



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 39 15 617 B4** 2007.01.18

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **P 39 15 617.6**
(22) Anmeldetag: **12.05.1989**
(43) Offenlegungstag: **16.11.1989**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **18.01.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/13** (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:

11357/88	13.05.1988	GB
24779/88	21.10.1988	GB

(62) Teilung in:

P 39 43 838.4

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(72) Erfinder:

Elias, Peter M., Muir Beach, Calif., US

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

EP 02 55 485 A2

EP 01 71 742 A2

EP 01 27 426 A1

WO 87/06 463 A1

GRIFFITHS, C.E.M. u.a.: Topical

Cyclosporin and Psoriasis. In:

Lancet, 1987, Vol. 1, No. 8536, S. 806;

Chem. Abstr. 109:85914t (1988);

Chem. Abstr. 109:85915u (1988);

(54) Bezeichnung: **Verwendung einer ein Cyclosporin enthaltenden Zusammensetzung zur topischen Applikation**

(57) Hauptanspruch: Verwendung einer pharmazeutischen
Zusammensetzung, die

(i) ein Cyclosporin und

(ii) einen einfach oder mehrfach ungesättigten C₁₂-C₂₄-Fett-
alkohol

und gegebenenfalls ein oder mehr Träger oder Verdün-
nungsmittel hierfür enthält, zur topischen Applikation bei
der Behandlung von Hautkrankheiten, Förderung des
Haarwachstums und Erhaltung von Hauttransplantaten.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung einer galenischen Formulierung, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthält für eine topische Anwendung, hauptsächlich für eine dermale Anwendung, speziell für die Behandlung von Hautkrankheiten, und insbesondere von Hautkrankheiten, die eine morbide Proliferation und/oder Keratinisierung epidermaler Zellen zur Folge haben.

Stand der Technik

[0002] Die Cyclosporine umfassen eine anerkannte Klasse an pharmazeutisch wirksamen cyclischen Undecapeptiden. Die Stammverbindung aus dieser Klasse ist das bekannte Pharmazeutikum Cyclosporin A oder Ciclosporin, das im Handel unter den eingetragenen Warenzeichen SANDIMMUN® erhältlich ist. Zu anderen Cyclosporinen gehören beispielsweise (Dihydro-McBmt)¹-(Val)²-ciclosporin (das auch als Dihydrocyclosporin D bekannt ist) und (Nva)²-Ciclosporin (das auch als Cyclosporin G bekannt ist). Eine Reihe weiterer Vertreter, die der Gruppe der Cyclosporine angehören, wird beispielsweise beschrieben in Helv. Chim. Acta 60, Seiten 1247-1255 (1977) und Helv. Chim. Acta 65, Seiten 1655-1667 (1982) (Traber et al.), Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology 14, Seiten 273-240 (1982) (Kobel et al.), Progress in Allergy 38, Seiten 28 bis 45 (1986) (von Wartburg et al.), Transpl. Proc. 15, Supp. 1, Seite 2230 (1983) (Wenger), Angew. Chem. Int. Ed. 24, Seite 77 (1985) und Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 50; Seite 123 (1986), und beispielsweise auch in US-A 4 108 985, US-A 4 210 581, US-A 4 220 641, US-A 4 288 431, US-A 4 554 351, US-A 4 396 542, US-A 4 798 823, EP-A 0 034 567, EP-A 0 056 782, EP-A 0 300 784, EP-A 0 300 785, EP-A 0 296 122, GB-B 2 206 119 und WO 86/02080.

[0003] Als Stammverbindung aus dieser Klasse ist dem Ciclosporin bisher die größte Aufmerksamkeit zuteil geworden. Klinisch ist Ciclosporin hauptsächlich als Immunsuppressivum untersucht worden, und zwar insbesondere hinsichtlich seiner Anwendung bei Empfängern von Organtransplantaten, beispielsweise von Herz-, Lungen-, Herz-Lungen-, Leber-, Nieren-, Pankreas-, Knochenmark-, Haut- und Korneatransplantaten, und insbesondere von allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Einsatzgebiet ist Ciclosporin ein beachtlicher Erfolg und eine starke Anerkennung zuteil geworden, so daß es hier nun weit verbreitet klinisch angewandt wird.

[0004] Gleichzeitig ist Ciclosporin auch eingehend bezüglich seiner Eignung zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten und entzündlicher Zustände untersucht worden, und zwar insbesondere entzündlicher Zustände mit einer autoimmunen Komponente als Krankheitsursache, wie Arthritis (beispielsweise rheumatoider Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans), sowie rheumatischer Krankheiten, und in der Literatur wird ausführlich über die bei solchen Untersuchungen in vitro, an Tiermodellen und bei klinischen Versuchen erhaltenen Ergebnisse berichtet. Zu speziellen Autoimmunkrankheiten, für welche eine therapeutische Behandlung mit Ciclosporin vorgeschlagen oder angewandt worden ist, gehören autoimmune hämatologische Störungen (wie hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Anämie mit reinem Erythrozytenabfall und idiopathische Thrombocytopenie), systemischer Lupus erythematosus, Polychondritis, Sklerodermie, Wegener-Granulomatose, Dermatomyositis, chronische akute Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven-Johnson-Syndrom, idiopathischer Sprue, autoimmune entzündliche Erkrankungen des Darms (wie ulcerative Kolitis und Crohn-Krankheit), endokrine Ophthalmopathie, Grave-Krankheit, Sarkoidose, multiple Sklerose, primäre biliäre Zirrhose, primärer juveniler Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (anterior und posterior), autoimmune Konjunktivitis (unter Einschluß von Keratokonjunktivitis sicca und vernaler Keratokonjunktivitis), interstitielle Lungenfibrose, psoriatische Arthritis und Glomerulonephrose (mit und ohne Nephrosesyndrom unter Einschluß von beispielsweise idiopathischem Nephrosesyndrom oder Minimalschadennephropathie).

[0005] Ciclosporin ist auch bereits bezüglich seiner möglichen Anwendbarkeit auf anderen Gebieten untersucht worden, wie als Mittel gegen Parasiten, insbesondere Mittel gegen Protozoen, wobei es auch als mögliches Mittel zur Behandlung von Malaria, Kokzidiomykose und Schistosomiasis, als Mittel zur Förderung des Wachstums von Haaren, wie für die Behandlung von Alopezie, und zur Behandlung von Tumoren, die gegenüber einer Reihe von Wirkstoffen resistent sind, und dergleichen in Erwägung gezogen worden ist.

[0006] Andere Cyclosporine verfügen über eine vergleichbare pharmakologische Brauchbarkeit wie Ciclosporin selbst, und verschiedene Vorschläge für die Anwendung solcher Cyclosporine, insbesondere bei den oben erwähnten Indikationen, gehen aus der relevanten Literatur hervor.

[0007] Trotz des entscheidenden Beitrags, den Ciclosporin insbesondere auf dem Gebiet der Organtransplantation und der therapeutischen Behandlung von Autoimmunkrankheiten geliefert hat, stehen einer noch

breiteren Anwendung offenbar seine bekannten Nebenreaktionen entgegen, wie nephrotoxische Reaktionen, wenn dieser Wirkstoff enteral verabreicht wird. Man weiß zwar bereits, daß Ciclosporin auch bei der Behandlung verschiedener Krankheiten, die beispielsweise die Haut beeinträchtigen, von beachtlichem Wert sein kann, doch stellt die Gefahr von Nebenreaktionen im Anschluß an eine orale Therapie eine wesentliche Schranke für eine therapeutische Behandlung mit oralen Dosierungsformen dar.

Aufgabenstellung

[0008] Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, ist bereits vorgeschlagen worden, Ciclosporin eher topisch als enteral anzuwenden. Versuche zur Schaffung topischer Formulierungen von Ciclosporin, die eine wirksame Behandlung ermöglichen, sind jedoch bisher fehlgeschlagen oder haben sich für eine praktische allgemeine Anwendung oder für einen Einsatz bei bestimmten Zuständen als unbefriedigend erwiesen. Durch die vorliegende Erfindung werden nun neue galenische Produkte für eine topische, insbesondere eine dermale, Verabreichung geschaffen, die ein Cyclosporin, wie Ciclosporin selbst, als Wirkstoff enthalten, und durch die die bisher aufgetretenen Schwierigkeiten umgangen werden. Insbesondere ist die Erfindung auf die Schaffung neuer galenischer Produkte, vor allem für eine dermale Verabreichung, gerichtet, die ein Cyclosporin, wie Ciclosporin selbst, als Wirkstoff enthalten und eine Behandlung von der Haut beeinträchtigenden Krankheiten, wie sie beispielsweise von Brien et al. unter dem Titel Dermatological Applications of Cyclosporin in Arch. Dermatol. 122, Seiten 1028 bis 1032 (1986) beschrieben werden, insbesondere von Autoimmunkrankheiten der Haut oder von Krankheiten der Haut ermöglichen, die eine autoimmune Ätiologie oder eine Ätiologie mit einer autoimmunen Komponente haben. Die erfindungsgemäßen galenischen Produkte eignen sich insbesondere zur Behandlung dermatologischer Krankheiten, beispielsweise der oben erwähnten Krankheitszustände, die mit einer morbidem Proliferation und/oder Keratinisierung der Epidermis verbunden sind, vor allem zur Behandlung von Psoriasis, und auch von Hautkrankheiten unter Einschluß von atopischer Dermatitis, Kontaktdermatitis oder allergischer Kontaktdermatitis. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Produkte auch zur Förderung des Haarwachstums verwenden, wie zur Behandlung von Alopezie unter Einschluß von Alopecia areata, Alopecia universalis, Alopecia androgenetica männlichen Typs oder einer anderen Alopezie verwenden, die mit sonstigen autoimmunen oder autoimmunabhängigen Krankheiten, wie einer psoriatischen Alopezie, verbunden ist.

[0009] Zu anderen Anwendungen, für welche die Zusammensetzungen erfindungsgemäß angezeigt sind, gehören die Erhaltung von Hauttransplantaten und beispielsweise auch die Behandlung von Pemphigus (uner Einschluß von Pemphigus vulgaris und bullösem Pemphigoid), Ichthyose, Lichen ruber planus, Vitiligo und Sklerodermie.

[0010] In ihrer breitesten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die

- (i) ein Cyclosporin, wie Ciclosporin selbst, und
- (ii) einen einfach oder mehrfach ungesättigten C_{12} - C_{24} -Fettalkohol

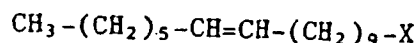
und gegebenenfalls ein oder mehr Träger oder Verdünnungsmittel hierfür enthält, zur topischen Applikation bei der Behandlung von Hautkrankheiten, Förderung des Haarwachstums und Erhaltung von Hauttransplantaten. Bevorzugte Komponenten (i) in der Zusammensetzung sind $(Nva)^2$ -Ciclosporin und insbesondere Ciclosporin selbst.

[0011] Bevorzugte Komponenten (ii) sind C_{12} - C_{24} -Mono- oder Polyenalkohole, insbesondere C_{12} - C_{24} -Mono-, Di- oder Trienalkohole, und vor allem die geradkettigen Alkohole dieser Art. Die Doppelbindungen in solchen Alkoholen können cis- oder trans-Konfigurationen haben. Im Falle von Polyenalkoholen haben alle vorhandenen Doppelbindungen zweckmäßigerweise entweder die cis-Konfiguration oder die trans-Konfiguration. Alkohole, bei denen jede vorhandene Doppelbindung die cis-Konfiguration hat, sind von besonderem Interesse.

[0012] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen stellen topisch anwendbare, dermal anwendbare, Zusammensetzungen dar, die zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen der oben angegebenen Art verwendet werden können.

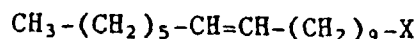
[0013] Die Alkohole gemäß Komponente (ii) können 12 bis 24 Kohlenstoffatome enthalten. Sie enthalten vorzugsweise 16 bis 20 Kohlenstoffatome und insbesondere 18 Kohlenstoffatome. Beispiele für solche Alkohole, die erfindungsgemäß angewandt werden können, sind

- (a) Vaccenylalkohol der Formel



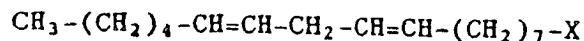
trans

(b) cis-Vaccenylalkohol der Formel



cis

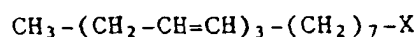
(c) Linolylalkohol der Formel



cis

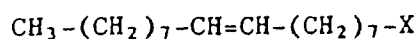
cis

(d) Linolenylalkohol der Formel



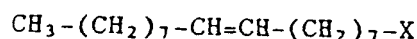
cis

(e) Elaidylalkohol der Formel



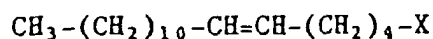
trans

(f) Oleylalkohol der Formel



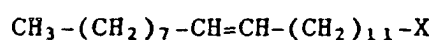
cis

(g) Petroselinylalkohol der Formel



cis

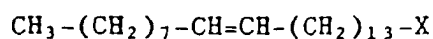
(h) Erucylalkohol der Formel



cis

und

(i) Nervonylalkohol der Formel



cis

worin X für $-\text{CH}_2-\text{OH}$ steht.

[0014] Die Alkohole der oben angegebenen Definition sind von besonderem Interesse. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Oleylalkohol.

[0015] Die Komponenten (i) und (ii) sind in den erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen zweckmäßigerweise in einem Verhältnis von 1 : 0,05 bis 1 : 30 Gewichtsteilen (ppw), vorzugsweise von 1 : 0,1 bis 1 : 30 Gewichtsteilen, vorhanden. Sie sind zweckmäßigerweise in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 1 : 25 Gewichtsteilen, vorzugsweise von 1 : 1 bis 1 : 20 Gewichtsteilen, zugegen, und Einzelbeispiele für solche Kombinationen enthalten die beiden Komponenten in Verhältnissen von etwa 1 : 1, 1 : 5, 1 : 10 oder 1 : 20 Gewichtsteilen [(i) : (ii)].

[0016] Die Komponente (i) ist in den erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen zweckmäßigerweise in einer Menge von 0,1 bis 50 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 1,0 bis 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Zweckmäßiger ist die Komponente (i) in einer Menge von 0,5 bis 25 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 1,0 bis 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, zugegen. Am zweckmäßigsten liegt die Komponente (i) in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 1,0, 2,0, 2,5, 5,0 oder 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vor.

[0017] Die Komponente (ii) ist in den erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen in einer Menge von im allgemeinen 1 bis 90 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 2 bis 30 Gewichtsprozent, und insbesondere von 3 bis 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Zweckmäßiger liegt die Komponente (ii) in einer Menge von 3 bis 12 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vor.

[0018] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen enthalten zweckmäßigerweise ein oder mehr Träger oder Verdünnungsmittel und/oder sonstige Hilfsstoffe, die ein Trägersystem für die Komponenten (i) und (ii) ergeben, wie Verdickungsmittel, Emulgierungsmittel, Konservierungsmittel, Befeuchtungsmittel, färbende Mittel und dergleichen.

[0019] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen können jede Form haben, die sich für eine topische Anwendung eignet, wie eine Anwendung auf die Hautoberfläche, beispielsweise irgendeine fließfähige Form, wie eine flüssige oder halbflüssige Form, oder die Form eines Pulvers oder einer topisch anwendbaren Sprühzubereitung. Zu Beispielen für geeignete fließfähige Formen gehören Gele unter Einschluß von Öl-in-Wasser-Emulsionen und Wasser-in-Öl-Emulsionen, Cremes, Pasten, Salben und dergleichen und auch Lotionen, Tinkturen und dergleichen.

[0020] Die Auswahl von Hilfsstoffen für die Herstellung solcher Formulierungen wird natürlich bestimmt vom jeweils zu behandelnden Zustand, dem Entwicklungsstatus dieses Zustandes, der zu behandelnden Fläche, dem Hautzustand und dem gewünschten Effekt. Chronische psoriatische Flecken werden daher zweckmäßiger mit hydrophoben Zusammensetzungen, beispielsweise Zusammensetzungen auf Fettbasis, behandelt, wie erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die eine Salbe oder Creme auf Basis von Petrolatum als Trägermedium enthalten. Im Gegensatz dazu erfolgt die Behandlung von Krankheitszuständen, bei denen man es mit einer akuten Phase inflammatorischer Prozesse zu tun hat, zweckmäßiger mit stärker hydrophilen Zusammensetzungen, beispielsweise erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder eines Gels. Erfindungsgemäß verwendete Zusammensetzungen, die beispielsweise niedere Alkanole, wie Ethanol, als Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelkomponente enthalten, sollen dagegen vorzugsweise dort nicht angewandt werden, wo man es mit der Behandlung einer angegriffenen oder frei liegenden Haut zu tun hat, wie dies bei Psoriasis der Fall ist. Dies wird später im einzelnen noch weiter erläutert.

[0021] Geeignete weitere Komponenten, die bei der Herstellung von erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen verwendet werden können, werden im folgenden unter (iii) bis (ix) beschrieben. Die hiervon anzuwendenden geeigneten Mengen sind dabei jeweils in Klammern angegeben, und alle diese Mengen sind in Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung (was abgekürzt als % bwc bezeichnet wird) ausgedrückt.

(iii) Als Trägerkomponenten kommen folgende in Frage:

(iii)¹ Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Petroleumgele, wie Petrolatum oder Vaseline®, Ceresin sowie Wachse unter Einschluß tierischer, pflanzlicher und synthetischer Wachse, beispielsweise Spermacetwachs, Carnaubawachs und Bienenwachs (5 bis 70 % bwc),

(iii)² hydrokolloide Verdickungsmittel, die bei Kombination mit Wasser wäßrige Emulsionen in Gelform, Pastenform, Cremeform oder ähnlicher Form ergeben, beispielsweise Gummi arabicum und Tragant, Alginsäure, Atapulgit, kolloidales Siliciumdioxid, Cellulosen und Cellulosederivate, wie Hydroxypropylmethylcellulosen, Methylcellulosen und Natriumcarboxymethylcellulosen, und auch andere hydrokolloide polymere Materialien, beispielsweise Polyvinylharze, wie Polyvinylacetate und Polyvinylalkohole und Polyacrylatharze oder Polymethacrylatharze (0,5 bis 30 % bwc),

(iii)³ pharmazeutisch reines Wasser, beispielsweise in Verbindung mit (iii)² (5 bis 80 % bwc),

(iii)⁴ Polyethylenglykole, beispielsweise PEG 400 oder PEG 4000 (5 bis 70 % bwc),

(iv) Fettkomponenten, die als Emollientien oder Konsistenzpromotoren dienen, beispielsweise flüssige Kohlenwasserstoffe, wie flüssige Paraffine, Fettsäureester und Fettsäurewachse, wie Isopropylmyristat und Cetylpalmitat, Pflanzenöle, wie Olivenöle, Maisöle und Kernöle, sowie Pflanzenölderivate unter Finschluß von hydrierten Pflanzenölen und Teilglyceriden von Pflanzenölen, wie Monoglyceriden und Diglyceriden (1

bis 70 % bwc),

(v) oberflächenaktive Mittel, wie Emulgatoren oder Netzmittel, und Beispiele hierfür sind:

Reaktionsprodukte aus natürlichen oder hydrierten Pflanzenölen, wie Rizinusöl, und Ethylenoxid, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Cremophor erhältlich sind, wie die Produkte Cremophor RH 40, Cremophor RH 60 und Cremophor EL. Ferner gehören zu dieser Produktkategorie auch die verschiedenen Tenside, die unter der Warenbezeichnung Nikkol erhältlich sind, wie Nikkol HCO-60,

Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Tween bekannt und im Handel erhältlich sind, und hierzu gehören die folgenden Produkte

Tween 20 [Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat],

Tween 40 [Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat],

Tween 60 [Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat],

Tween 65 [Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat],

Tween 85 [Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat],

Tween 21 [Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat],

Tween 61 [Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat] und

Tween 81 [Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat],

Polyoxyethylenfettsäureester und Polyoxyethylenfettsäureether, beispielsweise Polyoxyethylenstearinsäureester, wie sie unter der Warenbezeichnung Myrij bekannt und im Handel erhältlich sind, Polyoxyethylenfettsäureester, wie sie unter der Warenbezeichnung Cetiol HE bekannt und im Handel erhältlich sind, und Polyoxyethylenfettsäureether, wie sie unter der Warenbezeichnung Brij zu erhalten sind, und

Polyethylenpolyoxypropylencopolymerisate, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Pluronic und Emkalyx bekannt und im Handel erhältlich sind;

(2 bis 50 % bwc),

(vi) antimikrobielle Mittel, wie Methylparaben und Propylparaben (0,1 bis 0,2 % bwc), Benzylalkohol (1,0 bis 2,0 % bwc), Benzalkoniumchlorid (0,002 bis 0,02 % bwc), Benzoesäure (0,1 bis 0,15 % bwc) oder Sorbinsäure (0,1 bis 0,15 % bwc),

(vii) Antioxidantien, wie t-Butylhydroxytoluol (0,001 bis 0,02 % bwc), α -Tocopherol (0,001 bis 5 % bwc), Ascorbylpalmitat (0,001 bis 1,0 % bwc) oder Propylgallat (0,001 bis 0,02 % bwc),

(viii) Alkanole (nämlich andere Alkonole als die oben unter (ii) definierten), beispielsweise niedere Alkanole, wie C₁-C₈-Alkanole oder vorzugsweise C₁-C₅-Alkanole, unter Einschluß von Monoolen und Polyolen, beispielsweise als Komponenten der wäßrigen Phase von Cremes, und höhere Alkanole, wie Alkanole mit wenigstens 8 Kohlenstoffatomen, beispielsweise gesättigte C₈-C₂₂-Monoole oder C₈-C₂₂-Polyole, insbesondere gesättigte C₁₆-C₁₈-Monoole oder C₁₆-C₁₈-Polyole, beispielsweise als Verdickungsmittel oder Emulgatoren,

Zu Beispielen für geeignete Komponenten (viii) gehören Ethanol, n-Propanol, Isopropanol (10 bis 70 % bwc), 1,2-Propylenglykol, Ethylenglykol und Glycerin (2 bis 30 % bwc) und Tetradeanol, Octylalkohol, Decylalkohol, Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, 2-Octyldodecanol und Cholesterin (2 bis 25 % bwc),

(x) Stabilisatoren, wie mikrokristalline Stärke, Natrium-EDTA und Magnesiumsulfat (0,1 bis 10 % bwc).

[0022] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen, beispielsweise die oben beschriebenen Zusammensetzungen, werden zweckmäßigerweise auf die jeweils zu behandelnde Stelle, wie eine Stelle mit atopischer dermatitischer Reaktion oder Kontaktdermatitis, eine Stelle mit einer psoriatischen Schädigung oder eine Stelle mit Haarverlust in regelmäßigen Zeitabständen, beispielsweise einmal, zweimal oder dreimal täglich, aufgebracht.

[0023] Unter einer pharmazeutischen Zusammensetzung werden hierin Systeme oder Vorrichtungen verstanden, die die Komponenten (i) und (ii) und zweckmäßigerweise auch noch ein oder mehr der Komponenten (iii) bis (x) enthalten und die eine topische Anwendung der Komponente (i) in Anwesenheit der Komponente (ii) ermöglichen oder hierfür ausgelegt sind. Zu solchen Systemen gehören beispielsweise Auflagen, Pflaster, Kataplasmen und dergleichen, bei denen die definierten Komponenten in irgendeiner physikalischen oder funktionellen Assoziation vorhanden sind. Solche Systeme oder Vorrichtungen sind daher beispielsweise zweischichtige oder mehrschichtige oder zweiphasige oder mehrphasige Auflagesysteme oder Pflastersysteme, bei denen beispielsweise die Komponenten (i) und (ii) ursprünglich getrennt oder praktisch getrennt von einer ersten und zweiten Schicht oder Phase vorhanden sind und die nach dermalen Anwendung einen Übergang der beiden Komponenten zusammen oder in Assoziation auf die Hautoberfläche ermöglichen. Als solche Systeme eignen sich alle bekannten oder im Stand der Technik beschriebenen Systeme, die für eine dermale Anwendung pharmazeutischer Wirkstoffe üblich sind.

[0024] Die Komponenten, welche für den Einsatz bei den erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen

gen (oder Systemen oder Vorrichtungen) angewandt werden, sind natürlich Komponenten, die für eine topische Anwendung, beispielsweise für eine dermale Anwendung geeignet sind.

Ausführungsbeispiel

[0025] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen weiter erläutert.

Beispiel 1

[0026] Erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzungen, die für eine dermale Anwendung geeignet sind, beispielsweise zur Behandlung von Hautkrankheiten oder zur Stimulierung des Haarwachstums.

1.1.	Bestandteile	Gewichtsprozent
(i)	Ciclosporin	20
(ii)	Vaccenylalkohol	20
(viii)	Isopropanol	40
(v)	Tween 80	20

1.2.	Bestandteile	Gewichtsprozent
(i)	Ciclosporin	20
(ii)	Vaccenylalkohol	16
(viii)	1,2-Propylenglykol	64

[0027] Die Bestandteile werden in üblicher Weise innig miteinander vermischt und gegebenenfalls mit einem Verdickungsmittel, wie kolloidalem SiO₂, vereinigt, wodurch sich ein für eine topische Anwendung geeignetes Gel ergibt. Das SiO₂ wird zweckmäßigerweise in einer Menge von etwa 5 bis 10 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 7 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Zusammensetzung, angewandt.

Beispiel 2

[0028] Die Herstellung erfindungsgemäß verwendbarer flüssiger Zusammensetzungen, die sich zur Behandlung von Hautkrankheiten oder zur Stimulierung des Haarwachstums eignen, erfolgt vorzugsweise durch Vermischen von

20 Gewichtsprozent Ciclosporin als Komponente (i)

64 Gewichtsprozent Isopropanol als Komponente (viii) und

16 Gewichtsprozent jeweils einer der folgenden Säuren oder eines der folgenden Alkohole als Komponente (ii):

Beispiel	Säure/Alkohol
2.1	Vaccenylalkohol
2.2	Oleinsäure
2.3	Erucylalkohol
2.4	Erucasäure
2.5	Petroselinylalkohol
2.6	Nervonsäure
2.7	Linolsäure
2.8	Linolenylalkohol
2.9	Linolylalkohol
2.10	cis-Vaccensäure
2.11	Vaccensäure
2.12	Oleylalkohol
2.13	Elaidinsäure
2.14	Petroselinsäure

[0029] Zur Anwendung werden die obigen Zusammensetzungen zweckmäßigerweise auch noch mit einem Verdickungsmittel, beispielsweise einem Verdickungsmittel der oben unter (iii) beschriebenen Art, vereinigt, wodurch sich eine Salbe, eine Creme oder ein Gel ergibt, dessen Retentionscharakteristik an der jeweils zu behandelnden Stelle noch weiter verbessert ist.

Beispiel 3

[0030] Erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion (Emulsionsgel mit verdickter Wasserphase) die sich zur Behandlung von beispielsweise psoriatischen Schäden oder Dermatitis oder zur Anwendung für eine Stimulierung des Wachstums von Haar eignet.

Bestandteile	Gewichtsprozent
(i) Ciclosporin	1,0
(ii) Oleylalkohol	20,0
(iii) Carbopol 934	0,5
(iii) Natriumhydroxid (Neutralisierungsmittel für Carbopol)	0,025
(iii) pharmazeutisch reines Wasser	52,455
(iv) Cetylpalmitat	15,0
(v) Tween 80	10,0
(vi) Benzylalkohol	1,0
(vii) Butylhydroxytoluol	0,02

[0031] Die Komponente (i) wird in den Komponenten (ii) und (iv) gelöst, worauf die Komponenten (v) und (vii) zugesetzt werden und das Gemisch zur Bildung einer klaren Lösung erwärmt wird. Die Komponente (vi) wird in etwa der Hälfte der Wasserkomponente (iii) gelöst und die Lösung auf etwa 70°C erwärmt, worauf das Ganze in einem Homogenisator mit den zuvor angeführten Bestandteilen vereinigt und auf etwa 40°C abgekühlt wird. Die Carbopolkomponente (iii) wird in etwa 20 % des Wassers gemäß Komponente (iii) dispergiert, worauf die homogene Dispersion zur vorher erhaltenen Emulsion gegeben und erneut homogenisiert wird. Schließlich wird das Natriumhydroxid im restlichen Wasser gelöst und die Lösung unter vorsichtigem Rühren zugesetzt, wodurch die Emulsion verdickt wird und sich ein Emulsionsgel ergibt.

Beispiel 4

[0032] Erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung in Form einer Creme, die sich zur Behandlung von psoriatischen Schäden oder Dermatitis oder zur Anwendung für eine Stimulierung des Wachstums von Haar eignet.

Bestandteile	Gewichtsprozent
(i) Ciclosporin	1,0
(ii) Oleylalkohol	10,0
(iii) pharmazeutisch reines Wasser	57,9
(iv) Miglyol 812	10,0
(v) Tween 60	8,0
(v) Arlacel 60	2,0
(vi) Benzylalkohol	1,0
(vii) Butylhydroxytoluol	0,02
(viii) Cetylalkohol	5,0
(viii) Stearylalkohol	5,0

[0033] Die Komponenten (vi) und (iii) werden vermischt, und das Gemisch wird auf 70°C erwärmt. Die restlichen Bestandteile werden getrennt vereinigt und auf 70°C erwärmt, worauf das Ganze mit den Komponenten (vi) und (iii) vereinigt und zu einer Emulsion homogenisiert wird. Die erhaltene Emulsion wird unter Rühren abgekühlt, wodurch sich als Produkt eine Creme ergibt.

Beispiel 5

[0034] Erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung in Form einer fetten Salbe, die sich zur Behandlung von psoriatischen Schäden oder Dermatitis oder zur Anwendung für eine Stimulierung des Wachstums von Haar eignet.

Bestandteile	Gewichtsprozent
(i) Ciclosporin	1,0
(ii) Oleylalkohol	10,0
(iii) Weißpetrolatum	42,0
(iv) flüssiges Paraffin	35,0
(v) Glycerinmonostearat	12,0

[0035] Der Bestandteil (i) wird im Bestandteil (ii) gelöst. Die restlichen Bestandteile werden vereinigt und unter Bildung einer klaren Lösung erwärmt, die dann unter Rühren mit den Bestandteilen (i) und (ii) versetzt wird. Durch anschließendes Abkühlen des vereinigten Gemisches ergibt sich eine Salbe.

Beispiel 6

[0036] Das Beispiel 3 wird unter Ersatz eines jeden der Alkohole 2.1 bis 2.14 von Beispiel 2, und die Beispiele 4 und 5 werden unter Ersatz eines jeden der Alkohole 2.1 bis 2.14 von Beispiel 2 jeweils durch Oleylalkohol als Komponente (ii) in der gleichen oder in einer vergleichbaren Menge wiederholt.

Beispiel 7

[0037] Die Beispiele 1 bis 6 werden unter Ersatz von Ciclosporin durch (Nva)²-Ciclosporin als Komponente (i) in der gleichen Menge wiederholt.

Beispiel 8

[0038] Die zur Prüfung angewandte Versuchsanordnung geht aus **Fig. 1** der Zeichnung hervor. Als Haut wird die Haut haarloser Ratten verwendet. Die Hautprobe (1) wird zwischen den Zellenkörper (2) der als Rezeptorkammer dient, und die Zellenkappe (3), die als Donorkammer dient, montiert. Die vom Zellenkörper (2) gebildete Rezeptorkammer wird mit einem Rezeptormedium auf Basis von Kochsalz und 20 % Methanol beschickt. Das Medium wird durch den umlaufenden Wassermantel (4), der durch den Zulauf (5) und den Ablauf (6) mit Wasser versorgt wird, auf 37°C gehalten und mit dem Sternkopfmagnet (7) gerührt. Die Zellenkappe (3) ermöglicht den Durchtritt von Luft in der durch die Pfeile (8a) und (8b) angegebenen Weise, wodurch die zu prüfende Zusammensetzung, welche ein tritiiertes Ciclosporin (H³-SIM) enthält, bei (9) zur Hautoberfläche strömen kann. Proben der Rezeptorflüssigkeit können am Ansatzstück (10) gezogen werden.

[0039] Das System wird für jede zu prüfende Zusammensetzung 24 Stunden lang betrieben. Am Ende dieser Zeit wird das System abgeschaltet und entleert, worauf die behandelte Haut (2 cm²) von der umgebenden eingeklemmten Haut durch Ausstoßen entfernt wird. Das Stratum corneum wird mit einem Tesafilm abgestreift. Dieses Abstreifen wird nach einer anerkannten Prozedur fünfzehnmal durchgeführt, wobei jeweils 5 Streifen in einer Küvette gesammelt werden, die jeweils durch Abstreifen 1, 2, 3 usw. markiert ist. Die Streifen und das Hautgewebe aus Epidermis und Dermis werden mit Isopropanol extrahiert, und die Menge an H³-SIM in den Extraktionsflüssigkeiten wird bestimmt. Die Menge an H³-SIM in der Rezeptorflüssigkeit der Diffusionszellen wird sowohl nach 24 Stunden als auch nach 48 Stunden bestimmt.

[0040] Es werden die folgenden Prüfmischzusammensetzungen verwendet (die Ciclosporinkomponente enthält in allen Fällen H³-SIM):

A. Vergleichszusammensetzungen (Gewichtsprozent)

A.1. 20 % Ciclosporin + 80 % Ethanol

A.2. 20 % Ciclosporin + 80 % Ethanol/Azon (95 : 5 Gewichtsteile – ppw)

A.3. 20 % Ciclosporin + 80 % Ethanol/DMSO (70 : 30 Gewichtsteile – ppw)

A.4. Herkömmliche Drinklösung von Ciclosporin, wie sie unter dem eingetragenen Warenzeichen SANDIMMUM erhältlich ist, die 10 % Ciclosporin enthält.

B. Erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzungen

B.1. Zusammensetzung von Beispiel 1.1

B.2. Zusammensetzung von Beispiel 1.2

[0041] Hinweis: Die Zusammensetzungen A.2 und A.3 enthalten Azon und DMSO (Dimethylsulfoxid) als herkömmliche Mittel zur Verbesserung der Penetration der Haut. Die Trinklösung von SANDIMMUM[®] ist bereits von verschiedenen Forschergruppen bei Versuchen zur Behandlung von Psoriasis topisch angewandt worden. Die Zusammensetzungen B.1 und B.2 werden ohne Verdickungsmittel angewandt.

[0042] Unter Anwendung der oben beschriebenen Versuchsanordnung ergeben sich bei der obigen Prüfung die folgenden Mengen an H³-SIM.

Zusammen- setzung	Streifen 1 (µg)	Streifen 2 (µg)	Streifen 3 (µg)	Epidermis /Dermis (µg)	Rezeptor- medium 24h (µg)	Rezeptor- medium 48h (µg)
A1	1349	20	25	113,0	32,0	60,6
A2	408	15	4	38,8	2,3	3,1
A3	1064	27	8	37,9	14,0	14,2
A4	67	0	0	10,0	-	51,0
B1	353	44	43	440,6	40,9	106,3
B2	2237	459	57	942,6	47,3	45,1

[0043] Ausgedrückt in % des gesamten angewandten Ciclosporins einer jeden Zusammensetzung können diese Ergebnisse wie folgt dargestellt werden:

Zusammen- setzung	Streifen 1	Streifen 2	Streifen 3	Epidermis /Dermis	Rezeptor- medium 24h	Rezeptor- medium 48h
A1	1,7%	0,03%	0,03%	0,14%	0,04%	0,07%
A2	0,5%	0,02%	0,006%	0,05%	0,003%	0,003%
A3	1,3%	0,03%	0,01%	0,05%	0,02%	0,02%
A4	0,08%	-	-	0,01%	-	0,06%
B1	0,4%	0,06%	0,05%	0,55%	0,05%	0,13%
B2	2,8%	0,6%	0,07%	1,2%	0,06%	0,06%

[0044] Die erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzungen B.1 und B.2 ergeben somit eine deutlich und überraschend bessere Versorgung durch die Kornea und insbesondere zur Haut als die Zusammensetzungen A.1 bis A.4. Im Falle der Zusammensetzung A.4 ergibt sich zwar eine Penetration durch die Kornea, doch geht der größere Teil des zugeführten Ciclosporins dann von der Haut an das Medium in der Rezeptorkammer verloren.

[0045] Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch unter Verwendung anderer Ciclosporine erhalten, wie beispielsweise von [Nva]²-Ciclosporin.

Beispiel 9

[0046] Die im Beispiel 7 beschriebenen Maßnahmen werden mit der Ausnahme wiederholt, daß die Streifen und das restliche Hautgewebe 16 Stunden mit einem sogenannten Szintillationscocktail (Quickszint 454) geschüttelt werden. Hierauf wird die Menge an H³-SIM in den Extraktionsflüssigkeiten bestimmt. Nach 24 Stunden sowie nach 48 Stunden werden die Mengen an H³-SIM in der Rezeptorflüssigkeit und den Diffusionszellen erneut bestimmt.

[0047] Bei diesen Versuchen werden die Zusammensetzungen der Beispiele 2.1 bis 2.14 (ohne Verdickungsmittel) und die Vergleichszusammensetzungen A.1 und A.4 von Beispiel 7 verwendet.

[0048] Jede Zusammensetzung wird auf drei Penetrationszellen angewandt. Als Mittelwerte aus jeweils drei Bestimmungen gelangt man hierbei zu folgenden Ergebnissen.

Zusammen- setzung	Menge an angewandtem Ciclosporin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Streifen 1 (μg)	Streifen 2 (μg)	Streifen 3 (μg)	Epidermis /Dermis (μg)	Rezeptor- medium 24h (μg)	Rezeptor- medium 48h (μg)
A.1	47,5mg	673,9	12,8	11,4	52,5	4,0	14,2
A.4	14,92mg	313,0	30,9	5,7	38,5	13,1	18,5
2.1	15,3mg	97,6	21,1	19,2	128,0	44,7	53,4
2.2	16,0mg	40,1	12,5	8,6	83,0	29,1	36,9
2.3	22,3mg	131,4	15,0	11,5	113,0	29,3	46,1
2.4	22,5mg	75,3	15,5	7,6	87,6	20,8	47,3
2.5	16,2mg	292,2	39,0	15,3	117,3	29,6	49,3
2.6	17,0mg	1536,5	21,5	1,6	37,0	29,5	50,9
2.7	19,3mg	117,0	37,1	15,2	54,7	31,5	39,9
2.8	19,9mg	61,1	18,2	9,2	171,4	75,2	72,0
2.9	17,0mg	324,7	56,2	23,8	132,7	19,6	32,3
2.10	17,6mg	621,0	24,5	5,8	69,7	17,6	27,9
2.11	17,1mg	5,5	18,3	5,5	58,8	18,3	25,1
2.12	15,2mg	252,9	15,8	12,2	109,5	38,2	47,1
2.13	15,4mg	1587,0	95,9	6,0	53,3	25,3	29,2
2.14	12,78mg	338,8	31,5	9,7	68,8	18,3	29,3

[0049] Die erhaltenen Ergebnisse zeigen eine verbesserte Abgabe von Ciclosporin, und zwar insbesondere eine verbesserte Langzeitabgabe, in und durch die Haut, beispielsweise in die Dermis/Epidermis und demnach eine bessere Versorgung mit Ciclosporin als durch die beiden Vergleichszusammensetzungen A.1 und A.4.

[0050] Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch unter Verwendung anderer Ciclosporine erhalten, wie beispielsweise von [Nva]²-Ciclosporin.

Beispiel 10

[0051] In vivo Hautpenetration bei der haarlosen Ratte.

[0052] Diese Versuche werden mit haarlosen Ratten als Versuchstiere durchgeführt. Die zu prüfende Zusammensetzung wird in einer Menge von 40 μl auf einzelne Hautstellen mit einer Fläche von 6,15 cm^2 angewandt, die von Kunststoffringen definiert werden, welche mit Leukoplast® an Ort und Stelle gehalten werden, und die anschließend mit einem Hustelast®-Band umwickelt werden. Die Anwendung erfolgt an zwei Stellen pro Tier, wobei jede zu prüfende Zusammensetzung an drei Tieren angewandt wird.

[0053] 24 Stunden nach Beginn des Versuchs werden Blutproben entnommen, worauf man die Versuchstiere tötet und durch Punktion Hautbiopsien isoliert. Zu diesem Zweck wird eine große Hautfläche unter Einschluß der behandelten Hautstelle herausgeschnitten, auf einer Korkplatte aufgespannt und mit einer Aluminiumfolie bedeckt. Es wird eine erste Biopsie mit einer Größe von 7,5 mm vorgenommen (Biopsie mit Fett).

[0054] In einer zweiten Stufe wird die Hautprobe mit der behandelten Seite nach unten auf eine neue Aluminiumfolie gelegt und das Fettgewebe mit einem Skalpell entfernt. Nach Übertragung der Haut mit der Dermis-seite auf eine weitere Aluminiumfolie werden nicht abgestreifte und abgestreifte Biopsien durchgeführt. Zur Berechnung der Gesamtmenge an penetriertem und nicht penetriertem Wirkstoff werden auch die Aluminiumfolien unter Verwendung von Gemischen aus Ethylacetat und Methanol (9 : 1) extrahiert.

[0055] Gesammelte Proben werden über Superclean® 3 ml LC-CN Patronen vorgereinigt, wobei die Cyclosporin enthaltenden Fraktionen einer HPLC unterzogen werden und die Menge an Cyclosporin durch UV-Detektion ermittelt wird. Die Detektionsgrenze in etwa 30 bis 60 mg Punktionsbiopsien macht etwa 50 ng pro Biopsie

aus. Die Regressionsfunktionen innerhalb des erforderlichen Bereichs laufen linear (0,1 bis 30 µg pro Probe).

[0056] Es werden die folgenden Zusammensetzungen geprüft:

Zusammensetzung I (Kontrolle)

5 Gewichtsprozent	Ciclosporin
95 Gewichtsprozent	Isopropanol

Zusammensetzung II

10 Gewichtsprozent	Ciclosporin
72 Gewichtsprozent	Isopropanol
18 Gewichtsprozent	Oleinsäure

Zusammensetzung III

10 Gewichtsprozent	Ciclosporin
70 Gewichtsprozent	Miglyol
20 Gewichtsprozent	Oleylalkohol

Zusammensetzung IV

5 Gewichtsprozent	Ciclosporin
74 Gewichtsprozent	Miglyol
21 Gewichtsprozent	Oleylalkohol

[0057] Hierbei werden die folgenden Ergebnisse erhalten:

Konzentration an Ciclosporin

Zusammen- setzung	ng/ml im Blut bei 24h	Haut mg/g			Fett
		abgestreift	%*	nicht abge- streift	
I	N	0,065 ($\pm 0,045$)	1,5	4,47 ($\pm 0,71$)	N
II	0,041 ($\pm 0,013$)	0,27 ($\pm 0,063$)	9,7	2,78 ($\pm 0,792$)	N
III	0,067 ($\pm 0,009$)	0,178 ($\pm 0,031$)	46,0	0,39 ($\pm 0,092$)	N
IV	0,041 ($\pm 0,003$)	0,123 ($\pm 0,029$)	63,0	0,196 ($\pm 0,0032$)	0,007 ($\pm 0,009$)

* = % an Ciclosporin in der abgestreiften Haut ohne Fett

N = Nicht bestimmt

[0058] Die Ergebnisse zeigen die erhöhte Penetration von eine Komponente (ii) enthaltenden Zusammenset-

zungen, insbesondere bei Verwendung von Oleylalkohol als Komponente (ii).

Beispiel 11

Klinischer Versuch

[0059] Dieser Versuch wird anhand einer Gruppe von Freiwilligen (beiderlei Geschlechts – männlich und weiblich – mit einem mittleren Körpergewicht) durchgeführt, die an Psoriasis leiden. Bei den ausgewählten Versuchspersonen handelt es sich vorwiegend um Patienten mit langzeitiger Psoriasis, die auf eine herkömmliche psoriatische Therapie nicht ansprechen.

[0060] Jede Versuchsperson erhält eine erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung, beispielsweise eine Zusammensetzung nach Beispiel 3, 4 oder 5. Die Zusammensetzungen werden topisch auf eine von Psoriasis befallene Stelle in einer Menge von etwa 0,005 bis etwa 0,05 g/cm² angewandt. Je nach Ausmaß der Schädigung erfolgt die Anwendung einmal, zweimal oder dreimal täglich. Die Behandlung wird bei jedem Patienten über eine Gesamtdauer von wenigstens zwei Wochen fortgeführt. Vor und während der topischen Behandlung mit Ciclosporin wird jede andere Behandlung von Psoriasis abgestellt.

[0061] Jeder Patient wird einer vollständigen dermatologischen Prüfung unterzogen, bevor mit der Behandlung durch Ciclosporin begonnen wird, um hierdurch Ausmaß, Lage und Stärke der psoriatischen Schädigungen zu bestimmen. Jeder Patient wird auch einer Befragung unterzogen, um so seine subjektive Erfahrung mit dieser Krankheit zu bestimmen. Die Prüfung wird in wöchentlichen Zeitabständen wiederholt und am Ende der Behandlung erneut vorgenommen, wobei alle Zustandsveränderungen aufgezeichnet werden. Am Ende der Behandlung wird jeder Patient wiederum befragt, um hierdurch seine subjektive Erfahrung mit der Krankheit zu bestimmen. Alle Veränderungen im Zustand der Patienten, insbesondere bezüglich des Ausmaßes und der Intensität der Schädigungen (Erytheme, Infiltration, Desquamation) und auch hinsichtlich irgendwelcher Nebeneffekte, werden aufgezeichnet. Die durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung erhaltenen Ergebnisse werden mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe verglichen, die lediglich mit einer Placebozusammensetzung ohne Ciclosporin behandelt worden ist. Diese Ergebnisse zeigen eine ausgeprägte Reduktion der Psoriasis und insbesondere eine Verbesserung der epidermalen Schädigungen bei den mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelten Patienten im Vergleich zu den lediglich mit Placebo behandelten Kontrollgruppen. Ferner ergibt sich hierbei, daß die geprüften erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch gut vertragen werden.

[0062] Die Wirksamkeit der erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzungen kann auch durch Versuche an Patienten belegt werden, die an atopischer Dermatitis leiden oder einer Behandlung infolge Alopezie bedürfen, wozu beispielsweise irgendwelche Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 5 verwendet werden.

[0063] Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch unter Anwendung der in den Beispielen 6 und 7 beschriebenen Zusammensetzungen erzielen.

[0064] Die Menge der anzuwendenden erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzung und das Ausmaß der jeweiligen Behandlung, das für eine wirksame Therapie erforderlich ist, schwanken natürlich in Abhängigkeit von beispielsweise dem zu behandelnden Zustand, dem Ausmaß und der Stärke des Krankheitsbildes, dem gewünschten Effekt und der Konzentration der in der jeweiligen Zusammensetzung vorhandenen Komponenten, und natürlich insbesondere der Komponente (i). Beispielsweise bei der Behandlung von Dermatitis, Alopezie oder Psoriasis lassen sich im allgemeinen jedoch zufriedenstellende Ergebnisse durch Verabreichung von beispielsweise topisch angewandten Cremes, Gelen, Lotionen, Tinkturen und dergleichen erreichen, die etwa 1 bis 10 % der Komponente (i) enthalten, wenn die Behandlung einmal, zweimal oder dreimal täglich in einer Menge von etwa 0,005 bis etwa 0,05 g/cm² vorgenommen wird. Eine weitere Reihe an Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind daher auch folgende Gegenstände.

(b) Eine Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung aus einer Komponente (i) und einer Komponente (ii) der oben definierten Art, wobei die Komponente (ii) in dieser Zusammensetzung in einer so hohen Konzentration vorhanden ist, dass eine dermale Penetration der Komponente (i) verbessert oder ermöglicht wird.

(c) Eine Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung aus einer Komponente (i) und einer Komponente (ii) der oben definierten Art, wobei die Konzentrationen und relativen Mengenanteile der Komponenten (i) und (ii) eine dermale Versorgung durch die Komponente (i) in einer immunsuppressiv wirksamen Menge oder in einer für die Stimulierung des Wachstums von Haar wirksamen Menge durch topische Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung ergeben.

- (d) Eine Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, beispielsweise Autoimmun-Krankheiten, der Haut wie von Psoriasis oder Dermatitis, wie sie oben im einzelnen näher angegeben sind, oder zur Stimulierung des Wachstums von Haar, beispielsweise zur Behandlung von Alopezie, wie dies oben im einzelnen näher angegeben ist, bei einem behandlungsbedürftigen Patienten, wobei die topische Anwendung, beispielsweise einer Anwendung auf die Haut, einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung der oben definierten Art, beispielsweise irgendeiner der oben unter (a) bis (d) angeführten Zusammensetzungen, besteht.
- (e) Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung der oben definierten Art, beispielsweise eine der oben unter (a) bis (c) definierten Zusammensetzung, zur Anwendung bei der oben unter (d) definierten Art.

Patentansprüche

1. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die
 - (i) ein Cyclosporin und
 - (ii) einen einfach oder mehrfach ungesättigten C₁₂-C₂₄-Fettalkoholund gegebenenfalls ein oder mehr Träger oder Verdünnungsmittel hierfür enthält, zur topischen Applikation bei der Behandlung von Hautkrankheiten, Förderung des Haarwachstums und Erhaltung von Hauttransplantaten.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (i) Ciclosporin ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (ii) ausgewählt ist aus der aus Vaccenylalkohol, Linolylalkohol, Linolenylalkohol, Elaidylalkohol und Erucylalkohol bestehenden Gruppe.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (ii) ausgewählt ist aus der aus cis-Vaccenylalkohol, Petroselinylalkohol und Nervonylalkohol bestehenden Gruppe.
5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (ii) Oleylalkohol ist.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis aus der Komponente (i) zu der Komponente (ii) von 1 : 0,05 bis 1 : 30 Gewichtsteilen (ppw) reicht.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (i) in einer Menge von 0,1 bis 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (i) in einer Menge von 1,0 bis 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist.
9. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Dermatitis oder Alopezie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen