(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 35 163 T2** 2007.05.31

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 028 727 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 35 163.0**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/03317**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 952 860.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/024036**
(86) PCT-Anmeldetag: **05.11.1998**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **20.05.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.08.2000**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **05.07.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.05.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/445*** (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
9723669 **07.11.1997** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Wyeth, Madison, N.J., US

(74) Vertreter:
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679 München

(72) Erfinder:
ORMEROD, David, Anthony, Aberdeen AB15 8SG, GB; WINFIELD, Arthur, Aberdeen AB15 6AB, GB

(54) Bezeichnung: **HAUTPENETRATIONSFÖRDERER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf eine wirksame Behandlung der Psoriasis und anderer dermatologischer Zustände unter Verwendung eines topisch angewandten immunsuppressiven Wirkstoffs. Die bevorzugte Zubereitung bewirkt, dass der Wirkstoff im Blut oder einem anderen Kreislaufsystem mit keinem signifikanten Spiegel auftritt.

[0002] Dermatologische Zustände können für den Patienten unbequem und peinlich sein, so dass nach einer wirksamen sicheren Behandlung verlangt wird. Einige dermatologische Zustände werden durch ein überaktives Immunsystem verursacht, Beispiele dafür sind Psoriasis, Alopezie, Lichen planus, Lupus erythematodes, Pyoderma gangraenosum, Vitiligo und Graft-versus-Host-Krankheit. Andere können bakteriellen oder pustulösen Hautinfektionen zugeschrieben werden.

[0003] Dermatologische Zustände, die durch ein überaktives Immunsystem verursacht werden, können durch Makrolid-Immunsuppressiva, zum Beispiel Sirolimus (Rapamycin), FK-506 (Tacrolimus) oder SDZ ASM 981 behandelt werden. Durch Bakterien verursachte Infektionen oder solche der tieferen Haut, wie die Akne vulgaris und Hidradenitis suppurativa, können durch Makrolid-Antibiotika, zum Beispiel Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin, behandelt werden. Die vorgenannten Wirkstoffe können mittels topischer Cremes und Lotionen appliziert oder oral eingenommen werden.

[0004] 2,4 % der Bevölkerung leiden unter Psoriasis und man nimmt allgemein an, dass die Pathogenese der Krankheit anfänglich durch Immunozyten gefördert wird. Diese Immunozyten und Keratinozyten werden durch die Produktion von Zytokinen, TGFa, IL-6 und IL-8 aus Lymphozyten gegenseitig stimuliert und aktiviert. Dies führt zu einer hyperproliferierenden Epidermis mit schnellem 36-Stundenzyklus des kurzlebigen, verstärkenden Kompartiments der Keratinozyten.

[0005] Andere Formen der Behandlung dermatologischer Zustände können topische Steroide einschließen, die jedoch unerwünschte Auswirkungen haben wie irreversible Atrophie und Purpura.

[0006] Bei der Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers besteht eine der Bemühungen darin, dass jedes Medikament so weit wie möglich nur auf den leidenden Körperteil einwirkt. Es ist wohlbekannt, dass die Mengen des zirkulierenden Arzneimittels so gering wie möglich gehalten werden sollten, um unerwünschte Mutationen zu vermeiden. Ein Problem, das bei der topischen Anwendung von Medikamenten auf der Haut beispielsweise auftritt, besteht darin, dass das Medikament dazu neigt, in die Haut einzudringen und sich im zirkulierenden Blutsystem nieder zu schlagen. Dies ist bei der Behandlung dermatologischer Zustände nicht beabsichtigt.

[0007] Das makrozyklische Lacton-Antibiotikum Rapamycin zum Beispiel wird, wie im Dokument EP-A-0533433 offen gelegt, bereits topisch angewandt, um Hautstörungen wie Psoriasis und Dermatitis zu behandeln. Jedoch wurde kein Versuch unternommen, die Menge des durch die Haut in das systemische System vordringenden Rapamycins zu reduzieren. Auch herrscht keine Diskussion darüber, dass der Spiegel des Rapamycins oder anderer Makrolid-Arzneistoffe im Kreislaufsystem gleichzeitig mit der Bereitstellung einer therapeutisch wirksamen Behandlung unterschiedlicher Hautstörungen reduziert werden sollte.

[0008] Wir fanden nun heraus, dass dies durch die Zugabe eines Penetrationsförderers zu solchen Arzneistoffen erreicht werden kann. Penetrationsverbesserer sind als Klasse von Mitteln bekannt, die die Arzneistoffbeförderung begünstigen, aber ihr Zweck besteht darin, den Arzneistoffffluss durch die Haut zu verstärken. Ein Penetrationsförderer hingegen hat die Fähigkeit, dem Arzneistoff das Eindringen in die Haut und insbesondere in das Stratum corneum zu ermöglichen, ohne auf signifikante Weise durch die Epidermis in das systemische System (z. B. in das Blut- oder Lymphsystem) einzudringen.

[0009] Es ist auch bekannt, dass oral eingenommene Immunsuppressiva und topisch applizierte Steroide verwendet werden können, um dermatologische Zustände wie Psoriasis oder Ekzem zu behandeln. Jedoch sind sie häufig unspezifisch in ihrer Wirkung, was zu unerwünschten Nebenwirkungen führt. Es ist also wünschenswert, eine Zubereitung für die topische Anwendung eines Immunsuppressivums zu entwickeln, das bevorzugt nur die erkrankten Stellen behandelt und signifikante systemische Exposition vermeidet, um auf diese Weise schädliche Nebenwirkungen zu reduzieren.

[0010] Sirolimus ist ein makrozyklisches Lacton-Antibiotikum, das durch den Organismus der Streptomyces hygroscopicus produziert wird; es ist für seine starken immunsuppressiven Wirkungen bekannt. Sirolimus wirkt

durch spezifische Bindung einer Familie von zytosolischen Immunophilinen, den so genannten FK Bindungsproteinen (FKBP). Der Sirolimus FKBP Komplex wirkt in mindestens dreifacher Hinsicht. Erstens durch Blockierung der Phosphorylierungsaktivierung der p70 s6 Kinase, eines Enzyms, das auf das ribosomale 40S Untereinheitenprotein s6 wirkt und dadurch die Effizienz der Translation reduziert. Zweitens durch Verhinderung der Aktivierung spezifischer Elongationsfaktoren, die für die Proteinsynthese erforderlich sind. Drittens durch die Hemmung der Enzymaktivität des Cyclin abhängigen E-Typ-Cyclin-CdK-Komplexes, der eine der engen Kontrollen des G1/S Übergangs in Zellteilung darstellt durch Hemmung der normalen Abnahme des p27 CdK-Inhibitors, die der IL-2 Stimulation folgen würde. Sirolimus hat vor anderen Immunsuppressiva bei der Behandlung der Psoriasis den Vorteil, dass es einen inhibitorischen Effekt auf die Keratinozytenproliferation ausübt. In vitro Versuche zeigten, dass dieser inhibitorische Effekt bei Konzentrationen im Bereich von 3 bis 10 µg/ml stattfindet. Ein breiterer Bereich kann angewandt werden von zum Beispiel 1 bis 20 µg/ml, aber der wirkungsvollste Bereich liegt zwischen 5 und 8 µg/ml.

[0011] Nach dem ersten Aspekt der Erfindung wird eine topische Zubereitung zur Behandlung eines dermatologischen Zustands vorgeschlagen, die ein Makrolid-Immunsuppressivum, das aus Sirolimus und dessen pharmakologisch aktiven Derivaten ausgewählt ist, und einen Penetrationsförderer, der aus einer Alkansäure und einer Alkensäure ausgewählt ist, umfasst, wobei der Penetrationsförderer und das Makrolid oder dessen pharmakologisch aktives Derivat in relativen Mengen vorhanden sind, so dass bei Applikation einer therapeutischen Menge auf der Haut ein minimaler systemischer Effekt erzielt wird.

[0012] Vorzugsweise ist das Makrolid-Immunsuppressivum Sirolimus.

[0013] Mit dem Begriff „minimaler systemischer Effekt" ist gemeint, dass die Menge des im Blutstrom erkennbaren, aktiven Hauptbestandteils vorzugsweise weniger als 0,3 ng/ml während 4 bis 24 Stunden nach der Verabreichung, bevorzugter unter 0,1 ng/ml während desselben Zeitraums beträgt.

[0014] Sirolimus ist ein wirksames Antibiotikum, das in der mikrobiologischen Konservierung der Zubereitung nützlich ist. Die mikrobiologischen Eigenschaften des Sirolimus sind auch hilfreich bei der Behandlung der Psoriasis auf der Kopfhaut und in den Körperfalten, der Dermatitis seborrhoica und des sekundär atopischen Ekzems.

[0015] Vorzugsweise ist die Alkan- oder Alkensäure aus der Kaprinsäure, Oktansäure und Oleinsäure ausgewählt.

[0016] Der Penetrationsförderer unterstützt das Eindringen des Makrolid-Immunsuppressivums durch das Stratum corneum, die Hauptbarriere gegen das Eindringen von Arzneimitteln. Das Stratum corneum ist ein Aggregat von gestapelten, flachen Gerüsten von Keratin enthaltenden Zellen mit dazwischen liegenden einlagigen Lipidstrukturen und Wasser. Die Beimengung des Penetrationsförderers zur Zubereitung führt zur teilweisen Unterbrechung der Barrierekomponenten, insbesondere der Lipidstrukturen. Ein Gradient des Arzneistoffs kann dann insbesondere durch das Stratum corneum hindurch befördert werden, wodurch die Ausbreitung des Makrolid-Immunsuppressivums durch das Stratum corneum in die lebende Epidermis hinein begünstigt wird. Die relativen Konzentrationen des Makrolids und des Penetrationsförderers sind so gewählt, dass nur eine Teilpenetration der Haut erfolgt. Die Makrolid-Immunsuppressiva erreichen die zu behandelnden Bereiche, aber eine signifikante Absorption der Arzneistoffe in das systemische Kreislaufsystem wird auf diese Weise vermieden und damit die Wahrscheinlichkeit irgendwelcher Nebenwirkungen reduziert.

[0017] Zweckmäßigerweise wird der Penetrationsförderer in Verbindung mit einem Lösungsmittelsystem verwendet. Vorzugsweise umfasst das Lösungsmittelsystem einen aromatischen Alkohol oder ein biologisch annehmbares Benzenderivat, mit einer Beimengung vom Monoglyzeriden und/oder einem Fettsäureester (z. B. Isopropylmyristat) oder ohne eine solche. Andere Lösungsmittel, die verwendet werden können, umfassen Benzaldehyd, Benzylbenzoat und Aceton. Die Kombination von Lösungsmittel und Penetrationsförderer optimiert ferner die Passage des Makrolid-Immunsuppressivums durch das Stratum corneum.

[0018] Vorzugsweise umfasst die Zubereitung bis zu 10 Gew.-% des Makrolid-Immunsuppressivums oder dessen Derivats; der Penetrationsförderer macht 0,1 bis 60 Gew.-% aus.

[0019] Vorzugsweise wird der dermatologische Zustand unter Psoriasis, Alopezie, Ekzemdermatitis, Lichen planus, Lupus erythematodes, Pyoderma gangraenosum, Vitiligo, Graft-versus-Host-Krankheit, pustulösen Hautinfektionen, bakteriellen Hautinfektionen oder Akne vulgaris ausgewählt.

[0020] Vorzugsweise ist der dermatologische Zustand eine Ekzemdermatitis, und die Konzentration des Makrolid-Immunsuppressivums oder dessen Derivats beträgt 0,05 bis 2 Gew.-%.

[0021] Der hier verwendete Begriff „Gew.-%" bezieht sich auf „Gew.-% der Endzubereitung".

[0022] Vorzugsweise umfasst der Penetrationsförderer Kaprinsäure und das Lösungsmittelsystem Benzylalkohol.

[0023] Vorzugsweise beträgt die Konzentration des Lösungsmittelsystems 5 bis 90 Gew.-%.

[0024] Vorzugsweise umfasst die Zubereitung ein Verdickungsmittel. Soll die Zubereitung topisch angewandt werden, sollte sie von geeigneter Konsistenz sein. Deshalb können Verdickungsmittel wie Ketostearylalkohol oder weißes Weichparaffin mit einem kommerziell erhältlichen, medizinischen Grad zugefügt werden. Vorzugsweise ist das Verdickungsmittel aus weißem Weichparaffin, Ketostearylalkohol, gelbem Weichparaffin, Cetylalkohol, Sterylalkohol, bivalenten Karbonsäureseifen und Karnaubawachs ausgewählt. Diese können die Penetration des Immunsuppressivums reduzieren, sind aber für eine effektive Applikation erforderlich. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind besonders geeignet zur Behandlung von Erkrankungen der Kopfhaut.

[0025] Zusätzlich zu den oben genannten flüssigen und festen Trägern können die Zubereitungen außerdem eines der folgenden Mittel umfassen: Geschmackstoffe, Schmiermittel, Lösungsvermittler, Suspendier-, Füll- und Gleitmittel.

[0026] Die Zubereitung kann auch in irgendeinem pharmazeutisch annehmbaren flüssigen Träger oder Vehikel wie Wasser oder einem pharmazeutisch annehmbaren Öl oder Fett gelöst oder suspendiert sein. Ein solcher flüssiger Träger oder ein solches flüssiges Vehikel kann andere pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe wie Lösungsvermittler, Emulgierer, Puffer, Konservierungsstoffe, Suspendiermittel, Verdickungsmittel, Farbstoffe, Viskositätsregulatoren, Stabilisatoren oder Osmoseregulatoren umfassen.

[0027] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird für die Herstellung der topischen Zubereitung die Verwendung eines Makrolid-Immunsuppressivums vorgeschlagen, das aus Sirolimus und dessen pharmakologisch aktiven Derivaten ausgewählt ist.

[0028] Vorzugsweise ist das Makrolid-Immunsuppressivum in einer Menge von bis zu 10 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden.

[0029] Die Erfindung soll nun unter Bezugnahme auf die folgenden, die Beschreibung begleitenden Beispiele, Tabellen und Abbildungen nur als Beispiel beschrieben werden.

[0030] Abb. 1 ist eine graphische Darstellung der Wirkung auf den Fluss (μg/h/cm^2) des Sirolimus (y) durch das Stratum corneum durch Veränderung des Verhältnisses von Kaprinsäure und Benzylalkohol, wobei x der Prozentsatz der Kaprinsäure im Benzylalkohol ist.

[0031] Abb. 2 ist eine graphische Darstellung der Wirkung auf den Fluss (μg/h/cm^2) des Sirolimus (y) durch das Stratum corneum durch Veränderung des Verhältnisses von Oktansäure und Benzylalkohol, wobei x der Prozentsatz der Oktansäure im Benzylalkohol ist.

[0032] Abb. 3 ist eine graphische Darstellung der Wirkung auf den Fluss (μg/h/cm^2) des Sirolimus (y) durch das Stratum corneum durch Veränderung des Verhältnisses von Oleinsäure und Benzylalkohol, wobei x der Prozentsatz der Oleinsäure im Benzylalkohol ist.

[0033] Abb. 4 ist eine graphische Darstellung der Wirkung auf den Fluss (μg/h/cm^2) des Sirolimus (y) durch das Stratum corneum durch Veränderung der Sirolimuskonzentration (mg/ml) (x), während das Verhältnis der Kaprinsäure zur Benzylsäure konstant gehalten wird.

[0034] Abb. 5 ist eine graphische Darstellung der Resultate des klinischen Scoring (y), die nach Applikation der Sirolimuszubereitung () und der Kontrolle (⋮⋮⋮) in Beispiel 3 bestimmt wurden.

[0035] Abb. 6 ist eine graphische Darstellung des Unterschieds des klinischen Scoring nach Applikation der Sirolimuszubereitung in Beispiel 3, wobei y die Anzahl von Probanden in jeder Gruppe darstellt. Ein positiver Wert (x) zeigt die Verbesserung durch die Anwendung der aktiven Zubereitung.

[0036] Die Abb. 1 bis Abb. 4 wurden durch in vitro Experimentierung erhalten. Die Resultate wurden verwendet, um die Sirolimuskonzentration und das Verhältnis von Penetrationsförderer und Lösungsmittel, die bei in vivo Versuchen verwendet wurden, zu optimieren.

Beispiel 1

[0037] Eine Zubereitung wurde hergestellt aus 8 % Sirolimus und 92 % eines Vehikels aus Kaprinsäure (50 %) mit Benzylalkohol (50 %). Diese wurde in einem einzigen Applikationsversuch an vier hautgesunden Probanden getestet. 4, 7 und 24 Stunden nach der Applikation wurden venöse Blutproben entnommen und es wurden keine signifikanten Sirolimusspiegel unter Anwendung der MSGCMS entdeckt, die niedrige Sirolimusspiegel bis zu 0,1 ng/ml noch erfassen kann.

[0038] Parallel dazu wurden Hautbiopsien der Probanden nach 7 Stunden entnommen, die Biopsieproben wurden auf eine Glasscheibe geklebt und seriell horizontal in 4 Schichten von jeweils 0,7 mm Dicke geschnitten und mit Acetonitril extrahiert. Die Resultate sind in Tabelle 1 dargestellt.

[0039] Tabelle 1 zeigt die Gewebekonzentrationen von Sirolimus 7 Stunden nach der Applikation des Trägers Kaprinsäure:Benzylalkohol (50:50), der Sirolimus zu 8 enthielt. Die horizontalen Hautschnitte waren ein jeder 0,7 mm dick. Demgemäß entsprach zum Beispiel der mit 2 bezeichnete Hautschnitt die 0,7 bis 1,4 mm von der Hautoberfläche entfernt liegende horizontale Hautschicht.

Hautschnitt 1 = Oberfläche	Sirolimuskonzentration µg/mg			
	A	B	C	D
1	0,059	0,288	0,301	0,216
2	Nicht getestet	0,108	0,144	0,126
3	0,255	0,173	0,339	0,256
4	0,239	0,214	0,370	0,241

Beispiel 2

[0040] Eine Zubereitung von Sirolimus (2,2 %) in einem Vehikel, das Isopropylmyristat zu 40 %, Benzylalkohol zu 10 % und Kaprinsäure zu 50 % enthielt, wurde in einem einzigen Applikationsversuchs an drei hautgesunden Probanden getestet. 4, 7 und 24 Stunden nach der Applikation wurden venöse Blutproben entnommen und es wurden unter Anwendung von MSGCMS keine signifikanten Sirolimusspiegel entdeckt.

[0041] Nach 7 Stunden wurden Biopsieproben von zwei der Probanden entnommen. Diese wurden parallel zur Oberfläche halbiert, um eine obere und untere Hälfte zu erhalten, die in etwa der Epidermis und Dermis entsprachen. Die Haut wurde mit Acetonitril homogenisiert und die Sirolimuskonzentration durch HPLC bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle 2 festgehalten.

[0042] Tabelle 2 zeigt die Gewebekonzentrationen des Sirolimus 7 Stunden nach der Applikation des Trägers Kaprinsäure: Isopropylmyristat: Benzylalkohol (50:40:10), der Sirolimus zu 2,2 % enthielt.

Ebene des Hautsegments	Sirolimuskonzentration µg/mg	
	Proband A	Proband B
Oben (1)	0	1,5
Unten (2)	0,333	0,5

Beispiel 3

[0043] Ein Doppelblind-Links-Rechts-Vergleich der Wirkung von angewandtem topischem Sirolimus in Zubereitungen, wie sie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben sind, wurde an 24 Patienten, die an chronischer

Plaque-Psoriasis (Erkrankung seit über drei Monaten) litten, durchgeführt (22 der 24 Patienten wurden schließlich analysiert). Eine einzelne Target-Plaque wurde in den ersten 6 Wochen mit einer niedrig dosierten Zubereitung des Beispiels 2 behandelt. Danach wurde die aktive Behandlung auf die höher dosierte Zubereitung des Beispiels 1 während 6 Wochen erhöht, außer, wenn eine eindeutige Besserung auf einer Seite bereits eingetreten ist.

[0044] Die Studie involvierte Erwachsene mit stabiler, klar abgegrenzter, chronischer Plaque-Psoriasis und zwei gut zusammenpassende, kontrolaterale, vergleichbare Plaques von etwa 50 cm^2 Oberfläche auf den gegenüberliegenden Körperseiten. Die Probanden waren alle über 18 Jahre alt, in der Lage, die Cremes anzuwenden, und wiesen keine anderen signifikanten medizinischen Probleme auf. Die Transaminasen lagen nur zweimal über den Normalwerten und die Probanden wurden so ausgewählt, dass solche vermieden wurden, die möglicherweise während der Versuchszeit von 6 bis 12 Wochen einen Urlaub in der Sonne machten.

[0045] Bevor der Versuch gestartet wurde, fand eine zweiwöchige Reinigungsperiode statt, während welcher nur harmlose Linderungsmittel auf die Targetläsionen appliziert wurden.

[0046] Die Behandlung erfolgte im randomisierten und Doppelblindmodus. Die Hände wurden zwischen den beiden täglichen Applikationen der Testzubereitungen gründlich gewaschen. Die aktive Zubereitung wurde konsequent auf einer Plaque angewandt, während eine Kontrollzubereitung, die nur aus der Trägergrundlage bestand, durchweg auf die Plaque auf die gegenüberliegende Seite aufgetragen wurde. Es wurden möglichst die Arme oder Ellenbogen als Targetbereiche ausgewählt, da eine gegenseitige Kontamination an diesen Stellen weniger wahrscheinlich ist.

[0047] Die Bewertungen erfolgten in der Woche 0, 2, 4 und 6 bei der Niedrigdosisbehandlung und in der Woche 8, 10 und 12 bei der höher dosierten Zubereitung, vorausgesetzt, dass keine Zeichen oder kein Laborbeweis für eine Toxizität vorlagen. Klinisches Scoring erfolgte bei jeder Behandlung und die Bereiche wurden zu Beginn und am Ende der Behandlung gekennzeichnet. Von den mit dem aktiven Präparat und von mit dem Kontrollpräparat behandelten Bereichen wurden am Ende der Behandlung oder bei einem Ausscheiden Biopsien entnommen. Solche Biopsien wurden nicht entnommen, wenn eine Nebenwirkung wie eine Reaktion auf die Applikation auftrat, da dies die zu bewertenden Messungen beeinflussen würde.

[0048] Die Läsionen wurden auch in vierzehntägigen Intervallen durch subjektives Scoring mit Hilfe einer Skala von 0 bis 8 hinsichtlich Erythema, Verdickung und Abschuppen beurteilt. Objektive Messungen der Verbesserung wurden an beiden Läsionen am Ende einer jeden Behandlungsperiode durchgeführt (Niedrig- und Hochdosiszubereitungen). Diese umfassten die Messung durch pulsierte A Scan Ultraschalldiagnostik der Läsionsdicke und die Messung der Erythema durch ein Erythem-Reflektometer. Bei beiden Messungen wurden Durchschnittswerte an 5 Bereichen in jeder psoriasischen Läsion ermittelt und sie wurden an Hand einer früheren Studie, die mit Betamethason als Referenzmittel durchgeführt wurde, validiert.

[0049] Bei jedem Besuch erhoben wir den vollen Blutbefund, die Biochemie einschließlich Harnstoff, Elektrolyte, Leberenzyme, Bilirubin, Kalzium, Magnesium, Harnsäure, Glukose, Amylase, Muskelenzyme, Lipide und Cholesterin. Die Sirolimusspiegel wurden alle 2 Wochen während der Therapie bestimmt. Die Proben der Sirolimusspiegel wurden bei minus 80°C aufbewahrt und zu einem zentralen Referenzlabor gesandt zur Analyse durch LC/MS/MS durch die Wyeth Ayerst Research.

[0050] Von den Biopsien wurde die epidermale Dicke gemessen und die Immunoperoxidase-Immunohistochemie durchgeführt unter Verwendung der folgenden Antikörper, um die Zellen im Blindmodus zu zählen:
So wurde der Antikörper Ki-67 verwendet, um ein Maß für die Hyperproliferation in der Epidermis zu liefern, und CD4 Helferlymphozyten wurden verwendet, um ein Maß für die autoimmune Aktivität, die die Psoriasis fördert, zu liefern.

[0051] Das Zellenzählen in den Geweben wurde automatisiert durch rechnerunterstützte Bildgebungsanalyse (Seescan). Die Daten wurden analysiert mit Hilfe des T-Tests für gepaarte Daten und des Wilcoxon-Tests.

[0052] Der Vergleich der Endscores von Wirkstoff gegen Placebo erreichte Signifikanz bei 0,032 durch den T-Test oder 0,0457 durch den Wilcoxon-Test, siehe Tabelle 3 und die **Abb. 5** und **Abb. 6**. Die Erythemamessungen und Ultraschallaufzeichnungen waren nicht signifikant unterschiedlich. Drei von zweiundzwanzig Patienten entwickelten eine Kontaktempfindlichkeit gegenüber den topischen Zubereitungen, ein Patient gegen Benzylalkohol, ein Patient gegen Sirolimus und ein Patient gegen beide Bestandteile.

[0053] Die Antikörpertests mit Ki-67 zeigten eine signifikante Reduzierung der proliferierenden Zellen von durchschnittlich 83/mm^3 nach der Kontrollbehandlung bis zu 55/mm^3 nach der Sirolimusbehandlung (Rapamycin), um eine Signifikanz von P-0,027 (T-Test) zu ergeben. Bei der Verwendung der CD4 Zellen betrugen die Werte nach der Kontrollbehandlung 61/mm^3 gegenüber 32,7/mm^3 der Durchschnittswerte nach Rapamycinbehandlung, um eine Signifikanz von P-0,0026 (T-Test) zu ergeben. Der T-Test war nicht gepaart auf Grund fehlender Proben.

[0054] Tabelle 3 zeigt die klinische Antwort auf topisch angewandtes Sirolimus. Das klinische Scoring wird an Hand einer Skala von 0 bis 24 gemessen, wobei höhere Werte ein besseres Resultat anzeigen und die Ultraschalldicke in mm und Erythemamessung in willkürlichen Einheiten angegeben sind.

	Sirolimus		Kontrolle		Signifikanz
	Durchschnitt	S.D.	Durchschnitt	S.D.	
Klinischer Score	11,2	5,8	9,1	4,8	P=0.032
Ultraschall-dicke	2,99	0,6	2,96	0,72	NS
Erythema-messung	34,5	7,9	33,1	7,7	NS

[0055] Diese Resultate beweisen, dass Sirolimus aus einer der oben beschriebenen Zubereitungen eine Penetration vollzieht. Man nimmt an, dass durch die Kopfhaut eine erhöhte Adsorption erfolgt und somit Psoriasis der Kopfhaut auf effektive Weise behandelt werden kann.

Patentansprüche

1. Topische Zubereitung, für die Behandlung eines dermatologischen Zustands, umfassend
ein Makrolid-Immunsuppressivum, das aus Sirolimus ausgewählt ist, und pharmakologische wirksame Derivate davon;
einen Penetrationsförderer, der aus einer Alkansäure und einer Alkensäure ausgewählt ist;
wobei der Penetrationsförderer und das Makrolid oder dessen pharmakologisch wirksames Derivat in relativen Mengen vorhanden sind, so dass bei Applikation einer therapeutischen Menge auf der Haut ein minimaler systemischer Effekt erzielt wird.

2. Formulierung nach Anspruch 1, die bis zu 10 Gew.-% des Makrolid-Immunsuppressivum oder dessen Derivats umfasst, wobei der Penetrationsförderer in einem Anteil von 0,1 bis 60 Gew.-% vorhanden ist.

3. Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Alkansäure oder Alkensäure aus der Kaprinsäure, Oktansäure und Oleinsäure ausgewählt ist.

4. Formulierung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, wobei der dermatologische Zustand aus Psoriasis, Alopezie, Ekzemdermatitis, Lichen planus, Lupus erythematodes, gangränöser Pyodermia, Vitiligo, Graft-versus-Host-Krankheit, pustulösen Hautinfektionen, bakteriellen Hautinfektionen oder Akne vulgaris ausgewählt ist.

5. Formulierung nach Anspruch 4, wobei der dermatologische Zustand eine Ekzemdermatitis ist und die Konzentration des Makrolid-Immunsuppressivum oder dessen Derivats 0,05 bis 2 Gew.-% beträgt.

6. Formulierung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Penetrationsförderer in Verbindung mit einem Lösungsmittelsystem verwendet wird.

7. Formulierung nach Anspruch 6, wobei das Lösungsmittelsystem einen aromatischen Alkohol oder ein biologisch annehmbares Benzenderivat mit oder ohne Beimischung von Monoglyzeriden und/oder eines Fettsäureesters umfasst.

8. Formulierung nach Anspruch 6 oder 7, wobei der Penetrationsförderer Kaprinsäure und das Lösungsmittelsystem Benzylalkohol umfasst.

9. Formulierung nach irgendeinem der Ansprüche 6 bis 8, wobei die Konzentration des Lösungsmittelsystems 5 bis 90 Gew.-% beträgt.

10. Formulierung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, die weiter ein Verdickungsmittel umfasst.

11. Formulierung nach Anspruch 10, wobei das Verdickungsmittel aus weißem Weichparaffin, Ketostearylalkohol, gelbem Weichparaffin, Cetylalkohol, Stearylalkohol, bivalenten Karbonsäureseifen und Karnaubawachs ausgewählt ist.

12. Formulierung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Makrolid-Immunsuppressivum Sirolimus ist.

13. Verwendung eines Makrolid-Immunsuppressivum, das aus Sirolimus und dessen pharmakologisch aktiven Derivaten in der Zubereitung einer topischen Formulierung wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 geltend gemacht ausgewählt ist.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei das Makrolid-Immunsuppressivum in einer Menge von bis zu 10 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figure 1

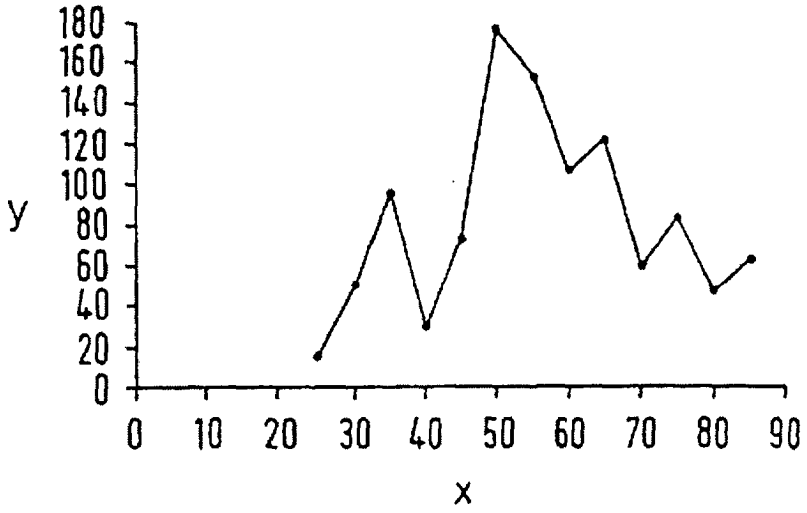

Figure 2

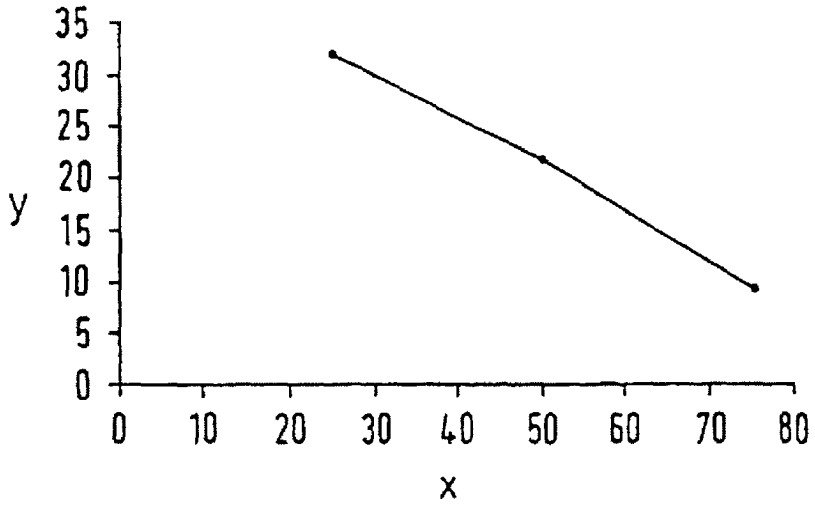

Figure 3

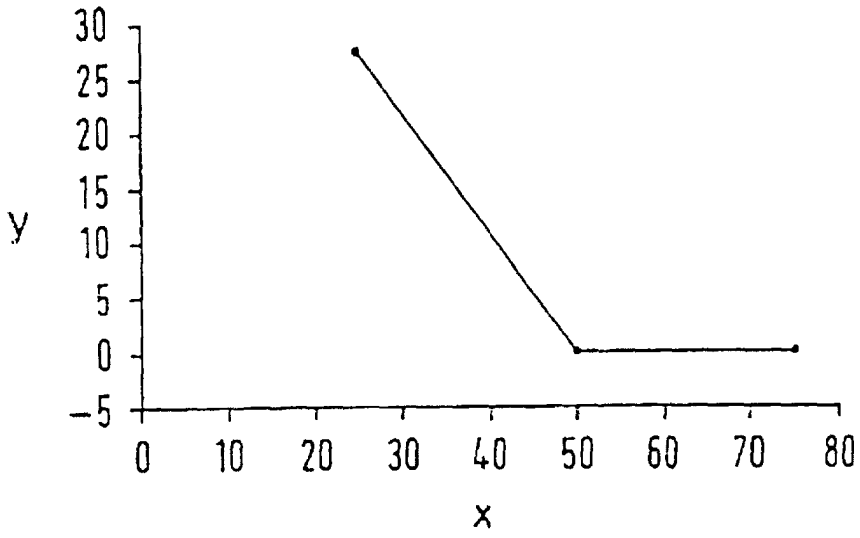

Figure 4

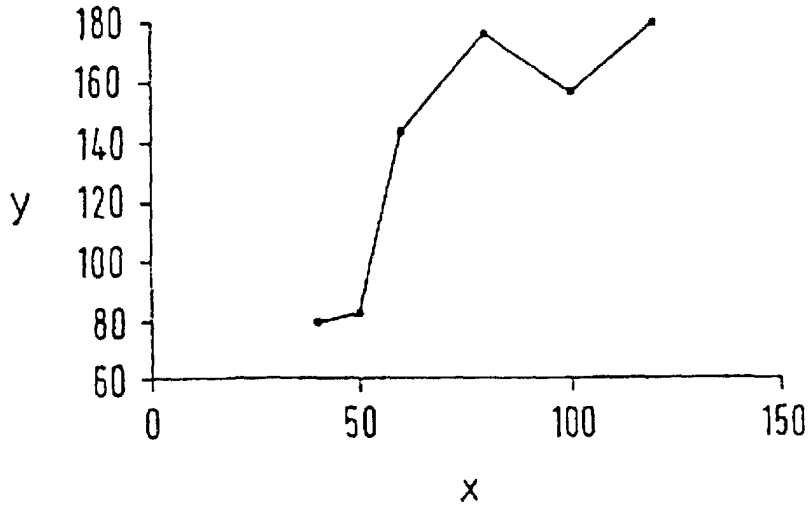

Figure 5

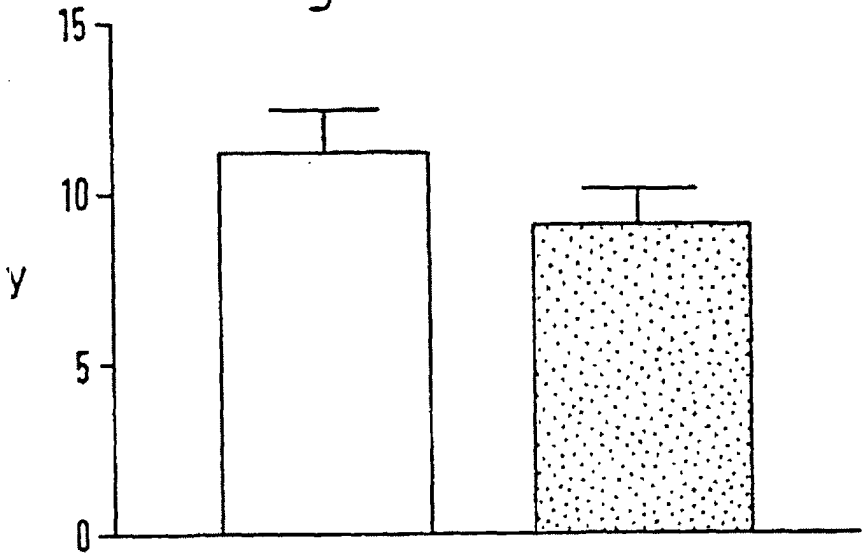

Figure 6

