分之 1 重量到大约百分之 15 重量的乙酸、柠檬酸或乳酸。合适的防腐剂包括苯甲醇、苯甲酸钠、对羟苯甲酸酯和其他该领域已知的物质。

[0065] 本发明人公开了聚乙二醇 (PEG)、乙二醇 (EG)、聚丙二醇 (PPG)、丙二醇 (PG) 和二甘醇单取代醚 (DGMSE) 是有用的可药用辅料。聚乙二醇 (PEG)、乙二醇 (EG)、聚丙二醇 (PPG)、丙二醇 (PG) 和二甘醇单取代醚 (DGMSE) 可以通过氢键结合到可药用辅料中可能污染的微量的亲核体,从而减少该微量亲核体的亲核强度。因此二甘醇单取代醚 (DGMSE) 或者硅氧烷——例如二甲基硅油或环甲基硅油——可用作可药用的辅料,以促进氮芥的游离碱或者下文中可药用的 HX 盐 IX 在氮芥的游离碱或下文中可药用的 HX 盐 IX 的制剂中的溶解。

[0066] 在本发明的实施方案中,通过测量下文结构式 IX 的可药用的氮芥的 HX 盐的有效烷基化活性表明,它们比各自的游离碱更稳定且具有更长的活性持续时间,所述测量在不

包括凡士林或乙醇的非水性载体中进行,其中所述不包括凡士林或乙醇的非水性载体中氮芥的可药用 HX 盐的三 (3) 年后的有效烷基化活性与不包括凡士林或乙醇的非水性载体中结构式 I 的各自的氮芥的游离碱形式 3 个月后的有效烷基化活性相当。氮芥游离碱或下文的结构式 IX 的可药用 HX 盐的制剂中的不包括凡士林或乙醇的非水性载体不包括任何级别的在该技术领域公认的适合人体施用的白色或黄色凡士林。氮芥游离碱或下文的结构式 IX 的可药用 HX 盐的制剂中不包括凡士林或乙醇的该非水性载体不包括如 Penreco Snow White Pet USP 这样的市售物质。氮芥游离碱或下文的结构式 IX 的可药用的 HX 盐的制剂中不包括凡士林或乙醇的非水性载体不包括由矿物油与各种熔点的石蜡结合制成的烃混合物。该不包括凡士林或乙醇的非水性载体不包括选自凡士林、脂肪酸酯的亲脂软化剂。

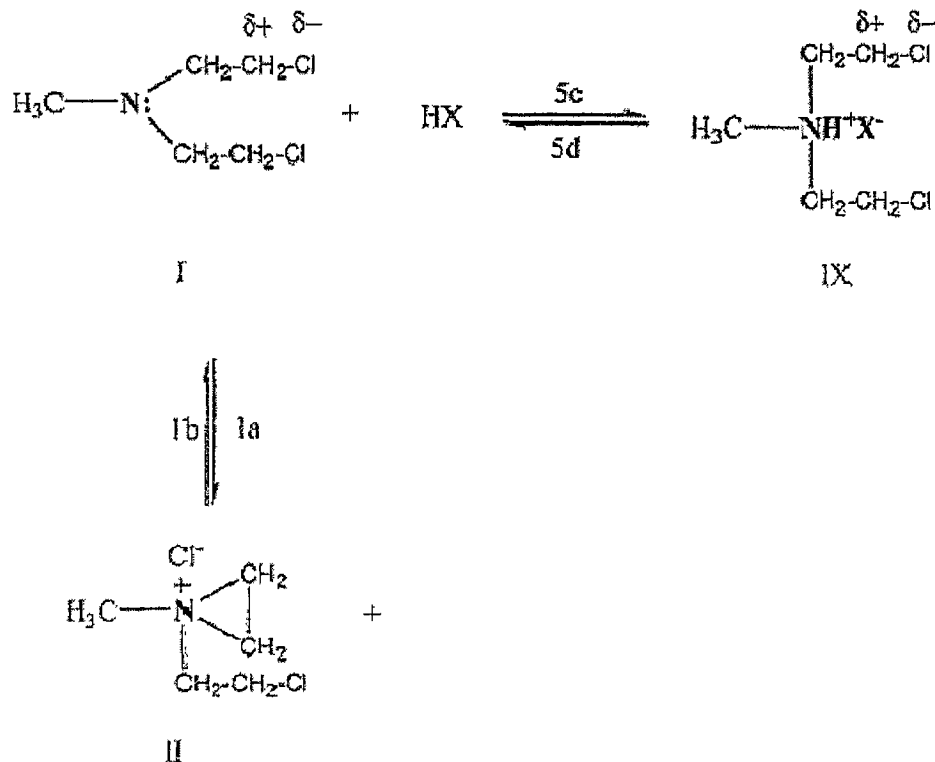
[0067] 在下文中,当不包括凡士林或乙醇的非水性载体中下文结构式 IX 的可药用 HX 盐的重量百分比基本上等于该不包括凡士林或乙醇的非水性载体中结构式 I 的氮芥的各自的游离碱的重量百分比的时候,该不包括凡士林或乙醇的非水性载体中下文结构 IX 的可药用的 HX 盐的有效烷基化活性与该不包括凡士林或乙醇的非水性载体中各自氮芥的游离碱形式的有效烷基化活性相当。

[0068] 在本发明的实施方案中,与游离碱形式相比,不包括凡士林或乙醇的非水性载体中下文结构式 IX 的氮芥的可药用 HX 盐的应用,可以通过降低挥发性保持其有效烷基化活性,因为与其对应的游离碱形式相比,氮芥的可药用 HX 盐通常具有较低蒸气压。

[0069] 下文箭头 5c 表示的反应表明本发明的稳定的氮芥·HX 组合物的形成,该组合物是通过氮芥和 HX 的反应把所述游离形式的具有高反应活性的氮芥烷基化剂转化成可药用的 HX 盐而稳定的。

[0070] 反应 5:氮芥·HX 的形成,用结构式 IX 表示,其中氮芥如上文反应 1 中用结构式 I 表示。

[0071]

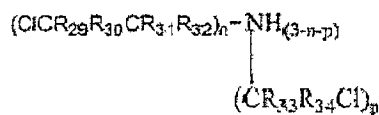
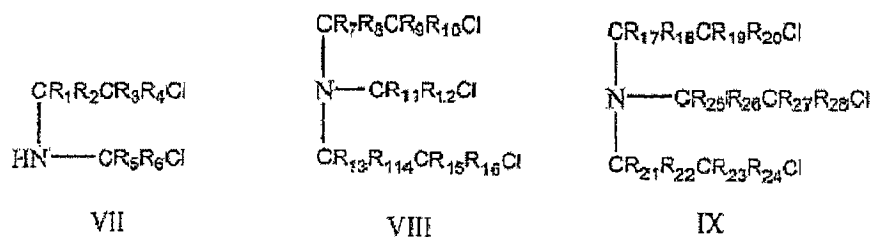


[0072] 在一个实施方案中, X^- 可以有利地为卤化物如 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 或者 HSO_4^- 或 NO_3^- , 其中 HX 可以分别是 HCl、HBr、HI 或者 H_2SO_4 或 HNO_3 。或者, 可药用的 HX 盐包括由合适的无毒有机酸或无机酸或无机碱形成的常规的酸加成盐或碱加成盐。可作为例子的酸加成盐包括无机酸的衍生物和有机酸的衍生物, 其中所述无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸, 所述有机酸如对甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、羟乙磺酸、草酸、对溴代苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、2-乙酰基苯甲酸、乙酸、苯乙酸、丙酸、羟乙酸、十八酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、谷氨酸、水杨酸、磺胺酸和富马酸。可作为例子的碱加成盐包括氢氧化铵(例如氢氧化季铵, 如氢氧化四甲铵)的衍生物、如碱或碱土金属(例如, 钠、钾、锂、钙或镁)氢氧化物的无机碱的衍生物以及如碱性氨基酸的无毒有机碱的衍生物。

[0073] 在下文中, 可药用的氮芥或氮芥的可药用 HX 盐是活性药物成份 (API)。在一个实施方案中, 该 API 可以 10 : 1 的 NaCl : API 的重量比提供。或者, NaCl 与 API 的重量比可以为大约 100 : 0.01 到 0.01 : 100。或者, 该 API 可以配制成任何含有上面提到的可药用 HX 盐的一种或多种的固体混合物。发明人公开了在理论上 HX 盐形式的 API 稳定地存在于一种盐基质中, 因为该盐基质和 API 的 HX 盐都是离子的。

[0074] 图 1 描述了本发明的一个实施方案——用于治疗皮肤病患者的方法 1, 该方法包括: 步骤 10, 对受感染的皮肤局部施用可药用的氮芥或氮芥的可药用 HX 盐, 其中氮芥或氮芥的可药用 HX 盐存在于不包括凡士林或乙醇的非水性载体中, 其中氮芥由以下结构式表示:

[0075]



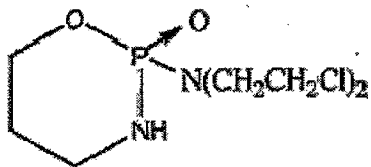
X

[0076] 在一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 ... R_{34} (R_1 - R_{34}) 各自独立地选自氢原子、具有 1-6 个碳原子的直链烷基、具有 2-12 个碳原子的支链烷基、具有 3-17 个碳原子的环烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化直链烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化支链烷基、具有 3-17 个碳原子的氟化环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、环烷基、双环烷基、烯基、烷烯基、烯烷基、炔基、烷炔基、炔烷基、三氟丙基、氰丙基、丙烯酰基、芳基丙烯酰基、丙烯酰基芳基、烷酰基、芳基酰基、烯基酰基和炔基酰基。

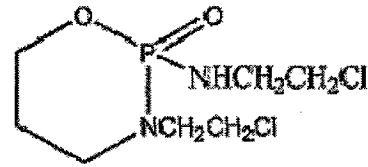
立体异构体。

[0087] 例如,磷酸酶和磷酰胺酶可以水解上文结构式 XI——例如下文结构 XIA 的环磷酰胺或下文结构式 XIB 的异环磷酰胺 (ifosphamide)——的 P-N 键,形成中间体醛磷酰胺,它可以非酶的方式降解成双官能的磷酰胺芥。在一个实施方案中,上文结构式 XIA 的环磷酰胺或上文结构式 XIB 的异环磷酰胺,可以被细胞色素 P-450 氧化激活。

[0088]



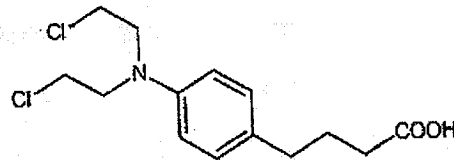
XIA



XIB

[0089] 在一个实施方案中,上文结构式 XII 化合物——例如下文结构式 XIIA 的苯丁酸氮芥——可以是氮芥类型的双官能烷基化剂。

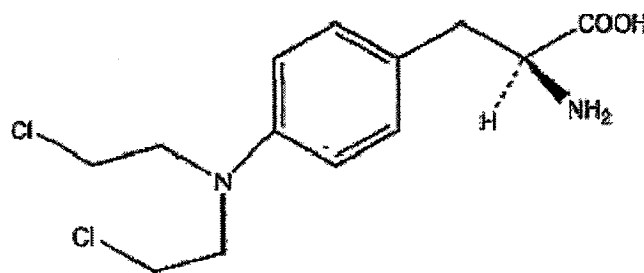
[0090]



[0091] 结构式 XII 化合物可以是细胞周期阶段非特异性的,虽然它也可能对非增殖性细胞具有细胞毒性。活化可能是由于不稳定的 Ethylenimmonium 离子的形成,该离子可以烷基化或结合包括核酸在内的许多细胞内分子结构。它的细胞毒性作用可能主要是由于 DNA 链的交联抑制了核酸的合成。

[0092] 在一个实施方案中上文结构式 XIII 化合物——如下文结构 XIII A 的 4-双(2-氯乙基)氨基-L-苯丙氨酸即苯丙氨酸氮芥——可以是氮芥类型的双官能烷基化剂。

[0093]

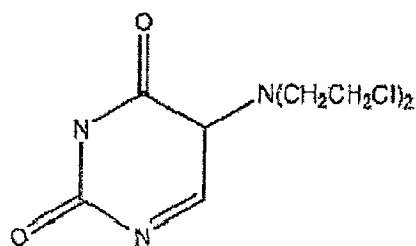


XIII A

[0094] 与结构式 XII 的氮芥前药类似,结构式 XIII 的前药可以是细胞周期阶段非特异的,虽然它们也可能对非增殖细胞具有细胞毒性。

[0095] 在一个实施方案中,上文结构式 XIV 的化合物——例如下文结构 XIVA 的尿嘧啶氮芥——可以是氮芥类型的双官能烷基化剂。

[0096]



XIVA

[0097] 在一个实施方案中,氮芥的可药用 HX 盐可以有利地选自氮芥·HCl、氮芥·H₂SO₄、氮芥·HNO₃、氮芥·H₂SO₄、氮芥·HBr、氮芥·HI 及其组合。

[0098] 在一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体的成份可以是聚乙二醇 (PEG) 或乙二醇 (EG)、聚丙二醇 (PPG) 或丙二醇 (PG)、二甘醇单取代醚 (DGMSE)、HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR₇₉ (HO(CH₂CH₂O)₂R₇₉), 其中 R₇₉ 选自具有 1-6 个碳原子的直链烷基、具有 2-12 个碳原子的支链烷基、具有 3-17 个碳原子的环烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化直链烷基、具有 2-12 个碳原子的氟化支链烷基、具有 3-17 个碳原子的氟化环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、环烷基、双环烷基、烯基、烷烯基、烯烷基、炔基、烷炔基、炔烷基、三氟丙基、氰丙基、丙烯酰基、芳基丙烯酰基、丙烯酰基芳基、烷酰基、芳基酰基、烯基酰基和炔酰基。

[0099] 在一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体的每个成份可选自乙氧基二甘醇试剂、羟丙纤维素、缓冲凝胶 (buffer gel)、薄荷脑 (menthol crystals) USP、二叔丁对甲酚 NF、丙三醇 USP、依地酸二钠 USP、癸基甲基亚砷、Kris-Ester 236 及其组合。

[0100] 缓冲凝胶选自 2-丙烯酸 (2-Propenoic acid)、丙烯酸盐 (Acrylate)、丙烯酸 (Acrylic acid)、丙烯酸酯 (Propenoate)、乙烯基甲酸 (Vinylformic acid)、丙烯酸 (Acroleic acid)、丙烯酸 (Ethylenecarboxylic acid)、丙烯酸 (Propenoic acid)、CH₂=CHCOOH、丙烯酸 (Propene acid)、冰丙烯酸 (Kyselina akrylova)、冰丙烯酸 (Glacial acrylic acid)、丙烯酸 (Ethylenecarboxylic acid)、Acide acrylique [法文]、Acido acrilio [西班牙文]、冰丙烯酸 (Glacial acrylic acid)、Kyselina akrylova [捷克语]、丙烯酸 (Propene acid)、2-丙烯酸 (2-Propenoic acid)、均聚物、丙烯酸均聚物 (Acrylic acid homopolymer)、丙烯酸聚合物 (Acrylic acid polymer)、丙烯酸树脂 (Acrylic acid resin)、丙烯酸类聚合物 (Acrylic polymer)、丙烯酸类聚合物树脂 (Acrylic polymer resins)、丙烯酸类树脂 (Acrylic resin)、Acrysol A 1、Acrysol A 3、Acrysol A5、Acrysol AC 5、Acrysol WS-24、Acrysol ase-75、Acrysol lmw-20X、Antiprex 461、Antiprex A、Arasorb 750、Arasorb S 100F、Arolon、Aron、Aron A 10H、无规立构聚 (丙烯酸) (Atactic poly(acrylic acid))、CCRIS 3234、卡波姆、卡波姆 1342、卡波姆 910、卡波姆 910 [USAN]、卡波姆 934 [USAN]、卡波姆 934p [USAN]、卡波姆 940 [USAN]、卡波姆 941 [USAN]、Carbopol 1342、Carbopol 910、Carbopol 934、Carbopol 934P、Carbopol 940、Carbopol 941、Carbopol 960、Carbopol 961、Carbopol 971P、Carbopol 974P、Carbopol 980、Carbopol 981、Carboset 515、Carboset 树脂 No. 515、羧基乙烯聚合物、羧聚甲烯 (carboxypolymethylene)、Carpolene、Colloids 119/50、Cyguard 266、Dispex C40、Dow Latex 354、G-Cure、Good-rite K 37、Good-rite K 702、Good-rite K 732、Good-rite

K-700、Good-rite K727、Good-rite WS 801、Haloflex 202、Haloflex 208、Joncryl 678、Junlon110、Jurimer AC 10H、Jurimer AC 10P、NSC 106034、NSC 106035、NSC 106036、NSC 106037、NSC 112122、NSC 112123、NSC 114472、NSC 165257、Nalfloc 636、Neocryl A-1038、OLD 01、P 11H、P-11H、PA 11M、PAA-25、聚丙烯酸、Pemulen TR-1、Pemulen TR-2、聚(丙烯酸)、聚苯烯酸酯 (Polyacrylate)、聚苯烯酸酯橡胶 (Polyacrylateelastomer)、2-丙烯酸与季戊四醇的烯丙醚交联的聚合物 (Polymer of 2-Propenoic acid, cross-linked with allyl ethers of pentaerythritol)、2-丙烯酸与蔗糖的烯丙醚交联的聚合物 (Polymer of 2-Propenoic acid, cross-linked with allyl ethers of sucrose)、2-丙烯酸与蔗糖或季戊四醇的烯丙醚交联的聚合物 (Polymer of 2-Propenoic acid, cross-linked with allyl ethers of sucrose or pentaerythritol)、丙烯酸与季戊四醇的烯丙醚交联的聚合物 (Polymer of acrylic acid, cross-linked with allylethers of pentaerythritol)、丙烯酸与蔗糖或季戊四醇的烯丙醚交联的聚合物 (Polymer of acrylic acid, cross-linked with allyl ethers of sucrose or pentaerythritol)、羧基乙烯基聚合丙烯酸 (Polymerized acrylic acid) 的聚合物 (polymer, carboxy vinyl, Polymerized acrylic acid)、Polytex 973、Primal ASE 60、丙烯酸聚合物 (Propenoic acid polymer)、R968、Racryl、Revacryl A 191、Rohagit SD 15、SokalanPAS、Solidokoll N、Synthemul 90-588、TB 1131、Tecpol、Texcryl、Versicol E 7、Versicol E15、Versicol E9、Versicol K 11、Versicol S 25、Viscalex HV 30、Viscon 103、WS 24、WS 801、XPA、54182-57-9、9007-20-9、卡波姆、Carbomere [INN-French]、Carbomero [INN-Spanish]、Carbomerum [INN-Latin]、Carbopol、羧聚甲烯 (Carboxypolymethylene)、羧聚甲烯树脂 (Carboxypolymethyleneresin)、2-丙烯酸 (2-Propenoic acid)、丙烯酸 (Acrylic acid)、丙烯酸 (Acroleic acid)、丙烯酸 (Ethylenecarboxylic acid)、丙烯酸 (Propenoic acid)、乙烯基甲酸 (Vinylformic acid)、 $\text{CH}_2 = \text{CHCOOH}$ 、丙烯酸 (Propene acid)、Kyselina akrylova、2-丙烯酸 (2-Propenoic acid)、钙盐、丙烯酸 (Acrylic acid)、钙盐、丙烯酸钙、二丙烯酸钙、丙烯酸 (acrylic acid)、2-丙烯酸 (2-Propenoic acid)、AIDS-209945、AIDS209945、卡波姆、Carbopol 934P、2-丙烯酸 (2-Propenoic acid)、2-甲基-、2-羟乙基酯、乙烯基-1-乙酸酯的聚合物和 2-乙基己基 2-丙烯酸酯 (2-ethylhexyl 2-propenoate)。

[0101] 在一个实施方案中,用于治疗皮肤病的氮芥烷基化剂的可药用 HX 盐可以更加稳定,并具有更长的活性持续期,这是因为与各自的氮芥的游离碱的形式相比,这种氮芥的可药用 HX 盐可以更好的对抗水的攻击。在一个实施方案中,可以将氮芥烷基化剂的可药用 HX 盐加入到不包括凡士林的非水性载体中。在一个实施方案中,氮芥烷基化剂的可药用 HX 盐的应用和 / 或把它加入到不包括凡士林的非水性载体中可能在皮肤病的治疗中获得更加稳定和持续时间更长的效果。

[0102] 在一个实施方案中,皮肤病选自牛皮癣、湿疹、光化性角化病、狼疮、肉样瘤病、脱发症、皮肤 T 淋巴细胞瘤 (即蕈样霉菌病)、淋巴网状细胞瘤、胸膜和腹膜渗漏、皮肤 B 细胞淋巴瘤、皮肤假性淋巴瘤、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、支气管癌、恶性黑色素瘤、淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、红细胞增多症、淋巴瘤样丘疹病、Mucha-Habberman 病 (PLEVA) 及其组合。给药的方法如方法 1 的第 10 步,包括对人或动物局部施用包含氮芥或氮芥·HCl

的无菌溶液剂或悬浮液剂,其中剂量包含适量的活性成份。将外用溶液剂或悬浮液剂掺入一种缓释非水性基质中以用于经皮施药。在一个实施方案中,哺乳动物的剂量每天为,非水和非凡士林基质中的活性成份为体重的大约百分之 0.0001 到大约百分之 2.0 之间。在另外一个实施方案中,哺乳动物的剂量每天为,非水和非凡士林基质中的活性成份为体重的大约百分之 0.015 到大约百分之 0.04 之间。在一个实施方案中,哺乳动物的剂量每天为,非水和非凡士林介质中的活性成份为体重的大约百分之 0.015 到大约百分之 0.030 之间。在下文中,局部施药的意思是在身体的局部区域或身体部分的表面施用一种药物。

[0103] 在本发明的实施方案中,一种治疗皮肤病患者的方法包括:向受感染的皮肤局部施用氮芥或氮芥·HCl。在该方法的一个实施方案中,通过提供氮芥或氮芥·HCl 的有效的剂量,不包括凡士林或乙醇的非水性载体改善了由于氮芥或其 HX 盐产生的皮肤刺激。在下文中,“改善”的意思是减轻疼痛和减少皮肤刺激,导致由于减少皮肤刺激而获得了改进。在下文中,有效剂量的氮芥或氮芥·HCl 可以足够治疗患有上述的疾病的皮肤而不引起过敏反应,如上文表 1 中所公开。

[0104] 在本发明的一个实施方案中,一种稳定挥发性烷基化剂的方法包括:提供一种非水性的流动性软膏或乳膏,其中所述非水性的流动性软膏或乳膏不包含凡士林或乙醇;将挥发性烷基化剂的 HX 盐在不包含乙醇的无水溶剂中复原;通过混合使非水性流动性软膏或乳膏与挥发性的烷基化剂的 HX 盐结合。在一个实施方案中,在稳定氮芥或氮芥·HCl 的方法中,该氮芥的 HX 盐是氮芥·HCl。在一个稳定氮芥或氮芥·HCl 的方法的实施方案中,氮芥或氮芥的 HX 盐的活性持续期为约 3 个月到约 3 年。

[0105] 在一个实施方案中,在稳定氮芥或氮芥·HCl 的方法中,非水流动性软膏或乳膏包括聚丙二醇 (PPG)、丙二醇 (PG)、聚乙二醇 (PEG) 或乙二醇 (EG)。在一个实施方案中,在稳定氮芥或氮芥·HCl 的方法中,该非水性流动性软膏或乳膏基本上由丙二醇、乙氧基二甘醇试剂、羟丙纤维素、薄荷脑 USP、二叔丁对甲酚 NF、丙三醇 USP、依地酸二钠 USP、癸基甲基亚砷和 Kris-Ester 236 组成。在一个实施方案中,在稳定氮芥或氮芥·HCl 的方法中,该氮芥或其 HX 盐选自双-(2-氯乙基)乙基胺、双-(2-氯乙基)甲基胺、三-(2-氯乙基)胺和其组合。

[0106] 在一个实施方案中,用于本发明目的的不包括凡士林或乙醇的可接受的非水性载体可以是流动性非水性药物载体,例如不包括如水或乙醇的亲核体的乳膏或软膏;如上文反应 5 中所述,亲核物质可能分解氮芥或结构式 IX 的 HX 盐。在一个实施方案中,合适的可药用的载体包括乙氧基二甘醇试剂、羟丙纤维素、薄荷脑 USP、二叔丁对甲酚 NF、丙三醇 USP、依地酸二钠 USP、癸基甲基亚砷、Kris-Ester 236、丙二醇和乙二醇。在一个实施方案中,聚丙二醇 (PPG)、丙二醇 (PG)、聚乙二醇 (PEG) 或乙二醇 (EG) 可以是大约百分之 15 到大约百分之 60 重量的丙二醇或乙二醇。该不包括凡士林或乙醇的非水性载体可以包含佐剂,例如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂和与本发明的致敏剂同时使用的试剂。

[0107] 在本发明的一个实施方案中,致敏剂也可以与已有的治疗相结合被用作佐剂治疗,例如在癌症患者的癌症治疗 (management cancer treatment) 中的体温过高。

[0108] 实施例 1

[0109] 制备大约 0.001 到大约 2.0 的前文反应 5 所述结构式 IX 的双-(2-氯乙基)甲基胺盐酸盐。

[0110] 该药物制品由不包括凡士林或乙醇的外用软膏状基质中的可药用氮芥盐酸盐组成。其组成 / 成份在下表 2 中提供, 假定每批的量为 1 升。

[0111]

| 成分 | 每 100ml 的量 | | 每批 | ^a | 百分比 |
|---------------------|------------|----|----------|--------------|--------|
| PPG、PG、PEG 或 EG USP | 15-60 | ml | 0.15-0.6 | L | 15-60% |
| 乙氧基二甘醇试剂 | 15-60 | ml | 0.15-0.6 | L | 15-60% |
| 羟丙纤维素 NF 1500 CPS | 0.75 | gm | 0.0075 | Kg | 0.75% |
| 薄荷脑 USP | 0.08 | gm | 0.0008 | Kg | 0.08% |

[0112]

| | | | | | |
|--------------------------------|--------------|----|--------------|----|-------------------|
| 二叔丁对甲酚 NF(BHT) | 0.05 | gm | 0.0005 | Kg | 0.05% |
| 丙三醇 USP | 12.75 | ml | 0.1275 | L | 12.75% |
| 依地酸二钠 USP | 0.05 | gm | 0.0005 | Kg | 0.05% |
| 癸基甲基亚砷 | 0.125 | gm | 0.00125 | Kg | 0.13% |
| Kris-Ester 236 液体 | 5 | gm | 0.05 | Kg | 5.00% |
| 无水乙醇 100% SDA 3A | 2.175 | ml | 0.02175 | L | 2.18% |
| 双-(2-氯乙基) 甲基胺 HCl ^b | 0.001-2.0 gm | gm | 0.00001-0.02 | Kg | <u>0.001-2.0%</u> |

[0113] ^a 可以使用比所需的药品量略高的量以抵消制造过程中的损失。

[0114] ^b 可以从 Merck & Co., West Point, PA 19486 获得。

[0115] 制造

[0116] 药物制剂, 例如包含 0.001-2.0 重量%的上文反应 5 中结构式 IX 的双-(2-氯乙基) 甲基胺·HCl 形式的氮芥的药物制剂, 可以通过以下的一般性方法制造:

[0117] 软膏的制备

[0118] 收集并根据表 2 中处方的量称出所有干燥的辅药成份, 并将其放置于合适的容器内。在下文中, 辅药是一种被加入到游离形式的氮芥或其可药用 HX 盐中以增大其体积的惰性物质。在下文中, 该干燥辅药成份以加入的固体重量说明, 例如克, 即 gm。

[0119] 通过研制 (trituration) 使干燥原料的颗粒降低到均一的大小。然后加入大约 15 到大约 60 重量%的聚丙二醇 (PPG)、丙二醇 (PG)、聚乙二醇 (PEG) 或乙二醇 (EG), 通过几何稀释的原理得到匀滑的膏。一旦获得了匀滑的膏, 继续加入丙二醇或乙二醇直至达到可维持流体状性质的体积。

[0120] 然后将整个内含物转移到一个较大的烧杯中, 加入一个搅拌子并把烧杯置于磁力搅拌板上开始混合。

[0121] 在不断搅拌混合物的过程中, 加入甘油。在搅拌混合物的过程中, 用大约 15 到大约 60 重量%的乙氧基二甘醇洗涤原来的容器, 并且将容器上洗下来的内含物加入到烧杯中搅拌的混合物中。

[0122] 在加入乙氧基二甘醇以后,将 kris-ester 加入到搅拌混合物中。然后搅拌该混合物大约 1 到 2 个小时。在搅拌结束后,把混合物盖起来 并静置过夜。

[0123] 第二天,将该混合物用一个高剪切混合器混合达到含有最少的空气至无空气的均一稠度。在混合过程中通过施加大约 0.01 到大约 0.1 托的真空可除去空气和湿度。然后通过加入干燥氮气使该混合物处于环境压力中。

[0124] 加入氮芥

[0125] 将适当浓度和量的氮芥用无水乙醇(200 标准酒精度)复原,然后将其加入到适量的非水性载体中,其中该非水性载体不包括凡士林或乙醇,并且通过 60-90 秒的搅拌将其混合成均一稠度。例如,在一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体中可药用的氮芥·HCl 的浓度以 mg/ml 计有利地为,每 100ml 非水性载体中大约 1mg 氮芥·HCl 到每 100ml 非水性载体中大约 2000mg 氮芥·HCl 之间。在一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体中氮芥·HCl 的浓度以 mg/ml 计有利地为,每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 10mg 氮芥·HCl 到每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 40mg 氮芥·HCl 之间。在一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体中所用的氮芥·HCl 的浓度以 mg/ml 计有利地为,每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 15mg 氮芥·HCl 到每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 30mg 氮芥·HCl 之间。然后将该混合物注入 50ml 的翻盖塑料管中,并提供给适合的患者。

[0126] 清洗

[0127] 将该过程用到的所有容器置于硫代硫酸钠的水洗液(bath)中。在洗液中放置两小时后内含物脱离,然后清洗。然后将洗液以常规方式丢弃。注意:硫代硫酸钠与氮芥反应产生一种无毒、安全的混合液,可以以常规方式丢弃。

[0128] 实施例 2

[0129] 制备大约 0.001 到大约 2.0 的前文反应 5 结构式 IX 的双-(2-氯乙基)甲基胺盐酸盐。

[0130] 该药物制品由外用软膏状基质中的可药用氮芥盐酸盐组成。其组成/成份在下表 3 中提供,假定每批的量为 1 升。

| 表3. 单位/批组成 | |
|--|------------------------|
| 成份 ^a | 每100重量份氮芥游离碱或HX盐中成分的份数 |
| 二甲基硅油或环甲硅油 | 10-60 |
| 二甘醇单取代醚, DGMSE, HO(CH ₂ CH ₂ O) ₂ R ₇₉ | 10-16 |
| 羟丙纤维素NF 1500 CPS或缓冲凝胶 | 0-5 |
| [0131] 薄荷脑USP | 0-1 |
| 二叔丁对甲酚NF (BHT) | 0-1 |
| 丙三醇USP | 1-2 |
| 依地酸二钠USP | 0-0.05 |
| 癸基甲基亚砷 | 0-0.125 |
| Kris-Ester 236液体 | 0-5 |
| 无水仲醇或叔醇 | 1-20 |
| API, 例如双-(2-氯乙基)甲基胺HCl ^b | 0.001-2.0 |
| C _n H _(2n+2) COOH, (n=1-6) | 0.01-15 |

[0132] ^a 可以使用比所需的药品量略高的量以抵消制造过程中的损失。

[0133] ^b 可以从 Merck & Co., West Point, PA 19486 获得。

[0134] 用于本发明目的的不包括凡士林或乙醇的非水性载体, 可以是不包括凡士林或乙醇的流动性非水性的药用载体, 例如不包括如水或乙醇的亲核体的乳膏或软膏; 如上文反应 5 中所述, 亲核物质可能分解氮芥或结构式 IX 的其 HX 盐; 所述非水性载体可为二甲硅油液体, 如基本不含水分的二甲基硅油或环甲硅油。在下文中, 二甲基硅油是指低粘度硅氧烷, 低粘度硅氧烷即 25°C 下粘度为大约 1cps 到 1000cps 的聚二甲基硅氧烷、六甲基乙硅氧烷、CAS# 107-46-0、纯硅氧烷 1 cSt (puresilicone 1cSt)、挥发性硅氧烷 (volatile silicone)、挥发性硅酮 (volatile silicones)、挥发性聚二甲基硅氧烷、低温聚硅氧烷 (low temperature silicones)、护肤硅氧烷 (skin care silicone)、护肤硅酮 (skin care silicones)、八甲三硅氧烷、CAS# 107-51-7、CAS 107-51-7、十甲基甲硅氧烷、(CAS# 141-62-8)、十二甲基五硅氧烷 CAS# 141-63-9、三硅氧烷、低粘度二甲基硅油、挥发性二甲基硅油、化妆用二甲基硅油液 (cosmetic dimethicone fluid)、化妆用基底液、防晒液用硅氧烷 (suntan lotion silicone)、抑汗用硅氧烷 (antiperspirant silicone)、护发硅氧烷 (hair care silicone)、低表面张力硅氧烷 (low surface tension silicone) 和低蒸发热硅氧烷 (low heat of vaporization silicone)。在下文中, 环甲硅油是指环戊硅氧烷 (cyclopentasiloxane)、挥发性聚二甲基环硅氧烷 (polydimethylcyclosiloxane)、

CAS 541-02-6、CAS#541-02-6、低表面张力硅氧烷 (low surface tension silicone)、挥发性硅氧烷 (volatile silicone)、D5 silicone、Dow Corning 245fluid、DC 245 fluid、245 silicone、护肤霜硅氧烷 (skin creamsilicone)、抑汗硅氧烷 (antiperspirant silicone)、防晒液用硅氧烷 (suntan lotion silicone)、皮肤用硅氧烷 (silicone forskin)、护肤硅氧烷 (skincare silicone)、全身护理用硅氧烷 (bodycare silicone)、沐浴油用硅氧烷 (bath oil silicone)、GE 1202、GE SF1202 环戊硅氧烷 (GE SF1202 cyclopentasiloxane)、D5 环戊硅氧烷 (D5 Cyclopentasiloxane) 和 D5 十甲基环戊硅氧烷 (D5Decamethylcyclo Pentasiloxane)。一般地,二甲基硅油和环甲硅油是具有良好润滑性、强增湿性和保湿性的二甲基硅油。二甲基硅油和环甲硅油具有极低的含水量,即水 < 0.1 重量%,因为它们末端 (stop) 为甲基的聚合物,而不是末端为 OH 的聚合物。

[0135] 制造

[0136] 药物制剂,例如二甲基硅油或环甲硅油软膏中包含 0.001-2.0 重量%的如上文反应 5 中结构式 IX 的双-(2-氯乙基)甲基胺·HCl 形式的氮芥的药物制剂,可以通过以下的一般性过程制造:

[0137] 二甲基硅油或环甲硅油软膏的制备

[0138] a) 收集并根据表 3 中处方的量称出所有干燥的辅药成份,并将其放置于合适的容器内。

[0139] b) 通过研制 (tritration) 使该干燥原料的颗粒降低到均一的 大小。

[0140] c) 然后加入大约 10 到大约 60 重量%的二甲基硅油或环甲硅油,通过几何稀释的原理以得到匀滑的膏。一旦达到了匀滑的膏,继续加入二甲基硅油或环甲硅油直至达到可维持流体状性质的体积。

[0141] d) 然后将整个内含物转移到一个较大的烧杯中,加入一个搅拌子并把烧杯置于磁力搅拌板上开始混合。

[0142] e) 在不断搅拌混合物的过程中,加入甘油。在搅拌混合物的过程中,用从大约 10 到大约 16 重量%的乙氧基二甘醇洗涤原来的容器,并且将容器上洗下来的内含物加入到烧杯中搅拌的混合物中。

[0143] f) 在加入乙氧基二甘醇以后,将大约 0.01-15 重量%的 pH 调节剂,例如柠檬酸、乳酸或具有式 $C_nH_{(2n+2)}COOH$ ($n = 1-6$) 的脂族酸,加入到搅拌混合物中。然后搅拌该混合物大约 1 到 2 个小时。在搅拌结束后,把混合物盖起来并静置过夜。

[0144] g) 第二天,将该混合物用一个高剪切混合器混合达到含有最少的空气至无空气的均一稠度。在混合过程中通过施加大约 0.01 到大约 0.1 托的真空可除去空气和湿度。然后通过加入干燥氮气使该混合物处于环境压力中。

[0145] 氮芥与上文步骤 g) 中的不包括凡士林或乙醇的二甲基硅油或环甲硅油的非水性载体的结合。

[0146] 在一个实施方案中,1) 适量的已用诸如异丙醇的无水仲醇或叔醇复原的 API,其中已从诸如异丙醇的仲醇或叔醇中严格地去除了乙醇;2) 适量的上文步骤 g) 中不包括凡士林或乙醇的非水性载体,其中非水性载体不包括凡士林或乙醇;可通过使用高剪切混合器搅动 60-90 秒钟混合以上 1) 物质和 2) 物质以生成具有基本上完全均一稠度的可药用的氮芥·HCl。例如,在一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体中可药用的氮

芥·HCl 的浓度以 mg/ml 计有利地为,每 100ml 非水性载体中大约 1mg 氮芥·HCl 到每 100ml 非水性载体中大约 2000mg 氮芥·HCl 之间。在另一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体中所用的可药用的氮芥·HCl 的浓度以 mg/ml 计有利地为,每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 10mg 氮芥·HCl 到每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 40mg 氮芥·HCl 之间。在另一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的非水性载体中所用的可药用的氮芥·HCl 的浓度以 mg/ml 计有利地为,每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 15mg 氮芥·HCl 到每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 30mg 氮芥·HCl 之间。然后将该混合物注入 50ml 的翻盖塑料管中,并提供给适合的患者。

[0147] 本发明人公开了大约 0.01 到大约 0.2ml、大约 0.1 到大约 0.5ml 或大约 0.1 到大约 1ml 的较小体积的容器可有利地用以提供 1-10 次可药用氮芥·HCl 的施用,这比用 50ml 的翻盖塑料管的使用周期更短;因此与 50ml 的翻盖塑料管在 100 到 1000 次施用期间中暴露在周围环境中相比,较小体积的容器中可能引入的亲核体——例如环境水或者其他如甲醇或乙醇的环境亲核体——更少。本发明人预期,用适合约 1-10 次用药的更小体积的容器储存可药用的氮芥会减少游离形式的氮芥或者上文反应 5 中结构式 IX 的其 HX 盐的分解。在理论上,游离形式的氮芥或其 HX 盐的氯可以通过亲核攻击被例如水或乙醇代替,导致 Cl 被 OH 代替。游离形式的氮芥或其 HX 盐的所述分解可以通过把氮芥与环境中的微量的水、乙醇或其他亲核体隔离而避免。下文图 2 中说明的装置 20 描述了这种更小体积的容器。

[0148] 图 2 描述了装置 20 的前横断面的视图,该装置可用于容纳在不包括凡士林或乙醇的非水性载体中的可药用氮芥·HCl 或者已稳定的挥发性烷基化剂或已稳定的挥发性烷基化剂的 HX 盐,该装置包括:被壁 31 包围的室 25。该壁 31 包括一个外表面 28 和一个内表面 23、末端 (end) 24 和 21 以及开口 30。通过开口 30 可以向该第一个室 25 注入上文的可药用氮芥·HCl 的基本上完全均一的混合物。开口 30 可以用塞子 22 封起来。该塞子 22 可以用与壁 31 相同的材料制造,或者由较低熔点的塑料或蜡状材料制造。

[0149] 图 3 描述了通过加热塞子 22 以及末端 21 和 24 至它们的熔点形成热封 26 和 27 后的装置 20,其中加热使末端 21 和 24 物理地和机械地连接,形成有强的机械强度的热封 26 和 27。

[0150] 图 4 描述了利用用于形成锯齿状 (serated) 孔 33 和 34 的卷边工具 (crimping tool) 或其他合适的设备在塞子 22 中形成锯齿状孔 33 和 34 后的装置 20。锯齿状孔 33 和 34 使热封 21 和 24 变弱以致于它们的机械强度变弱,产生了为希望向患病区域或者治疗区域施用可药用氮芥·HCl 的患者提供用于除去塞子 22 的撕裂线。或者,可以用一个具有锋利边缘或刃的工具例如剪刀、保险刀片或刀子刺穿塞子 22,从而使装置 20 的壁 31 上的开口 30 恢复。

[0151] 在一个实施方案中,希望向患病区域或者治疗区域施用可药用氮芥·HCl 的患者可以除去装置 20 的壁 31 上的塞子 22,恢复壁 31 上的开口 30。对壁 31 挤压或者施以压力减小室 25 的体积,引起可药用氮芥·HCl 经开口 30 从室 25 中流出,从而使得可以对患病区域或者治疗区域局部施用可药用氮芥·HCl。

[0152] 在一个实施方案中,室 25 中不包括凡士林或乙醇的载体中可药用氮芥·HCl 的浓度是,每 100ml 非水性载体中大约 1mg 氮芥·HCl 到每 100ml 非水性载体中大约 2000mg 氮芥·HCl 之间。在另一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的载体中可药用氮芥·HCl 的浓

度是,每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 10mg 氮芥·HCl 到每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 40mg 氮芥·HCl 之间。在另一个实施方案中,不包括凡士林或乙醇的载体中可药用氮芥·HCl 的浓度有利地是,每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 15mg 氮芥·HCl 到每 100ml 不包括凡士林或乙醇的非水性载体中大约 30mg 氮芥·HCl 之间。一个洞口或开口 30 可通过在外壁 31 上形成开口制成,通过这个开口 30 于是氮芥的混合物可以通过医生的处方提供给患者用于治疗。

[0153] 装置 20 的外壁 31 对上文步骤 g) 或 9) 中的混合物和 / 或经复原的氮芥溶液是不渗透或不通透的。在下文中,“不渗透”或“不通透”的意思是壁 31 阻止上文步骤 g) 或 9) 中的混合物和 / 或已复原的氮芥溶液通过或扩散过该壁 31。在下文中“不通透”的意思是不允许上文步骤 g) 或 9) 中的混合物和 / 或已复原的氮芥溶液通过壁 31,或者不允许壁 31 能够被上文步骤 g) 或 9) 中的混合物和 / 或已复原的氮芥溶液作用。壁 31 可以由铝箔、有塑料或树脂涂层的铝箔、弹性材料制造,所述弹性材料包括乙烯 / 丙烯共聚物、乙烯 / 丙烯酸乙酯共聚物、乙烯 / 乙酸乙烯酯共聚物、硅酮弹性体、医用聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、聚异丁烯、氯化氯乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯乙酸乙烯酯共聚体、聚甲基丙烯酸酯聚合物(水凝胶)、聚偏二氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶、环氧氯丙烷橡胶、乙烯 - 乙烯醇共聚物、乙烯乙烯基氧乙醇(Ethylenevinyloxyethanol)共聚物;硅氧烷共聚物、聚硅氧烷 - 聚碳酸酯共聚物、聚硅氧烷 - 聚环氧乙烷共聚物、聚硅氧烷 - 聚甲基丙烯酸酯共聚物、聚硅氧烷 - 聚甲基丙烯酸酯共聚物、聚硅氧烷 - 烯烃共聚体、聚硅氧烷 - 乙烯共聚物、聚硅氧烷 - 烯炔硅烷共聚物、聚硅氧烷 - 乙烯硅烷共聚物、纤维素聚合物、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素酯、聚碳酸酯、多元酯、聚四氟乙烯、淀粉、明胶、天然树胶、合成树胶及其组合。

[0154] 清洗

[0155] 将该过程用到的所有容器置于硫代硫酸钠的水洗液中。在洗液中放置两小时后内含物脱离,然后清洗。然后将洗液以常规方式丢弃。注意:硫代硫酸钠与氮芥反应产生一种无毒、安全的混合液,可以以常规方式丢弃。

[0156] 上述的本发明实施方案的描述是为了提供实例和说明。并不打算穷举或将本发明限制至所公开的精确形式,并且明显地可以对本发明进行多种改进和变化。

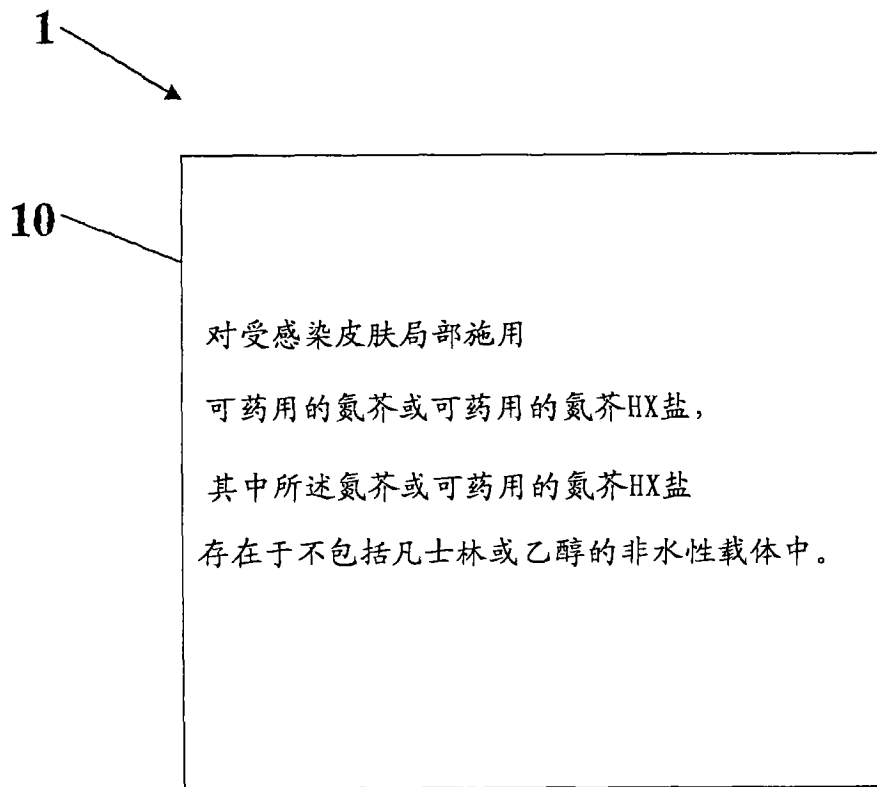


图 1

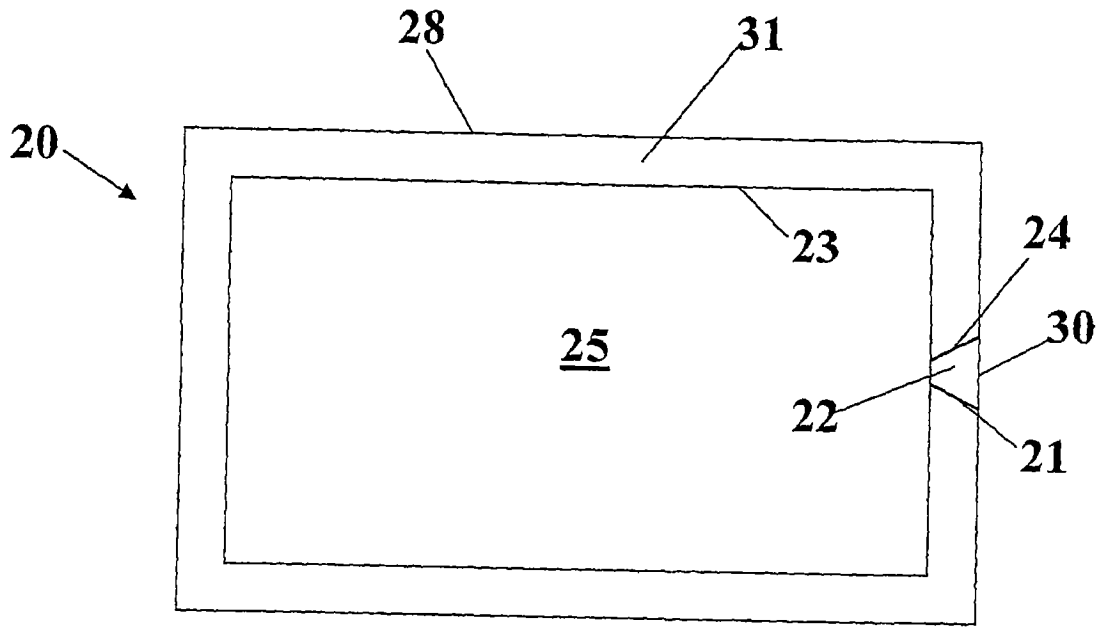


图 2

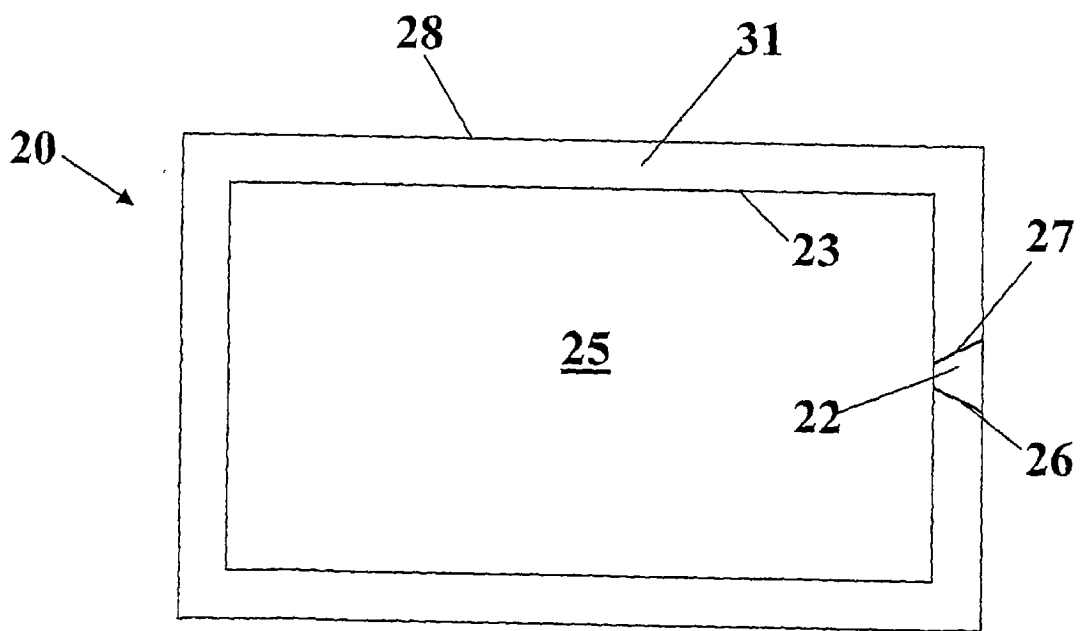


图 3

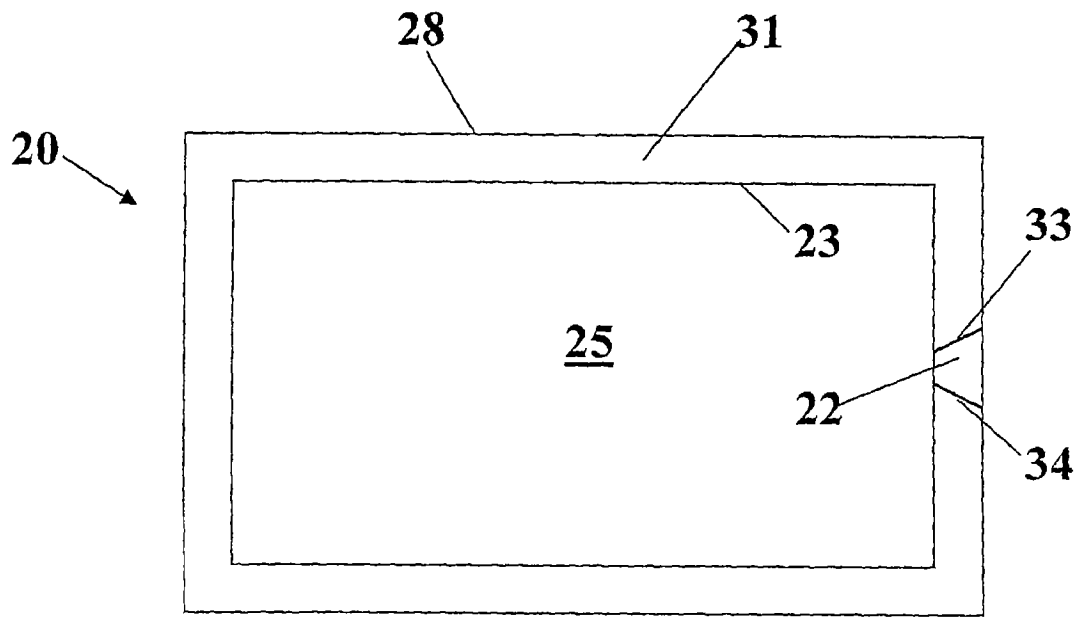


图 4