

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 744**

51 Int. Cl.:
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06738150 .9**
96 Fecha de presentación: **14.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1858864**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Composiciones estabilizadas de agentes alquilantes volátiles y procedimientos de uso de las mismas**

30 Prioridad:
14.03.2005 US 661356 P
16.12.2005 US 751128 P
07.03.2006 US 369305

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2012

73 Titular/es:
Ceptaris Therapeutics, Inc.
101 Lindenwood Drive, Suite 400
Malvern, PA 19355, US

72 Inventor/es:
CROOKS, Peter;
PIMLEY, Mark A. y
ALONSO, Robert

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 388 744 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones estabilizadas de agentes alquilantes volátiles y procedimientos de uso de las mismas

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere en general a una composición para el tratamiento tópico de enfermedades cutáneas, y más específicamente a una composición de mostaza nitrogenada estabilizada para el tratamiento tópico de enfermedades cutáneas.

10

Antecedentes

[0002] El linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLC) es una malignidad de los linfocitos T cooperadores (CD4+) del sistema inmunitario. El LCLC, también conocido como micosis fungoide (MF), es un cáncer de leucocitos que
15 afecta principalmente a la piel y afecta solo secundariamente a otros sitios. La enfermedad implica la proliferación incontrolada de linfocitos T conocidos como linfocitos T cooperadores, así llamados debido a su papel en la respuesta inmunitaria. Los linfocitos T cooperadores se caracterizan por la presencia de un receptor de proteína sobre su superficie llamado CD4. Por consiguiente, los linfocitos T cooperadores se dice que son CD4+.

[0003] La proliferación de linfocitos T cooperadores da como resultado la penetración o infiltración de estas células anormales en la capa epidérmica de la piel. La piel reacciona con lesiones ligeramente descamantes que pican, aunque los sitios de mayor infiltración no se corresponden necesariamente con los sitios de las lesiones. Las lesiones se localizan lo más a menudo en el tronco, pero pueden estar presentes en cualquier parte del cuerpo. En el curso más común de la enfermedad, las lesiones irregulares evolucionan hasta placas palpables que son de rojo
25 más oscuro y tienen bordes más definidos. A medida que empeora la enfermedad, se desarrollan tumores cutáneos que son a menudo en forma de hongo, de ahí el nombre de micosis fungoide. Finalmente, el cáncer evoluciona hasta afectación extracutánea, a menudo en los nódulos linfáticos o las vísceras.

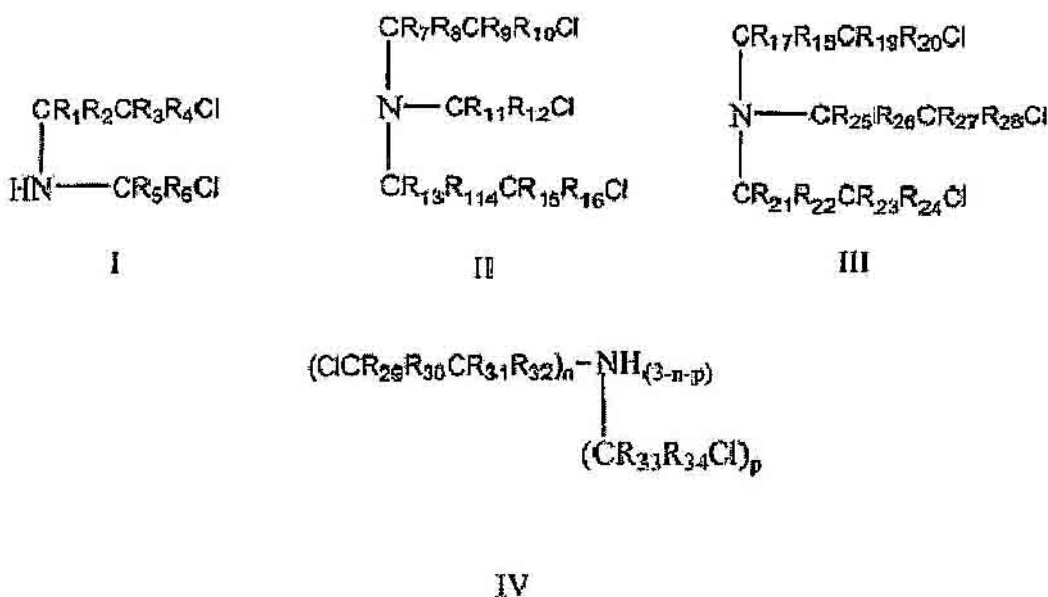
[0004] El LCLC es una enfermedad rara, con una incidencia anual de aproximadamente 0,29 casos por
30 100.000 personas en los Estados Unidos. Es aproximadamente la mitad de común en Europa Oriental. Sin embargo, esta discrepancia puede atribuirse a una diferente concienciación por el médico de la enfermedad en lugar de a una diferencia real de aparición. En los Estados Unidos, hay aproximadamente 500-600 nuevos casos al año y aproximadamente 100-200 muertes. El LCLC se observa habitualmente en adultos mayores; la edad media de diagnóstico es 55-60 años. Afecta dos veces más a hombres que a mujeres. La esperanza de vida media en el
35 diagnóstico es de 7-10 años, incluso sin tratamiento.

[0005] El efecto secundario más común para los tratamientos aplicados a la piel es la hipersensibilidad cutánea al fármaco. El documento US 3.904.766 describe mecloretamina en aceite mineral blanco o aceite vegetal para el tratamiento de psoriasis. Sin embargo, sigue habiendo la necesidad de composiciones estables que
40 comprendan mostazas nitrogenadas para el tratamiento de trastornos cutáneos.

Resumen de la invención

[0006] Un primer aspecto de la presente invención proporciona una composición según la reivindicación 1.
45

[0007] Se da a conocer también en la presente memoria una composición de mostaza nitrogenada para uso en un procedimiento para tratar una persona con un trastorno cutáneo, comprendiendo el procedimiento: aplicar por vía tópica a la piel afectada una mostaza nitrogenada o una sal de HX de la mostaza nitrogenada, en el que la mostaza nitrogenada o la sal de HX de la mostaza nitrogenada está en un vehículo o portador no acuoso, en el que
50 el vehículo o portador no acuoso no incluye vaselina ni etanol, y en el que la mostaza nitrogenada se representa por las siguientes estructuras:



en las que cada R₁, R₂, R₃ ... R₃₄ (R₁-R₃₄) se selecciona independientemente del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal que tiene 1-6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo alquilo lineal fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo fluorado que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo alcarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo bicicloalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alcalquenoilo, un grupo alquenalquilo, un grupo alquinilo, un grupo alcalquinilo, un grupo alquilnalquilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo cianopropilo, un grupo acrililo, un grupo arilacrililo, un grupo acrililarilo, un grupo alquilacilo, un grupo arilacilo, un grupo alquilenilacilo y un grupo alquinilacilo, en las que n es 1, 2 o 3, en las que p es 0, 1 o 2, en las que n + p ≤ 3 y en las que dos cualesquiera de R₁-R₃₄ en la misma molécula pueden estar ligados formando un grupo cíclico de 3 a 8 miembros.

15 **[0008]** Se da a conocer también en la presente memoria un procedimiento para estabilizar un agente alquilante volátil que comprende: proporcionar una pomada o crema fluida no acuosa, en el que la pomada o crema fluida no acuosa no incluye vaselina ni etanol; reconstituir una sal de HX del agente alquilante volátil en disolvente anhidro; combinar con mezclado la pomada o crema fluida no acuosa y la sal de HX del agente alquilante volátil.

20 **[0009]** Se da a conocer también en la presente memoria un aparato que tiene una pared alrededor de un compartimento, en el que la pared está hecha de un material que es hermético a una mezcla de una mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable y un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol.

25 **Breve descripción de los dibujos**

[0010] Los rasgos de la invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. Sin embargo, la invención misma se entenderá mejor con referencia a la siguiente descripción detallada de una realización ilustrativa cuando se lea junto con los dibujos adjuntos, en los que:

30 la figura comparativa 1 ilustra el uso de composiciones que tienen agentes alquilantes estabilizados para tratar enfermedades cutáneas;

35 la figura comparativa 2 exhibe una vista en sección transversal frontal de un aparato que tiene un compartimento parcialmente rodeado por una pared;

la figura comparativa 3 exhibe un aparato que tiene tapones sellados mecánicamente para cerrar una abertura en la pared; y

la figura comparativa 4 exhibe un aparato en el que los sellos térmicos se han dentado para permitir una retirada sencilla de los tapones.

5 Descripción detallada de la invención

[0011] Los pacientes con MF tratados por vía tópica con mostaza nitrogenada combinada con una pomada o crema de propilenglicol (PPG, peso molecular de 300 a 2500), propilenglicol (PG), polietilenglicol (PEG, peso molecular de 100 a 1000) o etilenglicol no mostraron pruebas de ninguna toxicidad sistémica.

10

[0012] La Tabla 1 siguiente proporciona un resumen del tratamiento tópico de pacientes con MF con mostaza nitrogenada en propilenglicol (PG), incluyendo las tasas de remisión y toxicidades.

Tabla 1: Mostaza nitrogenada tópica en micosis fungoide (MF): resumen de resultados clínicos y toxicidades

15

Nº PTS	F/U (AÑOS)	VEHICULO	DOSIS	%CR	%PCR	% DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD	%DE TOXICIDADES SISTÉMICAS*
14	<1	PG	10 mg de aplicación tópica una vez al día	36%	42%	7%	0%

*Toxicidades sistémicas controladas mediante historial y chequeos en serie y estudios de laboratorio
Abreviaturas: PTS: estudios de pacientes; F/U: seguimiento; CR= remisión completa; PG= propilenglicol; PCR= remisión parcial; NR= no reseñado

Absorción sistémica

[0013] No hay pruebas de ninguna absorción sistémica clínicamente significativa de la mostaza nitrogenada aplicada por vía tópica. No se han observado toxicidades sistémicas por absorción percutánea en el uso a largo plazo de mostaza nitrogenada tópica en MF.

20

[0014] Toxicidad genética. No se ha observado toxicidad genética con el uso de la aplicación de mostaza nitrogenada tópica. Esto está mejor documentado en un estudio que no demostró ningún efecto sobre los intercambios de cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica de pacientes con LCLC-MF ensayados antes y después del tratamiento tópico con mostaza nitrogenada.

25

[0015] Supresión de médula ósea. No se han reseñado pruebas de supresión de médula ósea (anemia, leucopenia ni trombocitopenia) con el uso a largo plazo de mostaza nitrogenada tópica, basándose en el control en serie del hemograma completo.

30

[0016] Hepatotoxicidad. No se han reseñado pruebas de hepatotoxicidad con el uso a largo plazo de MN tópica, basándose en el control en serie de pruebas de la función hepática de sangre periférica.

35

[0017] Nefrototoxicidad. No se han reseñado pruebas de nefrototoxicidad con el uso a largo plazo de mostaza nitrogenada tópica, basándose en el control en serie de pruebas de la función renal de sangre periférica.

Contaminación ambiental

[0018] Se ha demostrado también una mínima prueba de contaminación ambiental con el uso de mostaza nitrogenada tópica.

40

Efectos secundarios cutáneos

[0019] Se ha reseñado hiperpigmentación, resultante de los efectos melanogénicos directos de la mostaza nitrogenada, en un alto porcentaje de los pacientes tratados. La hiperpigmentación es reversible y se reduce gradualmente en la mayoría de pacientes incluso si se continúa la terapia tópica.

45

[0020] La dermatitis de contacto es una complicación común de la aplicación de mostaza nitrogenada tópica.

La dermatitis de contacto irritante es la más común y puede observarse en hasta un 25% de los individuos que usan pomada de mostaza nitrogenada tópica, particularmente si se usa en zonas sensibles tales como la cara o pliegues de la piel. La dermatitis de contacto alérgica se observa también con el uso de mostaza nitrogenada tópica.

5 **[0021]** Las reacciones de tipo inmediato (urticaria) son raras.

[0022] La dermatitis de contacto alérgica por reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) es más común y parece depender de la dosis. Las altas concentraciones de preparaciones acuosas están asociadas a una frecuencia de HTR de 10-67%. La desensibilización con concentraciones menores de mostaza nitrogenada se ha empleado exitosamente en pacientes con reacciones de HTR ante la mostaza nitrogenada. El uso de una preparación de pomada de concentración menor reduce drásticamente la incidencia de reacciones de HTR. La Universidad de Stanford reseñó un 0% de reacciones de HTR en pacientes que usan pomada de mostaza nitrogenada por primera vez y un 8% de frecuencia de HTR en pacientes con un historial previo de hipersensibilidad a MN, utilizando en su serie una preparación de pomada de mostaza nitrogenada.

15 Uso pediátrico

[0023] Se ha reseñado que la mostaza nitrogenada tópica se usa en niños y adolescentes (<18 años) sin diferencias significativas en las toxicidades con los adultos.

20 Uso en el embarazo

[0024] A pesar de la falta de pruebas de absorción percutánea de la mostaza nitrogenada tópica, el uso de mostaza nitrogenada tópica se ha evitado históricamente en mujeres embarazadas y lactantes.

25 Carcinogénesis cutánea

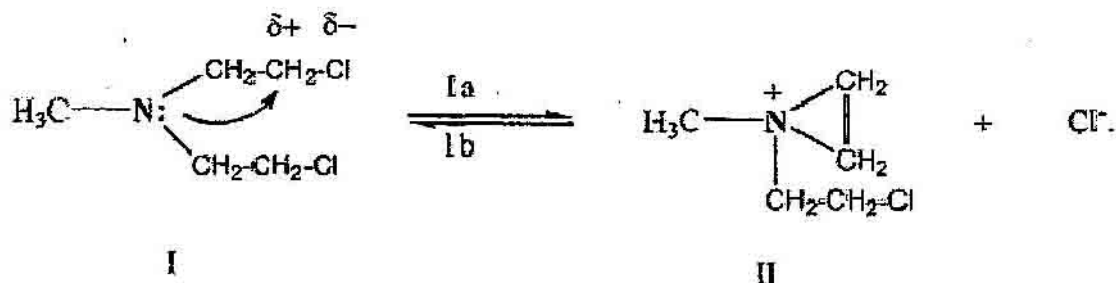
[0025] No hay informes de una incidencia significativamente aumentada de carcinoma espinocelular (CEC) de la piel con el uso prolongado de mostaza nitrogenada. Varios grupos han reseñado una frecuencia de aproximadamente un 10% (4-14%) de CEC en pacientes de LCLC-MF que usan mostaza nitrogenada tópica, y sugieren un riesgo potencial de carcinogénesis epidérmica. Sin embargo, estos estudios retrospectivos no tienen en cuenta variables de confusión tales como el riesgo de LCLC-MF asociado con segundas malignidades, terapias previas (por ejemplo, radioterapia en la piel) y no tienen grupos de control adecuados.

35 **[0026]** En la replicación de hebra de ADN normal, se replica una hebra de ADN que tiene desoxirribonucleósidos, en la que cada desoxirribonucleósido puede incluir una base de adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G), ligando cada desoxirribonucleósido en la hebra con otro desoxirribonucleósido, ocurriendo el ligamiento típico entre adenina (A) y timina (T), formando un ligamiento A-T, y entre citosina (C) y guanina (G), formando un ligamiento C-G, entre la hebra de ADN original y su hebra de ADN replicada.

40 **[0027]** Los agentes alquilantes de mostaza nitrogenada pueden actuar como agentes anticancerosos al alterar la replicación de hebra de ADN natural de células cancerosas, permitiendo ligamientos base-base antinaturales tales como el ligamiento de la base de guanina (G) con otra base de guanina (G) si los agentes alquilantes de mostaza nitrogenada particulares son alquilantes bifuncionales. De aquí en adelante, son alquilantes bifuncionales las mostazas nitrogenadas que tienen al menos dos cadenas laterales de 2-cloroetilo, por ejemplo, bis-(2-cloroetil)metilamina, tales como la estructura I de la reacción 1 siguiente.

[0028] La reacción 1 siguiente exhibe una reacción reversible representada por la reacción directa 1a y la reacción inversa 1b en la reacción 1, en la que el agente alquilante de mostaza nitrogenada que tiene una cadena lateral 2-cloroetilo, por ejemplo, bis-(2-cloroetil)metilamina, representada por la estructura I siguiente, puede experimentar una ciclación intramolecular, dando como resultado la formación de un intermedio de etileniminio altamente reactivo (catión aziridinio) representado por la estructura II siguiente. La concentración del catión aziridinio II siguiente puede estar en equilibrio con la concentración de mostaza nitrogenada I siguiente, en la que la constante de equilibrio $K_{eq(1a,1b)}$ puede representarse por la relación de la velocidad k_{1a} de la reacción directa 1a a la velocidad k_{1b} de la reacción inversa 1b.

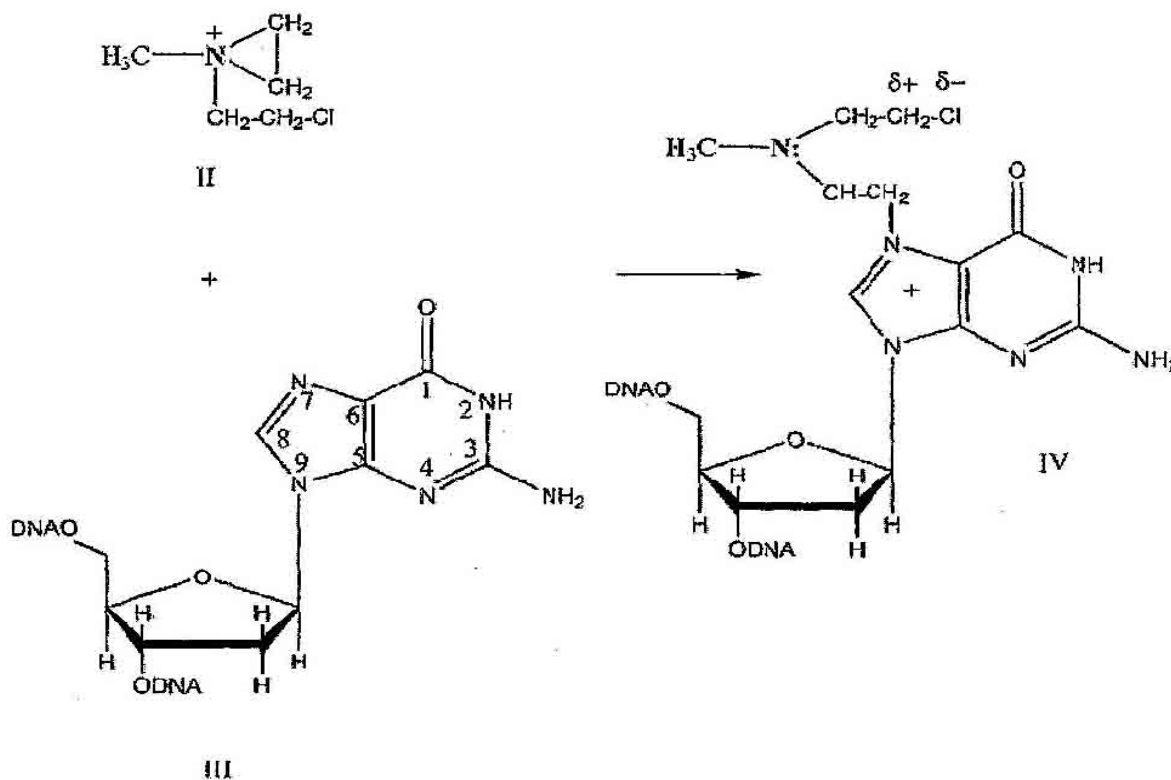
Reacción 1: Formación del catión aziridinio representado por la estructura II siguiente



[0029] En la estructura I, un átomo de carbono unido a cloro puede tener inicialmente una carga positiva parcial $\delta+$ y un átomo de cloro puede tener inicialmente una carga negativa parcial $\delta-$. En la reacción I, un par no compartido de electrones del nitrógeno puede formar un enlace covalente con el carbono que tiene $\delta+$, liberando el átomo de cloro en forma de cloruro y formando la estructura II.

[0030] La estructura II anterior puede experimentar un ataque nucleofílico por un donante de electrones, concretamente un nucleófilo, dando como resultado la alquilación del nucleófilo. La reacción con la guanina (G) nucleofílica de estructura III, mostrada en la reacción 2 anterior, en la posición N-7 de la guanina, ocurre en la mayor medida. Pueden alquilarse también otros sitios en la guanina (G) y otras bases de ADN tales como adenina (A), citosina (C) y timina (T) y oxígenos de fosfato. De aquí en adelante, la estructura III representa todos los estereoisómeros y racematos de los desoxirribonucleósidos que tienen cualquier base de ADN.

Reacción 2: Ataque nucleofílico por la guanina sobre el anillo de aziridinio inestable de estructura II, resultante de la ciclación intramolecular mostrada en la reacción I anterior.



[0031] La reacción 2 anterior da como resultado la formación del desoxirribonucleósido alquilado de estructura IV. En la reacción 2 anterior, la posición N-7 de la base de guanina (G) del desoxirribonucleósido, representado en la estructura III, puede atacar nucleofílicamente al anillo de aziridinio de estructura II, que puede haberse formado mediante la ciclación intramolecular representada por la reacción 1 anterior, dando como resultado la alquilación de la posición N-7 de la base de guanina (G) de la estructura III. De aquí en adelante, la estructura IV representa todos los estereoisómeros y racematos de los desoxirribonucleósidos que tienen cualquier base de ADN.

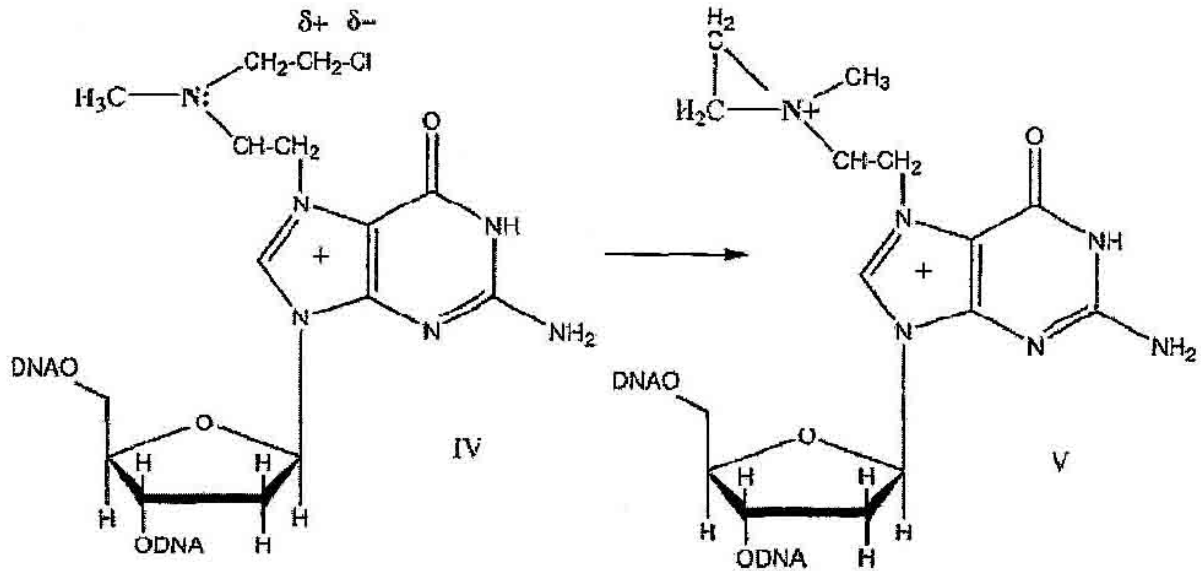
[0032] Los agentes alquilantes tienen cuatro acciones sobre los ácidos nucleicos. En primer lugar, el agente puede causar reticulación de las hebras de ADN, lo que interfiere con la síntesis de ADN y ARN. Se cree que esta es la razón más importante para el efecto citotóxico de los agentes alquilantes. En segundo lugar, el agente puede alterar los "grupos de cadena lateral" del anillo de base nucleotídica, lo que conduciría a un apareamiento de base anormal y a mutaciones puntuales en las cadenas de ADN y ARN sintetizadas. En tercer lugar, el agente alquilante puede escindir el anillo de base del nucleótido, lo que de nuevo interrumpe la síntesis de ADN y ARN apropiados. Finalmente, el agente alquilante puede romper la estructura de anillo de la base nucleotídica, lo que evitaría el apareamiento de bases durante la síntesis de ADN y ARN.

[0033] En la replicación de hebra de ADN normal, se replica una hebra de ADN consistente en desoxirribonucleósidos, en la que cada desoxirribonucleósido puede incluir una base de adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G), ligando cada desoxirribonucleósido en la hebra con otro desoxirribonucleósido, ocurriendo el ligamiento típico entre adenina (A) y timina (T), formando un ligamiento A-T, y entre citosina (C) y guanina (G), formando un ligamiento C-G entre la hebra de ADN original y su hebra de ADN replicada.

[0034] Los agentes alquilantes de mostaza nitrogenada pueden actuar como agentes anticancerosos alterando la replicación de hebra de ADN normal, permitiendo ligamientos de base-base anormales tales como un ligamiento de base de guanina (G) con otra base de guanina (G) si los agentes alquilantes de mostaza nitrogenada particulares son alquilantes bifuncionales. De aquí en adelante, son alquilantes bifuncionales las mostazas nitrogenadas que tienen al menos dos cadenas laterales de 2-cloroetilo, por ejemplo, bis-(2-cloroetil)metilamina de estructura I anterior.

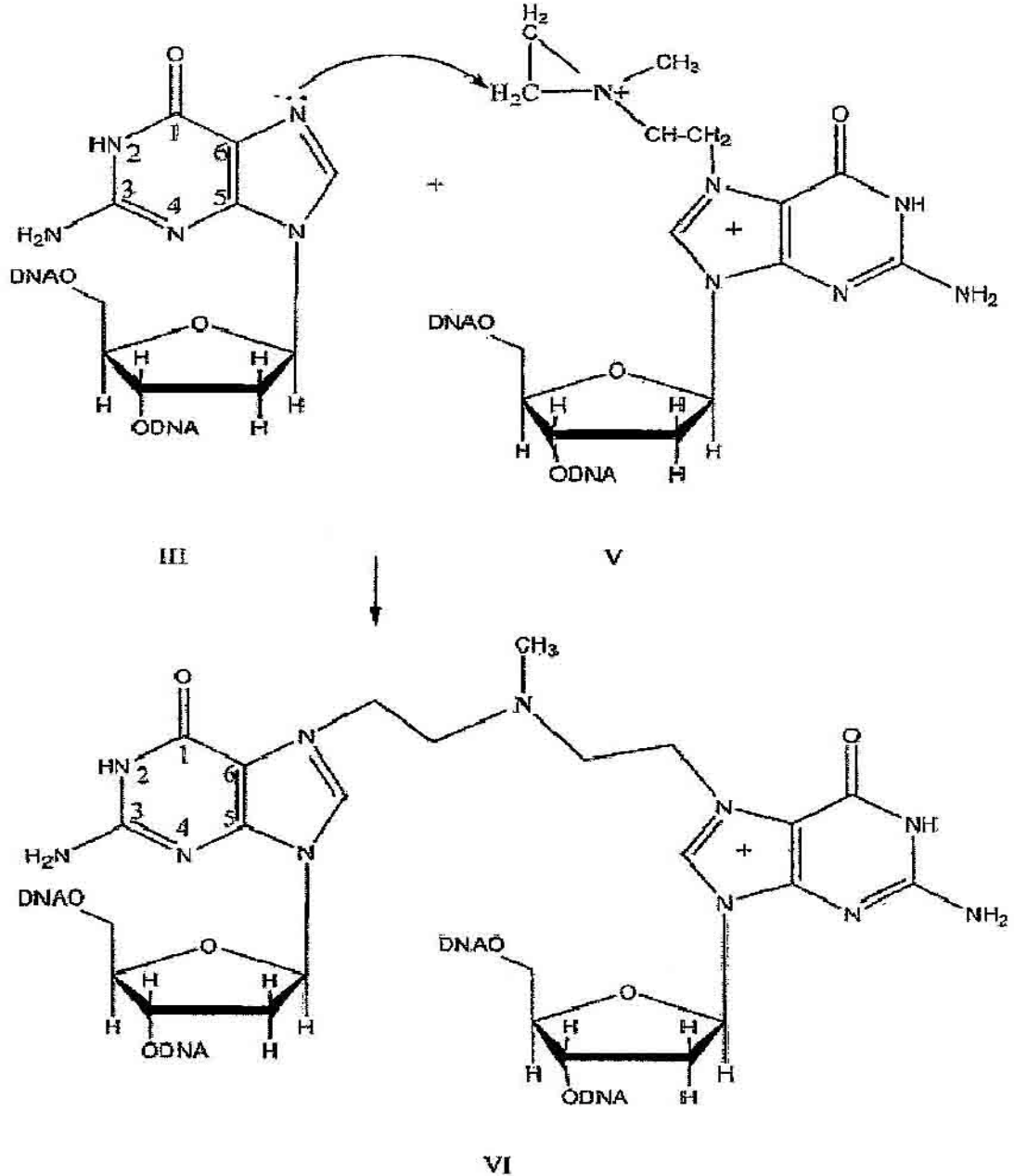
[0035] En la reacción 2 anterior, una de las cadenas laterales de 2-cloroetilo del desoxirribonucleósido representado por la estructura IV tiene alquilada la base de guanina (G) de la estructura III. En la reacción 3 reversible siguiente, la cadena lateral de 2-cloroetilo restante del desoxirribonucleósido de la estructura IV ha experimentado también una ciclación intramolecular, dando como resultado la formación del desoxirribonucleósido V que tiene el anillo aziridinio altamente reactivo.

Reacción 3: Formación del catión aziridinio a partir de la cadena lateral de 2-cloroetilo restante del desoxirribonucleósido de la estructura IV anterior



[0036] La reacción 4 siguiente exhibe el ligamiento anormal del desoxirribonucleósido V, que tiene una base de guanina (G) y el anillo de aziridinio activado, con otro desoxirribonucleósido III, que tiene también una base de guanina (G), formando un ligamiento de guanina-guanina (G-G) anormal en el producto representado por la estructura VI. De aquí en adelante, la estructura VI representa todos los estereoisómeros y racematos del producto de acoplamiento de dos moléculas del desoxirribonucleósido representado por la estructura III en la posición N-7 con la mostaza nitrogenada alquilante bifuncional representada por la estructura II anterior.

Reacción 4: Ligamiento anormal del desoxirribonucleósido V, que tiene una base de guanina (G) y el anillo de aziridinio activado, con otro desoxirribonucleósido VI que tiene también una base de guanina (G)



5 [0037] La naturaleza altamente inestable y la duración extremadamente corta de la acción de la mostaza nitrogenada en presencia de agua puede ser el resultado de que el agua puede descomponer el intermedio de etileniminio altamente reactivo (catión aziridinio) representado por la estructura II en la reacción 1 anterior, reemplazando el átomo de cloro de las cadenas laterales de 2-cloroetilo de la mostaza nitrogenada por un grupo OH. Se dice que las mostazas nitrogenadas son altamente inestables y tienen una duración de acción
 10 extremadamente corta debido a que pueden reaccionar con agua, dando como resultado el reemplazo de uno o ambos de los átomos de cloro por un grupo hidroxilo (OH). El reemplazo de los átomos de cloro puede bloquear la formación del catión aziridinio y por lo tanto puede evitar que las mostazas nitrogenadas actúen como agentes

alquilantes, por ejemplo, de la posición N-2 de la base de guanina del ADN. La reacción 5 ilustra las reacciones de equilibrio en competición, 1a y 1b y 5a y 5b. En las reacciones 1a y 1b, una forma libre de la mostaza nitrogenada de estructura I puede estar en equilibrio con el ión aziridinio II, como se describe para la reacción 1 anterior. La constante de equilibrio para las reacciones 1a y 1b se ha descrito como $K_{eq(1a,1b)}$ anteriormente. De manera similar, la constante de equilibrio para las reacciones 5a y 5b, $K_{eq(5a,5b)}$, puede expresarse como la relación de concentración de sal IX de HX a producto de la concentración de la forma libre de mostaza nitrogenada de estructura I y concentración de HX. Por lo tanto, puede haber una concentración de equilibrio de catión aziridinio representada por la relación de $K_{eq(1a,1b)}$ a $K_{eq(5a,5b)}$, incluso cuando la mostaza nitrogenada se ha estabilizado convirtiendo la forma de base libre de la mostaza nitrogenada, como se representa por la estructura I siguiente, como se ilustra por la reacción 5 siguiente, en su sal de HX, como se representa por la estructura IX. Por lo tanto, la posición N-2 de la base de guanina del ADN de estructura III en las reacciones 2-4 puede alquilarse por la sal IX de HX como en la reacción 5 siguiente, debido a que la concentración del catión aziridinio en la reacción 5 siguiente puede ser un número positivo real, igual a $K_{eq(1a,1b)}$ a $K_{eq(5a,5b)}$. De aquí en adelante, la forma de base libre de la mostaza nitrogenada es cualquier forma no salina de la mostaza nitrogenada en la que el par solitario de electrones en el átomo de nitrógeno puede estar disponible para formar el ión aziridinio II, como en la reacción 1 anterior. El catión aziridinio de estructura II anterior puede experimentar un ataque nucleofílico por un donante de electrones, dando como resultado la alquilación del nucleófilo. Por ejemplo, la reacción con la guanina (G) nucleofílica de estructura III, mostrada en la reacción 2 siguiente, en la posición N-7 de la guanina, ocurre en la mayor medida. Pueden alquilarse también otros sitios en guanina (G) y otras bases de ADN tales como adenina (A), citosina (C) y timina (T), y oxígenos de fosfato.

[0038] Los inventores dan a conocer que el oxígeno de los alcoholes primarios a menudo son nucleófilos y por lo tanto pueden tener un efecto desventajoso sobre el uso de la base libre de la sal IX de HX farmacéuticamente aceptable como en la reacción 5 siguiente, debido a que la base libre de la mostaza nitrogenada o la sal IX de HX farmacéuticamente aceptable se consume en la reacción secundaria indeseable en la que el nucleófilo se alquila por la base libre de la mostaza nitrogenada o la sal IX de HX farmacéuticamente aceptable, en lugar de estar disponible para actuar como agente anticanceroso contra linfoma de linfocitos T, por ejemplo, alterando la replicación de hebra de ADN normal. De aquí en adelante, la sal IX de HX farmacéuticamente aceptable como en la reacción 5 siguiente designa formas de sal que son de composición farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxicas para el sujeto que se esté tratando con la composición según la reivindicación 1. Por lo tanto, se prefieren alcoholes secundarios y terciarios, aminas y aminoalcoholes que tengan de 1 a 20 átomos de carbono frente a alcoholes primarios que tengan de 1 a 20 átomos de carbonos en las formulaciones de base libre de la mostaza nitrogenada o la sal IX de HX farmacéuticamente aceptable, cuando puede requerirse un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable, concretamente un excipiente farmacéuticamente aceptable, para promover la solubilización de la base libre de mostaza nitrogenada o la sal IX de HX farmacéuticamente aceptable en un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol.

[0039] El alcohol etílico no se usa para disolver la mostaza nitrogenada o su sal de HX debido a que es un nucleófilo que degrada la mostaza nitrogenada o su sal al promover la pérdida de cloruro. Los alcoholes isopropílico, cetílico, estearílico, cetearílico o lanolínico son excipientes farmacéuticamente aceptables preferidos para disolver o incorporar la mostaza nitrogenada o su sal de HX. Como alternativa, por ejemplo para formulaciones tóxicas, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden comprender disolventes, emolientes, humectantes, conservantes, emulsionantes y agentes de pH. Los disolventes adecuados incluyen acetona, glicoles, poliuretanos y otros conocidos en la materia. Los emolientes adecuados incluyen aceite mineral, dicaprilato de propilenglicol, ésteres de ácido graso inferior, alquileteres inferiores de propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, ácido esteárico, cera y otros conocidos en la materia. Los humectantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol y otros conocidos en la materia. Los emulsionantes adecuados incluyen monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, ácido esteárico, polioxietilencetiléter, polioxietilencetoesteariléter, polioxietilenesteariléter, estearato de polietilenglicol, estearato de propilenglicol y otros conocidos en la materia. Los agentes de pH adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido fosfórico, dietanolamina, trietanolamina, hidróxido de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y otros conocidos en la materia. Como alternativa, los agentes de pH incluyen de 1% en peso a 15% en peso de ácido acético, ácido cítrico o ácido láctico. Los conservantes adecuados incluyen alcohol bencílico, benzoato de sodio, parabenos y otros conocidos en la materia.

[0040] Los inventores dan a conocer que polietilenglicol (PEG), etilenglicol (EG), polipropilenglicol (PPG), propilenglicol (PR) y el éter monosustituido de dietilenglicol (DGMSE) son excipientes farmacéuticamente aceptables útiles. El polietilenglicol (PEG), etilenglicol (EG), polipropilenglicol (PPG), propilenglicol (PR) y éter monosustituido de dietilenglicol (DGMSE) pueden unirse por enlace de hidrógeno con trazas de nucleófilos que pueden ser contaminantes en los excipientes farmacéuticamente aceptables, reduciendo así la fuerza nucleofílica de las trazas de nucleófilos. Por lo tanto, el éter monosustituido de dietilenglicol (DGMSE) o siliconas tales como dimeticona o

ciclotetrasiloxano son útiles como excipientes farmacéuticamente aceptables para promover la disolución de la base libre de la mostaza nitrogenada o la sal IX de HX siguiente en formulaciones de la base libre de mostaza nitrogenada o la sal IX de HX farmacéuticamente aceptable siguiente.

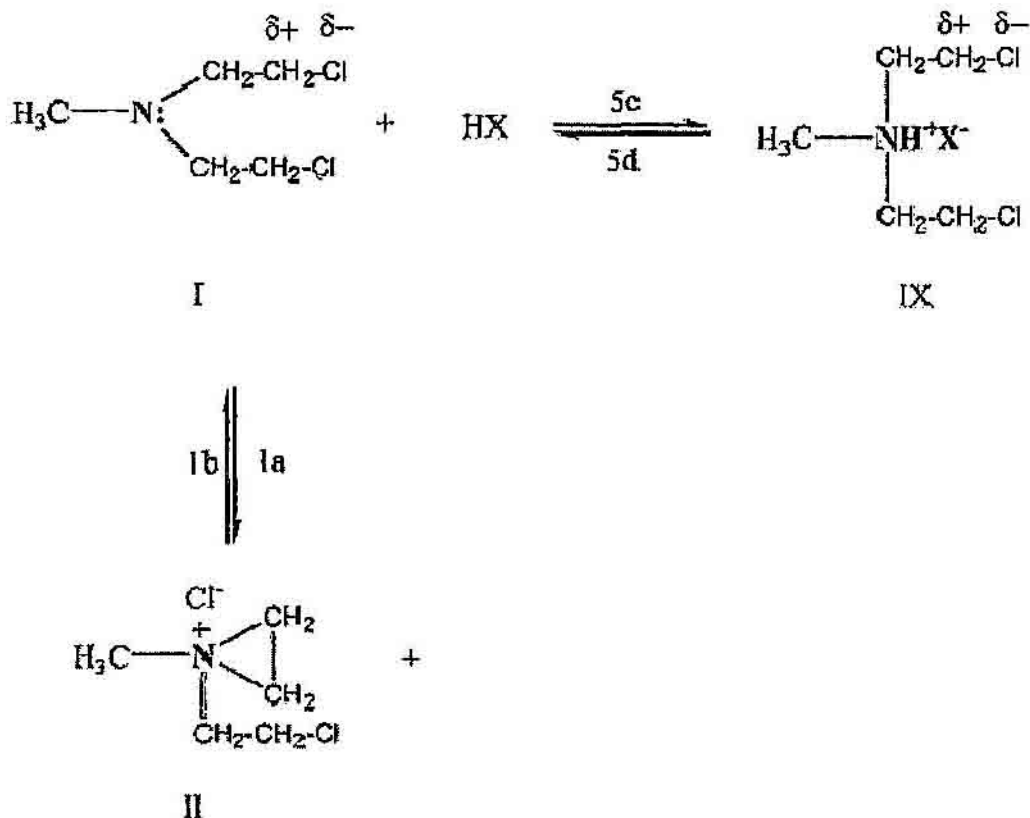
5 **[0041]** Las sales de HX farmacéuticamente aceptables de la mostaza nitrogenada de estructura IX siguiente son más estables y de duración activa más larga que sus respectivas bases libres, como se mide por una actividad alquilante eficaz de las sales de HX farmacéuticamente aceptables de la mostaza nitrogenada de estructura IX siguiente en el vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1, en la que una actividad alquilante eficaz de las sales de HX farmacéuticamente aceptables en el vehículo o portador después de tres (3) años es equivalente a la actividad alquilante eficaz de la forma de base libre de las mostazas nitrogenadas respectivas de estructura I después de 3 meses en el vehículo o portador. El vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1, en formulaciones de la base libre de mostaza nitrogenada o las sales de HX farmacéuticamente aceptables de estructura IX siguiente, no incluye ningún tipo de vaselina blanca o amarilla reconocido en la materia como adecuado para aplicación humana. El vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1 no incluye el material comercialmente disponible Penreco Snow White Pet USP en las formulaciones de base libre de mostaza nitrogenada o las sales de HX farmacéuticamente aceptables de estructura IX siguiente. El vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1 no incluye mezclas de hidrocarburos formuladas con aceites minerales en combinación con ceras de parafina de diversos puntos de fusión en formulaciones de la base libre de mostaza nitrogenada o las sales de HX farmacéuticamente aceptables de estructura IX siguientes. El vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1 no incluye emolientes lipofílicos seleccionados del grupo consistente en: vaselina y ésteres de ácidos grasos.

[0042] De aquí en adelante, la actividad alquilante eficaz de las sales de HX farmacéuticamente aceptables de estructura IX siguiente en el vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1 es equivalente a la actividad alquilante eficaz de la forma de base libre de las mostazas nitrogenadas respectivas en el vehículo o portador cuando el porcentaje en peso de la sal de HX farmacéuticamente aceptable de estructura IX siguiente en el vehículo o portador es esencialmente igual al porcentaje en peso de la base libre respectiva de la mostaza nitrogenada de estructura I en el vehículo o portador.

30 **[0043]** El uso de la sal de HX farmacéuticamente aceptable de estructura IX siguiente de la mostaza nitrogenada en el vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1 puede mantener la actividad alquilante eficaz al reducir su volatilidad en comparación con la de la forma de base libre, puesto que las sales de HX farmacéuticamente aceptables de mostazas nitrogenadas tienen generalmente menores presiones de vapor que sus correspondientes formas de base libre.

35 **[0044]** La reacción representada por la flecha 5c siguiente ilustra la formación de composiciones de mostaza nitrogenada·HX estabilizadas de la presente invención que se han estabilizado convirtiendo dicha forma de sal libre altamente reactiva de agentes alquilantes de mostaza nitrogenada en sales de HX farmacéuticamente aceptables mediante reacción de la mostaza nitrogenada con HX.

Reacción 5: Formación de mostaza nitrogenada-HX representada por la estructura IX, en la que la mostaza nitrogenada se representa por la estructura I como en la reacción 1 anterior.

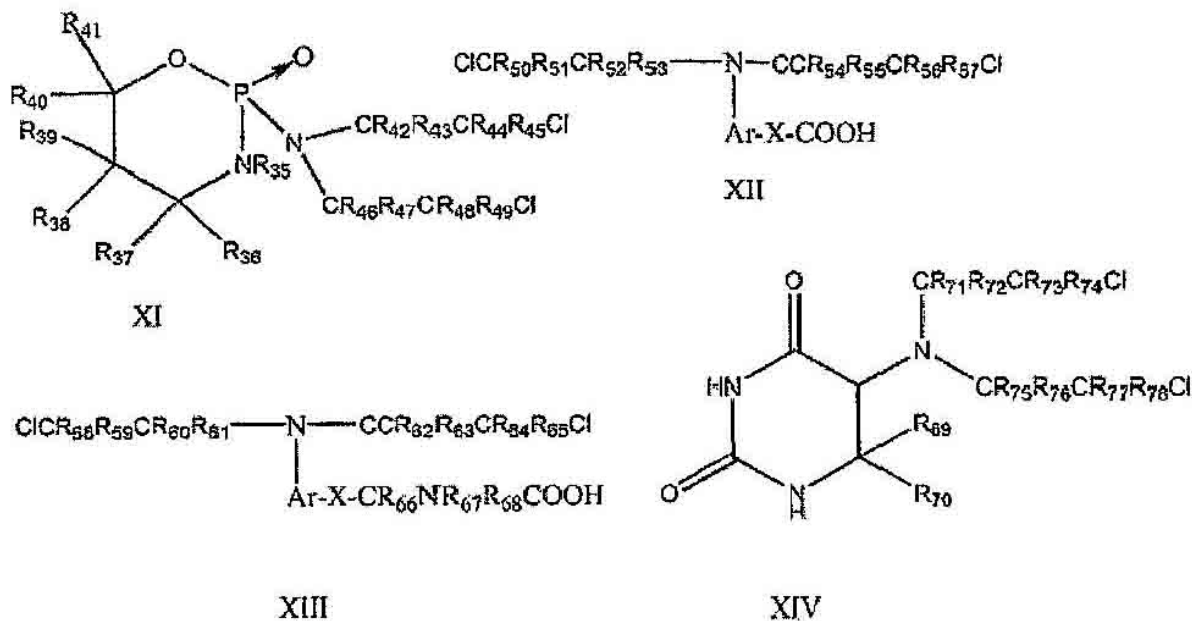


5 [0045] X⁻ puede ser ventajosamente un haluro tal como Cl⁻, Br⁻, I⁻ o HSO₄⁻ o NO₃⁻, en los que HX puede ser respectivamente HCl, HBr, HI o H₂SO₄ o HNO₃. Como alternativa, las sales de HX farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases inorgánicas no tóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido sulfanílico y ácido fumárico. Las sales de adición de bases ejemplares incluyen aquellas derivadas de hidróxidos de amonio (por ejemplo, un hidróxido de amonio cuaternario tal como hidróxido de tetrametilamonio), aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio), y aquellas derivadas de bases orgánicas no tóxicas tales como aminoácidos básicos.

20 [0046] De aquí en adelante, la mostaza nitrogenada farmacéuticamente aceptable o la sal de HX farmacéuticamente aceptable de la mostaza nitrogenada es un principio activo (PI). El PI puede proporcionarse en forma de una relación en peso 10:1 de NaCl:PI. Como alternativa, la relación en peso de NaCl a PI puede ser de 100:0,01 a 0,01:100. Como alternativa, el PI puede formularse en cualquier mezcla sólida que tenga una o más de las sales de HX farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionadas. Los inventores dan a conocer que, en teoría, el PI en forma de sal de HX se estabiliza en una matriz salina debido a que la matriz salina y la sal de HX del PI son ambas iónicas.

[0047] La figura comparativa 1 exhibe una mostaza nitrogenada par uso en el procedimiento 1, para tratar a

una persona con un trastorno cutáneo, que comprende: una etapa 10 de aplicación tópica a la piel afectada de una mostaza nitrogenada farmacéuticamente aceptable o una sal de HX farmacéuticamente aceptable de la mostaza nitrogenada, en el que la mostaza nitrogenada o la sal de HX farmacéuticamente aceptable de la mostaza nitrogenada está en un vehículo o portador ventajosamente derivado de un profármaco de mostaza nitrogenada 5 representado por las siguientes estructuras:



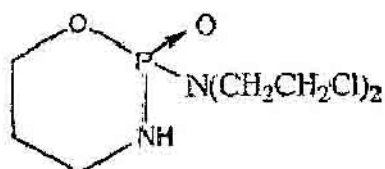
[0048] R₃₅, R₃₆, R₃₇... R₇₈ (R₃₅-R₇₈) pueden seleccionarse independientemente del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal que tiene 1-6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado que tiene 10 2-12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo alquilo lineal fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo fluorado que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo alcarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo bicicloalquilo, un grupo alqueno, un grupo alcalqueno, un grupo alquenalquilo, un grupo alquino, un grupo alcalquino, un grupo alquilnilalquilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo cianopropilo, 15 grupo acrililo, un grupo arilacrililo, un grupo acrililarilo, un grupo alquilacilo, un grupo arilacilo, un grupo alquilenilacilo y un grupo alquiniacilo, en las que dos cualesquiera de R₁-R₅₇ en la misma molécula pueden estar ligados formando un grupo cíclico de 3 a 8 miembros.

[0049] Cada grupo X puede ser un grupo ligante seleccionado del grupo consistente en un alqueno lineal o 20 ramificado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, un cicloalqueno que tiene de 3 a 17 átomos de carbono, un alquilocicloalqueno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, un cicloalquilalqueno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, un arileno que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un alquilarileno que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un arilalqueno que tiene de 4 a 30 átomos de carbono y combinaciones de los mismos,

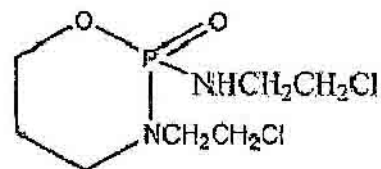
[0050] El grupo Ar puede ser un grupo ligante aromático bifuncional en el que Ar se selecciona del grupo 25 consistente en un grupo arileno, un grupo arileno sustituido y/o un grupo heteroarileno.

[0051] Los compuestos representados por las estructuras XI, XII,... XIV (XI-XIV) pueden ser formas candidatas a profármaco de las mostazas nitrogenadas porque pueden metabolizarse *in vivo* generando la mostaza 30 nitrogenada activa. De aquí en adelante, un "profármaco" es un precursor de la mostaza nitrogenada activa. Un profármaco puede experimentar conversión química mediante procesos metabólicos hasta el fármaco original, convirtiéndose así en una mostaza nitrogenada activa. De aquí en adelante, las estructuras XI, XII,... XIV (XI-XIV) pueden representar todas las formas racémicas y estereoisómeros, en las que dichos compuestos pueden ser capaces de actividad óptica.

[0052] Por ejemplo, las enzimas fosfatasa y fosfamidasas pueden hidrolizar el enlace P-N de la estructura XI anterior, por ejemplo, la ciclofosfamida de estructura XIA siguiente o la ifosfamida de estructura XIB siguiente, dando como resultado una aldofosfamida intermedia que puede degradarse no enzimáticamente hasta una mostaza de fosforamida bifuncional. En una realización, la ciclofosfamida de estructura XIA anterior o la ifosfamida de estructura XIB anterior pueden activarse oxidativamente mediante el citocromo P-450

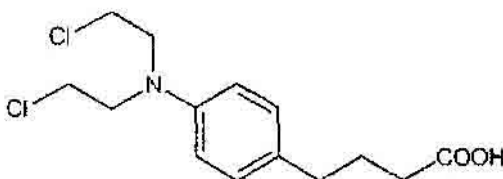


XIA



XIB

de estructura XII anterior. Por ejemplo, el clorambucilo de estructura XIIA siguiente puede ser un agente alquilante bifuncional de tipo mostaza nitrogenada.



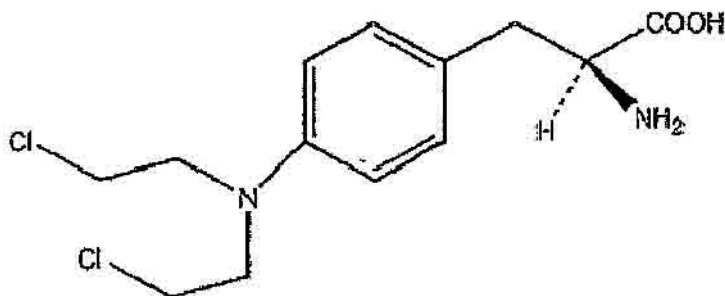
XIIA

10

La estructura XII puede ser no específica de la fase del ciclo celular, aunque puede ser también citotóxica para células no proliferantes. La actividad puede aparecer como resultado de la formación de un ión etilenimonio inestable, que alquila o se une con muchas estructuras moleculares intracelulares, incluyendo ácidos nucleicos. Su acción citotóxica puede ser debida principalmente a la reticulación de hebras de ADN, lo que inhibe la síntesis de ácido nucleico.

15

[0053] La estructura XIII anterior, por ejemplo 4-bis-(2-cloroetil)amino-L-fenilalanina o melfalán de la estructura XIII A siguiente, puede ser un agente alquilante bifuncional de tipo mostaza nitrogenada.

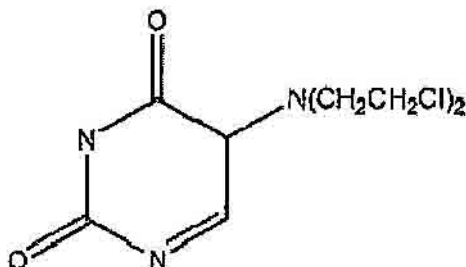


XIII A

20

Como los profármacos de mostaza nitrogenada de estructura XII, los profármacos de estructura XIII pueden ser no específicos de la fase del ciclo celular, aunque pueden ser también citotóxicos para células no proliferantes.

[0054] La estructura XIV anterior, por ejemplo mostaza de uracilo de la estructura XIVA siguiente, puede ser un agente alquilante bifuncional de tipo mostaza nitrogenada.



XIVA

5

[0055] La sal de HX farmacéuticamente aceptable de la mostaza nitrogenada puede seleccionarse ventajosamente del grupo consistente en mostaza nitrogenada·HCl, mostaza nitrogenada·H₂SO₄, mostaza nitrogenada·HNO₃, mostaza nitrogenada·H₂SO₄, mostaza nitrogenada·HBr, mostaza nitrogenada·HI y combinaciones de las mismas.

10

[0056] Un ingrediente del vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol puede ser polietilenglicol (PEG) o etilenglicol (EG), polipropilenglicol (PPG) o propilenglicol (PG), éter monosustituido de dietilenglicol (DGMSE), HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OR₇₉ (HO(CH₂CH₂O)₂R₇₉), en el que R₇₉ se selecciona del grupo consistente en un grupo alquilo lineal que tiene 1-6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado que tiene 2-12

15 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo alquilo lineal fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo fluorado que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo alcarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo bicicloalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alcalquenoilo, un grupo alquenalalquilo, un grupo alquinilo, un grupo alcalquinilo, un grupo alquilnilalquilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo cianopropilo, un

20 grupo acrilóilo, un grupo arilacrilóilo, un grupo acrilóilarilo, un grupo alquilacilo, un grupo arilacilo, un grupo alquilenilacilo y un grupo alquilnilacilo.

[0057] Cada ingrediente de un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol puede seleccionarse del grupo consistente en reactivo de etoxidiglicol, hidroxipropilcelulosa, gel tampón, cristales de mentol

25 USP, hidroxitolueno butilado NF, glicerina USP, edetato disódico USP, sulfóxido de decilmetilo, Kris-ester 236 y combinaciones de los mismos.

[0058] El gel tampón se selecciona del grupo consistente en ácido 2-propenoico, acrilato, ácido acrílico, propenoato, ácido vinilfórmico, ácido acroleico, ácido etilencarboxílico, ácido propenoico, CH₂=CHCOOH, ácido

30 propénico, kyselina akrylova, ácido acrílico glacial, ácido etilencarboxílico, acide acrylique [francés], ácido acrílico [español], ácido acrílico glacial, kyselina akrylova [checo], ácido propénico, homopolímero de ácido 2-propenoico, homopolímero de ácido acrílico, polímero de ácido acrílico, resina de ácido acrílico, polímero acrílico, resinas de polímero acrílico, resina acrílica, Acrysol A 1, Acrysol A 3, Acrysol A 5, Acrysol AC 5, Acrysol WS-24, Acrysol ase-75, Acrysol lmw-20X, Antiprex 461, Antiprex A, Arasorb 750, Arasorb S 100F, Aroclon, Aron, Aron A 10H, poli(ácido

35 acrílico) atáctico, CCRIS 3234, carbómero, carbómero 1342, carbómero 910, carbómero 910 [USAN], carbómero 934 [USAN], carbómero 934p [USAN], carbómero 940 [USAN], carbómero 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, resina Carboset n° 515, polímero carboxivinílico, carboxipolimetileno, carpólono, coloides 119/50, Cyguard 266, Dispex C40, Dow Latex 354, G-Cure, Good-rite K 37,

40 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, Junlon 110, 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, poli(ácido acrílico), Pemulen TR-1, Pemulen TR-2, poli(ácido acrílico), poliacrilato, elastómeros de poliacrilato, polímero de ácido 2-propenoico reticulado con aliléteres de pentaeritritol, polímero de ácido 2-

propenoico reticulado con aliléteres de sacarosa, polímero de ácido 2-propenoico reticulado con aliléteres de sacarosa o pentaeritritol, polímero de ácido acrílico reticulado con aliléteres de pentaeritritol, polímero de ácido acrílico reticulado con aliléteres de sacarosa o pentaeritritol, polímero carboxivinílico, ácido acrílico polimerizado, Polytex 973, Primal ASE 60, polímero de ácido propenoico, R968, Racryl, Revacryl A 191, Rohagit SD 15, Sokalan P 5 AS, 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, carbómero, carbomere [INN-francés], carbómero [INN-español], carbomerum [INN-latín], Carbopol, carboxipolimetileno, resina de carboxipolimetileno, ácido 2-propenoico, ácido acrílico, ácido acroleico, ácido etilencarboxílico, ácido propenoico, ácido vinilfórmico, $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$, ácido propénico, kyselina akrylova, sal de calcio del ácido 2-propenoico, sal de calcio del ácido acrílico, acrilato de calcio, diacrilato de calcio, ácido acrílico, ácido 2-propenoico, AIDS-209945, AIDS-209945, carbómero, Carbopol 934P, éster 2-metil-2-hidroxietílico del ácido 2-propenoico, polímero de acetato de 1-etenilo y 2-propenoato de 2-etilhexilo.

[0059] Las sales de HX farmacéuticamente aceptables de los agentes alquilantes de mostaza nitrogenada 15 usados en el tratamiento de trastornos cutáneos pueden ser más estables y tener una duración de actividad más larga debido a que las sales de HX farmacéuticamente aceptables de las mostazas nitrogenadas pueden ser más resistentes al ataque por agua que la forma de base libre respectiva de la mostaza nitrogenada. Las sales de HX farmacéuticamente aceptables de los agentes alquilantes de mostaza nitrogenada pueden añadirse a un vehículo o portador no acuoso que no puede incluir vaselina. El uso de sales de HX farmacéuticamente aceptables de los 20 agentes alquilantes de mostaza nitrogenada y/o su adición a un vehículo o portador no acuoso que no puede incluir vaselina puede dar como resultado una mayor estabilidad y una duración de acción más larga en el tratamiento de trastornos cutáneos.

[0060] En una realización, el trastorno cutáneo se selecciona del grupo consistente en psoriasis, eccema, 25 queratosis actínica, lupus, sarcoidosis, alopecia, linfoma cutáneo de linfocitos T, concretamente micosis fungoide, neoplasia linforreticular, efusiones pleurales y peritoneales, linfoma cutáneo de linfocitos B, pseudolinfomas de la piel, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, carcinoma broncogénico, melanoma maligno, linfosarcoma, leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, papulosis linfomatoide, enfermedad de Mucha-Habberman (PLEVA) y combinaciones de las mismas.

[0061] Los procedimientos de suministro, como en la etapa 10 del procedimiento 1, comprenden la 30 administración tópica de mostaza nitrogenada o mostaza nitrogenada-HCl a seres humanos y animales en disoluciones o suspensiones estériles, en los que la dosificación contiene cantidades adecuadas de un ingrediente activo. Las disoluciones o suspensiones tópicas se incorporan a una matriz no acuosa de liberación lenta para 35 administración transdérmica. La dosificación para mamíferos puede ser de 0,0001% en peso a 2,0% en peso del ingrediente activo en la matriz no acuosa y sin vaselina al día. La dosificación para mamíferos puede ser de 0,015% en peso a 0,04% en peso del ingrediente activo en la matriz no acuosa sin vaselina al día. La dosificación para mamíferos puede ser de 0,015 a 0,030% en peso del ingrediente activo en la matriz no acuosa y sin vaselina al día. De aquí en adelante, administración tópica significa aplicar un fármaco a una zona localizada del cuerpo o de la 40 superficie de una parte del cuerpo.

[0062] Se describe también en la presente memoria un procedimiento para tratar una persona con un 45 trastorno cutáneo, que comprende: aplicar por vía tópica la mostaza nitrogenada o mostaza nitrogenada-HCl a la piel afectada. El vehículo o portador como se expone en la reivindicación 1 mejora la irritación cutánea resultante de la mostaza nitrogenada o su sal de HX, proporcionando una dosis eficaz de la mostaza nitrogenada o mostaza nitrogenada-HCl. De aquí en adelante, "mejora" significa que mitiga el dolor y reduce la irritación cutánea, dando como resultado una mejora porque se ha reducido la irritación cutánea. De aquí en adelante, una dosis eficaz de la mostaza nitrogenada o mostaza nitrogenada-HCl puede ser suficiente para tratar piel que tiene una de las 50 enfermedades anteriormente mencionadas sin causar hipersensibilidad, como se da a conocer en la Tabla 1 anterior.

[0063] Se da a conocer también en la presente memoria un procedimiento para estabilizar un agente 55 alquilante volátil, que comprende: proporcionar una pomada o crema fluida no acuosa, en el que la pomada o crema fluida no acuosa no incluye vaselina ni etanol; reconstituir una sal de HX del agente alquilante volátil en disolvente anhidro que no incluye etanol y combinar con mezclado la pomada o crema fluida no acuosa y la sal de HX del agente alquilante volátil. En un procedimiento para estabilizar la mostaza nitrogenada o mostaza nitrogenada-HCl, la sal de HX de la mostaza nitrogenada es mostaza nitrogenada-HCl. La duración de la actividad de la mostaza nitrogenada o la sal de HX de la mostaza nitrogenada es de 3 meses a 3 años.

- [0064]** En un procedimiento para estabilizar la mostaza nitrogenada o la mostaza nitrogenada-HCl, la pomada o crema fluida no acuosa incluye polipropilenglicol (PPG), propilenglicol (PG) o polietilenglicol (PEG) o etilenglicol (EG). En un procedimiento para estabilizar la mostaza nitrogenada o la mostaza nitrogenada-HCl, la pomada o crema fluida no acuosa consiste esencialmente en propilenglicol, reactivo de etoxidiglicol, hidroxipropilcelulosa, 5 cristales de mentol USP, hidroxitolueno butilado NF, glicerina USP, edetato disódico USP, sulfóxido de decilmetilo y Kris-éster 236. En un procedimiento para estabilizar la mostaza nitrogenada o mostaza nitrogenada-HCl, la mostaza nitrogenada o su sal de HX se selecciona del grupo consistente en bis-(2-cloroetil)etilamina, bis-(2-cloroetil)metilamina, tris-(2-cloroetil)amina y combinaciones de las mismas.
- 10 **[0065]** El vehículo o portador con los fines de esta invención puede ser un vehículo o portador farmacéutico fluido no acuoso tal como cremas o pomadas que no contengan nucleófilos, por ejemplo agua ni etanol, que puedan descomponer la mostaza nitrogenada o su sal de HX de estructura IX como se exhibe en la reacción 5 anterior. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir reactivo de etoxidiglicol, hidroxipropilcelulosa, cristales de mentol USP, hidroxitolueno butilado NF, glicerina USP, edetato disódico USP, sulfóxido de decilmetilo, 15 éster kris 236, propilenglicol y etilenglicol. El polipropilenglicol (PPG), propilenglicol (PG), polietilenglicol (PEG) o etilenglicol (EG) pueden ser de aproximadamente 15 a aproximadamente 60% en peso de propilenglicol o etilenglicol. El vehículo o portador puede contener también coadyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y similares, junto con el sensibilizador de esta invención.
- 20 **[0066]** Los sensibilizadores pueden usarse también como terapia complementaria en combinación con terapias existentes, tales como hipertermia, en la gestión del tratamiento del cáncer en pacientes de cáncer.

EJEMPLO 1

- 25 **Preparación de clorhidrato de bis-(2-cloroetil)metilamina de 0,001 a 2,0% de estructura IX como se exhibe en la reacción 5 anterior**

- [0067]** La formulación del producto farmacológico consiste en un clorhidrato de mostaza nitrogenada farmacéuticamente aceptable en una base de pomada tópica que no incluye vaselina ni etanol. Los 30 componentes/composiciones se proporcionan en la Tabla 2 siguiente, suponiendo un tamaño de lote de 1 litro.

Tabla 2. Composición de la unidad / lote

Ingrediente	Cantidad por 100 ml		Por lote		^a	Porcentaje
PPG, PG, PEG o EG USP	15-60	ml	0,15-0,6	l		15-60%
Reactivo de etoxidiglicol	15-60	ml	0,15-0,6	l		15-60%
Hidroxipropilcelulosa NF 1500 CPS	0,75	g	0,0075	kg		0,75%
Cristales de mentol USP	0,08	g	0,0008	kg		0,08%
Hidroxitolueno butilado NF (BHT)	0,05	g	0,0005	kg		0,05%
Glicerina USP	12,75	ml	0,1275	l		12,75%
Edetato disódico USP	0,05	g	0,0005	kg		0,05%
Sulfóxido de decilmetilo	0,125	g	0,00125	kg		0,13%
Kris-éster 236 líquido	5	g	0,05	kg		5,00%
Alcohol anhidro al 100% SDA 3A	2,175	ml	0,02175	l		2,18%
Bis-(2-cloroetil)metilamina HCl ^b	0,001-2,0	g	0,00001-0,02	kg		0,001-2,0%

^apueden usarse ligeros excesos de las sustancias farmacológicas necesarios para compensar las pérdidas durante la fabricación
^bdisponible en Merck & Co., West Point, PA 19486

Fabricación

- 35 **[0068]** El producto farmacológico, que tiene por ejemplo un 0,001-2,0% en peso de mostaza nitrogenada en forma de bis-(2-cloroetil)metilamina-HCl de estructura IX como en la reacción 5 anterior, puede fabricarse según el procedimiento general siguiente:

- 40 **Preparación de la pomada**

- [0069]** Se juntan todos los ingredientes excipientes secos, se pesan según la fórmula de la Tabla 2 y se disponen en un recipiente apropiado. De aquí adelante, un excipiente es una sustancia inerte que se añade a la

forma libre de la mostaza nitrogenada o a su sal de HX farmacéuticamente aceptable para proporcionar volumen. De aquí en adelante, los ingredientes excipientes secos se indican como añadidos en peso sólido, tal como gramos, concretamente g.

5 **[0070]** Los tamaños de partícula del material seco se reducen a un tamaño uniforme mediante trituración.

[0071] Se añaden entonces polipropilenglicol (PPG), propilenglicol (PG), polietilenglicol (PEG) o etilenglicol (EG) de 15 a 60% en peso mediante el principio de dilución geométrica, formando una pasta blanda. Una vez se consigue una pasta blanda, se sigue añadiendo propileno o etilenglicol hasta obtener un volumen que retenga la cualidad de tipo fluido.

10 **[0072]** Se transfieren entonces todos los contenidos a un vaso grande de precipitados. Se añade una barra agitadora, se dispone el vaso de precipitados en una placa de agitación mecánica y se empieza el mezclado.

[0073] A medida que la mezcla gira, se añade glicerina. Mientras la mezcla gira, se lava el recipiente original con 15 a 60% en peso de etoxidiglicol y se añaden los contenidos del recipiente a la mezcla rotatoria en el vaso de precipitados.

20 **[0074]** Después de mezclar el etoxidiglicol, se añade el Kris-ester a la mezcla giratoria. Se centrifuga entonces esta mezcla durante aproximadamente 1 a 2 horas. Después de terminar la centrifugación, se cubre la mezcla y se deja reposar durante una noche.

[0075] Al día siguiente, se mezcla la mezcla con un mezclador de alta cizalladura hasta una consistencia uniforme con aire mínimo o nulo. Pueden eliminarse aire y humedad durante el mezclado aplicado un vacío de 0,001 a 0,01 kPa. Se lleva entonces la mezcla a presión ambiental añadiendo nitrógeno seco.

25 **Adición de la mostaza nitrogenada**

[0076] Se reconstituye la concentración y cantidad apropiada de mostaza nitrogenada con alcohol absoluto (100%) y se añade entonces a la cantidad apropiada de vehículo o portador no acuoso, en el que el vehículo o portador no acuoso no incluye vaselina ni etanol, y se mezclan hasta una consistencia uniforme mediante agitación durante 60-90 s. Por ejemplo, es ventajosa una concentración en mg/ml de mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en el vehículo o portador no acuoso, que no incluye vaselina ni etanol, de 1 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo no acuoso a 2000 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo no acuoso. Es ventajosa una concentración en mg/ml de mostaza nitrogenada-HCl en un vehículo o portador no acuoso, que no incluye vaselina ni etanol, de 10 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol a 40 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol. Es ventajosa una concentración en mg/ml de mostaza nitrogenada-HCl en un vehículo o portador no acuoso, que no incluye vaselina ni etanol, de 15 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol a 30 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol. Se vierte entonces esta mezcla en un cilindro de plástico de 50 ml de tapa abatible y se remite al paciente apropiado.

Limpieza

45 **[0077]** Todos los recipientes usados en el proceso se disponen en un baño acuoso de tiosulfato de sodio. Se dejan los contenidos en el baño durante 2 horas y entonces se lavan. Se desecha entonces el baño por medios normales. Nota: el tiosulfato de sodio reacciona con mostaza nitrogenada creando una mezcla inocua y segura que puede desecharse por medios normales.

50 **Ejemplo comparativo 2**

Preparación de clorhidrato de bis-(2-cloroetil)metilamina de estructura IX de 0,001 a 2,0% como se exhibe en la reacción 5 anterior

55 **[0078]** La formulación del producto farmacológico consiste en un clorhidrato de mostaza nitrogenada farmacéuticamente aceptable en una base de pomada tópica. Los componentes/composiciones se proporcionan en la Tabla 3 siguiente, suponiendo un tamaño de lote de 1 l.

Tabla 3. Composición de la unidad / lote

Ingrediente ^a	Partes por 100 partes en peso de base libre de mostaza nitrogenada o sal de HX
Dimeticona o ciclometicona	10-60
Éter monosustituido de dietilenglicol, DGMSE, HO(CH ₂ CH ₂ O) ₂ R ₇₉	10-16
Hidroxipropilcelulosa NF 1500 CPS o tampón de gel	0-5
Cristales de mentol USP	0-1
Hidroxitolueno butilado NF (BHT)	0-1
Glicerina USP	1-2
Edetato disódico USP	0-0,05
Sulfóxido de decilmtilo	0-0,125
Kris-ester 236 líquido	0-5
Alcohol secundario o terciario anhidro	1-20
PI (por ejemplo bis-(2-cloroetil)metilamina-HCl ^b)	0,001-2,0
C _n H _(2n+2) COOH, (n=1-6)	0,01-15

^apueden usarse ligeros excesos de las sustancias farmacológicas necesarios para compensar las pérdidas durante la fabricación
^bdisponible en Merck & Co., West Point, PA 19486

- [0079]** Un vehículo o portador no acuoso aceptable que no incluye vaselina ni etanol que es un vehículo o portador no acuoso fluido farmacéuticamente aceptable que no incluye vaselina ni etanol, tal como cremas o pomadas, no contiene nucleófilos, por ejemplo agua o etanol, que puedan descomponer la forma libre de la mostaza nitrogenada o su sal de HX de estructura IX, como se exhibe en la reacción 5 anterior, puede ser un dimetilpolisiloxano fluido tal como dimeticona o ciclometicona que no tenga esencialmente contenido de humedad. De aquí en adelante, dimeticona significa siliconas de baja viscosidad, concretamente polidimetilsiloxanos de 1 mPa.s a 1.000 mPa.s a 25°C, hexametildisiloxano, n° CAS 107-46-0, silicona pura de 10⁻⁵ m²/s, silicona volátil, siliconas volátiles, polidimetilsiloxanos volátiles, siliconas de baja temperatura, silicona para cuidado de la piel, siliconas para cuidado de la piel, octametiltrisiloxano, n° CAS 107-51-7, n° CAS 107-51-7, decametiltetrasiloxano, n° CAS 141-62-8, dodecametilpentasiloxano, n° CAS 141-63-9, trisiloxano, dimeticona de baja viscosidad, dimeticona volátil, dimeticona fluida cosmética, fluidos básicos cosméticos, silicona de loción protectora solar, silicona antitranspiración, silicona para cuidado del cabello, silicona de baja tensión superficial y silicona de bajo calor de vaporización. De aquí en adelante, ciclometicona significa ciclopentasiloxano, polidimetilciclosiloxano volátil, n° CAS 541-02-6, n° CAS 541-02-6, silicona de baja tensión superficial, silicona volátil, silicona D5, fluido 245 de Dow Corning, fluido 245 de DC, silicona 245, silicona de crema cutánea, silicona antitranspiración, silicona de loción protectora solar, silicona para la piel, silicona para cuidado corporal, silicona de baño de aceite, GE 1202, GE SF1202, ciclopentasiloxano, D5 ciclopentasiloxano y D5 decametilciclopentasiloxano. Generalmente, la dimeticona y ciclometicona son aceites de dimetilsilicona con buena emoliencia, fuerte humidificación y propiedades humectantes.
- 20 La dimeticona y ciclometicona tienen muy bajo contenido de humedad en forma de agua, concretamente < 0,1% en peso, debido que son polímeros metil-terminales en lugar de OH-terminales.

Fabricación

- 25 **[0080]** El producto farmacológico, que tiene por ejemplo 0,001-2,0% en peso de mostaza nitrogenada en forma de bis-(2-cloroetil)metilamina-HCl de estructura IX como en la reacción 5 anterior, en pomada de dimeticona o ciclometicona puede fabricarse según el siguiente procedimiento general:

Preparación de pomada de dimeticona o ciclometicona

30

[0081]

- a) Se juntan todos los ingredientes excipientes, se pesan según la fórmula de la tabla 3 y se disponen en un recipiente apropiado.
- 35 b) Se reducen los tamaños de partículas del material seco a un tamaño uniforme mediante trituración.
- c) Se añade entonces dimeticona o ciclometicona de 10 a 60% en peso mediante el principio de dilución geométrica, formando una pasta blanda. Una vez se consigue una pasta blanda, se sigue añadiendo dimeticona o ciclometicona hasta obtener un volumen que retenga la cualidad de tipo fluido.
- d) Se transfieren entonces todos los contenidos a un vaso grande de precipitados. Se añade una barra agitadora, se

dispone el vaso de precipitados en una placa de agitación mecánica y se empieza el mezclado.

e) A medida que la mezcla gira, se añade glicerina. Mientras la mezcla gira, se lava el recipiente original con 10 a 16% en peso de etoxidiglicol y se añaden los contenidos del recipiente a la mezcla rotatoria en el vaso de precipitados.

5 f) Después de mezclar el etoxidiglicol, se añade 0,01-15% en peso de un modificador del pH tal como ácido cítrico, ácido láctico o ácidos alifáticos de fórmula $C_nH_{(2n+2)}COOH$, ($n=1-6$) a la mezcla giratoria. Se centrifuga entonces esta mezcla durante aproximadamente 1 a 2 horas. Después de terminar la centrifugación, se cubre la mezcla y se deja reposar durante una noche.

10 g) Al día siguiente, se mezcla la mezcla con un mezclador de alta cizalladura hasta una consistencia uniforme con aire mínimo o nulo. Pueden eliminarse aire y humedad durante el mezclado aplicado un vacío de 0,001 a 0,01 kPa. Se lleva entonces la mezcla a presión ambiental añadiendo nitrógeno seco.

Combinación de la mostaza nitrogenada y el vehículo o portador no acuoso de dimeticona o ciclometicona que no incluye vaselina ni etanol de la etapa g) anterior (Ejemplo comparativo)

15

[0082] Puede formarse una mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable que tiene una consistencia esencialmente completamente uniforme agitando durante 60-90 s usando un mezclador de alta cizalladura para mezclar 1) una cantidad apropiada de PI que se ha reconstituido con un alcohol secundario o terciario anhidro tal como alcohol isopropílico, en la que el etanol se ha excluido rigurosamente del alcohol secundario o terciario anhidro tal como alcohol isopropílico, y 2) la cantidad apropiada de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol de la etapa g) anterior, en el que un vehículo o portador no acuoso no incluye vaselina ni etanol. Por ejemplo, es una concentración ventajosa en mg/ml de una mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en el vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol de 1 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo no acuoso a 2000 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de
20 vehículo no acuoso. Es una concentración ventajosa en mg/ml de la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable usada en un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol de 10 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol a 40 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol. Es una concentración ventajosa en mg/ml de la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable usada en un
25 vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol de 15 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol a 30 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol. Esta mezcla puede verterse entonces en un cilindro de plástico de tapa abatible de 50 ml y remitirse al paciente apropiado.

35 **[0083]**

Los inventores dan a conocer que pueden usarse ventajosamente envases de menor volumen que tienen de 0,01 a 0,2 ml, de 0,1 a 0,5 ml o de 0,1 a 1 ml para proporcionar de 1 a 10 aplicaciones de la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable durante un periodo de uso más corto que los cilindros de plástico de tapa abatible de 50 ml, de modo que puedan introducirse cantidades menores de nucleófilos tales como agua ambiental u otros nucleófilos ambientales tales como metanol o etanol en los envases de menor volumen que
40 cuando se abre el cilindro de plástico de tapa abatible en el entorno ambiental durante un periodo de 100 a 1000 aplicaciones. Los inventores prevén una descomposición reducida de la forma libre de mostaza nitrogenada o su sal de HX de estructura IX exhibida en la reacción 5 anterior cuando la mostaza nitrogenada farmacéuticamente aceptable está contenida en envases de menor volumen pretendidos para 1 a 10 aplicaciones. En teoría, los cloruros de la forma libre de la mostaza nitrogenada o su sal de HX pueden desplazarse por ataque nucleofílico, tal como por agua o etanol, dando como resultado la sustitución del Cl por un OH. Dicha descomposición de la forma libre de la mostaza nitrogenada o su sal de HX puede evitarse aislando la mostaza nitrogenada de trazas de agua, etanol u otros nucleófilos en el entorno. Un aparato 20, como se exhibe en la Fig. 2 siguiente, muestra este envase de menor volumen.

50 **[0084]**

La figura comparativa 2 exhibe una vista en sección transversal frontal de un aparato 20 para contener la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol o el agente alquilante volátil estabilizado o la sal de HX del agente alquilante volátil estabilizado, que comprende: un compartimento 25 rodeado por una pared 31. La pared 31 comprende una superficie externa 28 y una superficie interna 23, los extremos 24 y 21 y la abertura 30. El primer compartimento 25 puede cargarse con la
55 mezcla esencialmente completamente uniforme de la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable anterior a través de la abertura 30. La abertura 30 puede cerrarse con el tapón 22. El tapón 22 puede estar hecho del mismo material que la pared 31, o de un plástico de bajo punto de fusión o material ceroso.

[0085] La figura comparativa 3 muestra el aparato **20**, después de formar los sellos térmicos **26** y **27** calentando el tapón **22** y los extremos **21** y **24** a sus puntos de fusión, en el que calentar acopla física y mecánicamente los extremos **21** y **24** formando los sellos térmicos mecánicamente fuertes **26** y **27**.

- 5 **[0086]** La figura 4 exhibe el aparato **20** después de formar las perforaciones dentadas **33** y **34** en el tapón **22** usando una herramienta indentadora u otro dispositivo apropiado para formar las perforaciones dentadas **33** y **34**. Las perforaciones dentadas **33** y **34** debilitan los sellos térmicos **21** y **24** de modo que se vuelven mecánicamente menos fuertes, dando como resultado una línea de desgarro para la retirada del tapón **22** por el paciente que busca aplicar la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en una zona enferma o zona para tratamiento.
- 10 Como alternativa, una persona podría usar un instrumento con un borde afilado u hoja, tal como tijeras, cuchilla de afeitar o cuchillo, para perforar el tapón **22**, restaurando así la abertura **30** en la pared **31** del aparato **20**.

- [0087]** Una persona que desee aplicar la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en la zona enferma o zona de tratamiento puede retirar el tapón **22** de la pared **31** del aparato **20**, restaurando la abertura **30** en la pared **31**. Un persona que apriete o aplique presión a la pared **31** reduce el volumen del compartimento **25**, causando que la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable fluya del compartimento **25** a través de la abertura **30**, posibilitando así la aplicación tópica de la mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en una zona enferma o zona para tratamiento.
- 15

- 20 **[0088]** La concentración de una mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol en el compartimento **25** es de 1 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo no acuoso a 2000 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo no acuoso. La concentración de mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol es de 10 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o
- 25 portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol a 40 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol. La concentración de mostaza nitrogenada-HCl farmacéuticamente aceptable en un vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol es ventajosamente de 15 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye vaselina ni etanol a 30 mg de mostaza nitrogenada-HCl por 100 ml de vehículo o portador no acuoso que no incluye
- 30 vaselina ni etanol. Puede hacerse un orificio o abertura **30** formando una abertura en la pared externa **31**, a través de dicha abertura **30**, se proporciona entonces esta mezcla de mostaza nitrogenada por prescripción de un médico para el tratamiento del paciente.

- [0089]** La pared externa **31** del aparato **20** es impermeable o hermética a la mezcla de la etapa g) o etapa 9) anteriores, y/o las disoluciones de mostaza nitrogenada reconstituidas. De aquí en adelante, "impermeable" o
- 35 "hermético" significa que la pared **31** evita que la mezcla de la etapa g) o la etapa 9) anteriores y/o que las disoluciones de mostaza de nitrógeno reconstituidas pasen o se difundan a través de la pared **31**. De aquí en adelante, "hermético" significa que no admite el paso de la mezcla de la etapa g) o la etapa 9) anteriores y/o de las disoluciones de mostaza nitrogenada reconstituidas a través de la pared **31** y que la pared **31** no puede verse
- 40 afectada por la mezcla de la etapa g) o la etapa 9) superiores y/o las disoluciones de mostaza nitrogenada reconstituidas. La pared **31** puede estar hecha de lámina de aluminio, lámina de aluminio recubierta de plástico o recubierta de resina, materiales elastoméricos incluyendo copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, elastómeros de silicona, polidimetilsiloxanos de pureza médica, caucho de neopreno, poliisobutileno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímero de cloruro
- 45 de vinilo-acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel), poli(cloruro de vinilideno), poli(tereftalato de etileno), caucho de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero de etileno-viniloxietanol; copolímeros de silicona, copolímeros de polisiloxano-policarbonato, copolímeros de polisiloxano-poli(óxido de etileno), copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, copolímeros de polisiloxano-alquileo, copolímeros de polisiloxano-etileno, copolímeros de polisiloxano-
- 50 alquilsilano, copolímeros de polisiloxano-etilsilano, polímeros de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ésteres de celulosa, policarbonatos, poliésteres, politetrafluoroetileno, almidones, gelatinas, gomas naturales, gomas sintéticas y combinaciones de los mismos.

Limpieza

[0090] Todos los recipientes usados en el proceso se disponen en un baño acuoso de tiosulfato de sodio. Se dejan los contenidos en el baño durante 2 horas y entonces se lavan. Se desecha entonces el baño por medios normales. Nota: el tiosulfato de sodio reacciona con mostaza nitrogenada creando una mezcla inocua y segura que puede desecharse por medios normales.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición para tratar un trastorno cutáneo, que comprende una mostaza nitrogenada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo o portador, en la que:
- 5 la mostaza nitrogenada se selecciona del grupo consistente en bis-(2-cloroetil)etilamina, bis-(2-cloroetil)metilamina y tris-(2-cloroetil)amina, y combinaciones de las mismas; y
- el vehículo o portador es un compuesto de fórmula $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{79}$, en la que R_{79} se selecciona del grupo
- 10 consistente en un grupo alquilo lineal que tiene 1-6 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo alquilo lineal fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo alquilo ramificado fluorado que tiene 2-12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo fluorado que tiene 3-17 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo alcarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo bicicloalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alcalquenoilo, un grupo alquenoilalquilo, un
- 15 grupo alquinilo, un grupo alcalquinilo, un grupo alquilnilalquilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo cianopropilo, un grupo acrilóilo, un grupo arilacrilóilo, un grupo acrilóilarilo, un grupo alquilacilo, un grupo arilacilo, un grupo alquilenilacilo y un grupo alquinilacilo y combinaciones de los mismos.
2. Una composición para tratar un trastorno cutáneo según la reivindicación 1, en la que R_{79} es un grupo
- 20 alquilo lineal que tiene 1-6 átomos de carbono.
3. Una composición para tratar un trastorno cutáneo según la reivindicación 2, en la que el vehículo o portador es reactivo etoxidiglicol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).
- 25 4. Una composición para tratar un trastorno cutáneo según la reivindicación 3, en la que el reactivo etoxidiglicol está presente en una cantidad de 15-60% en peso de la composición.
5. Una composición para tratar un trastorno cutáneo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la mostaza nitrogenada está presente en una cantidad de 0,0001-2,0% en peso de la composición.
- 30 6. Una composición para tratar un trastorno cutáneo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición comprende además uno más de disolventes, emolientes, humectantes, conservantes, emulsionantes y agentes de pH.
- 35 7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el trastorno cutáneo se selecciona del grupo consistente en psoriasis, eccema, queratosis actínica, lupus, sarcoidosis, alopecia, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide, neoplasia linforreticular, efusiones pleurales o peritoneales, linfoma cutáneo de linfocitos B, pseudolinfomas de la piel, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, carcinoma broncogénico, melanoma maligno, linfosarcoma, leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, papulosis linfomatoide,
- 40 enfermedad de Mucha-Habberman (PLEVA) y combinaciones de las mismas.
8. Una composición según la reivindicación 7, en la que el trastorno cutáneo se selecciona del grupo consistente en psoriasis, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide o alopecia.
- 45 9. La composición de la reivindicación 8, en la que el trastorno cutáneo es micosis fungoide.

Alonso y col.

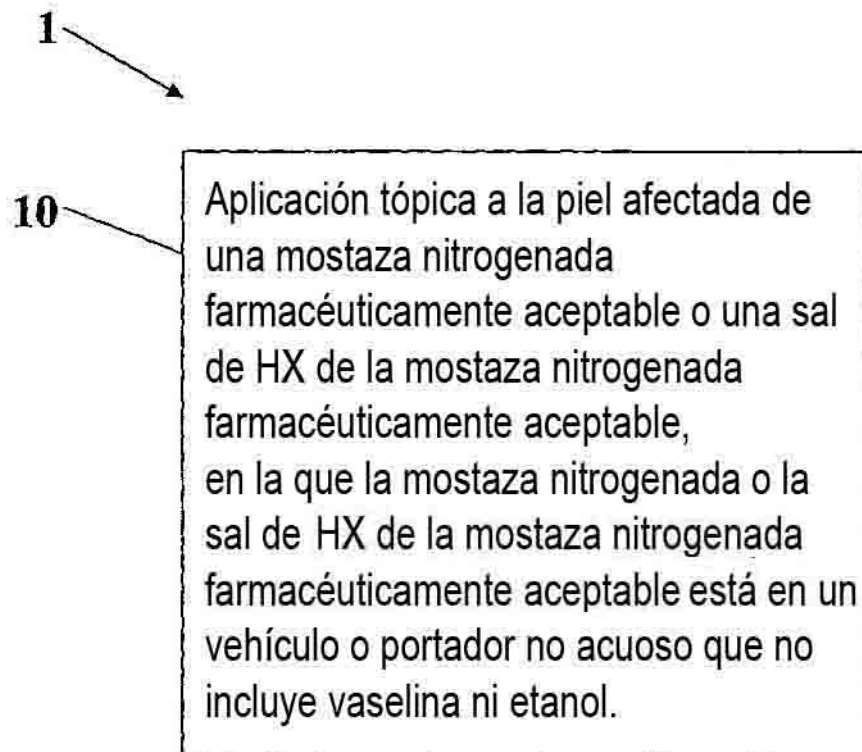
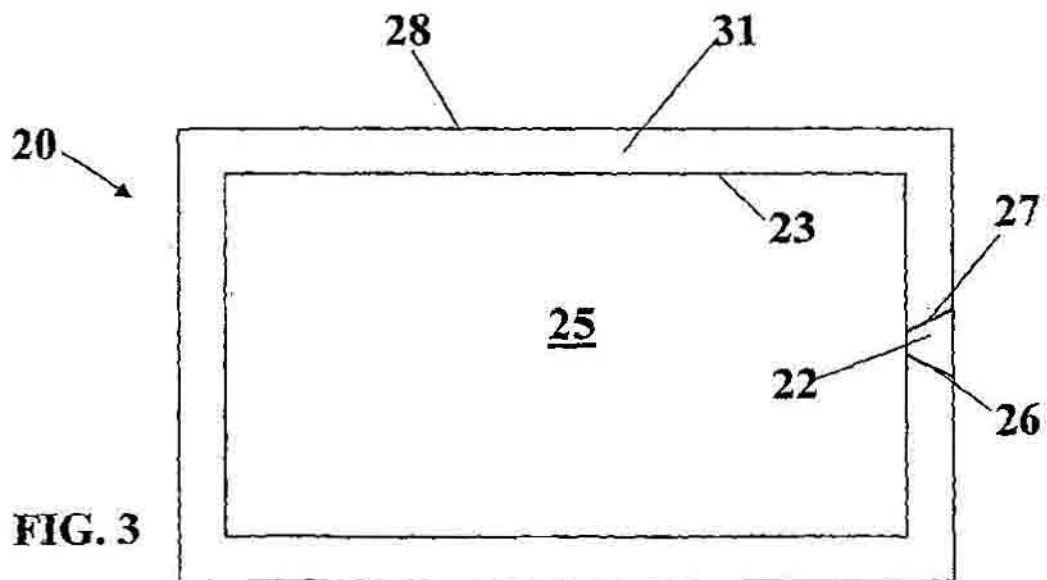
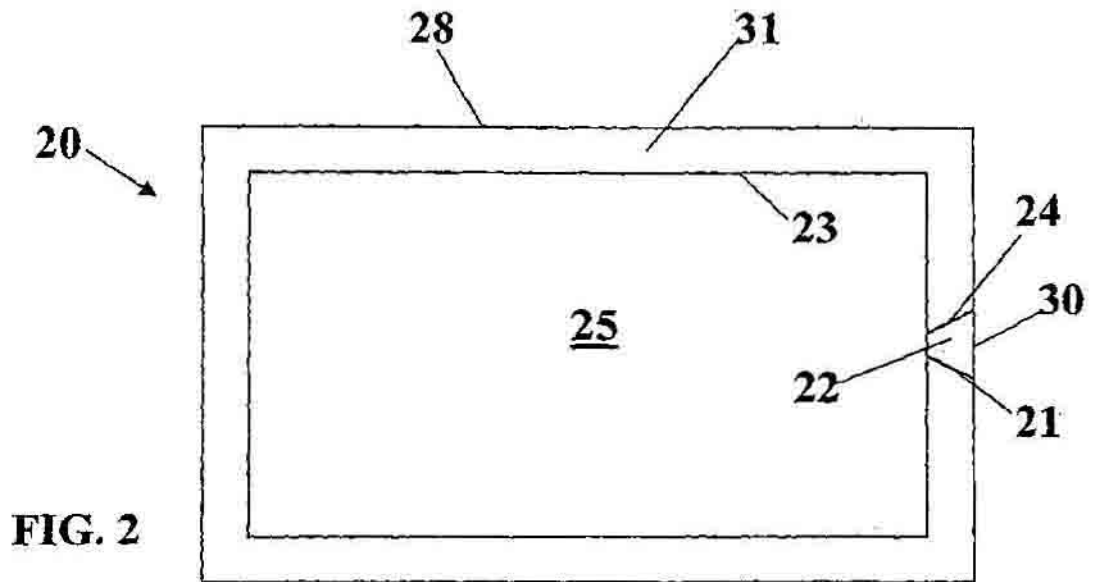


FIG. 1

Alonso y col.



Alonso y col.

