

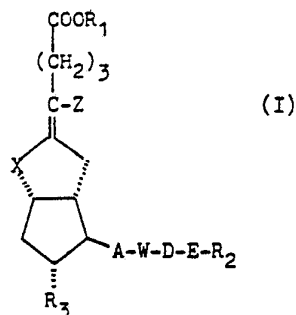


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 31/557, 31/34	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 01867 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. März 1988 (24.03.88)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE87/00401 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. September 1987 (01.09.87) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 36 31 169.3 (32) Prioritätsdatum: 11. September 1986 (11.09.86) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstraße 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : EKERDT, Roland [DE/DE]; Bondickstraße 81, D-1000 Berlin 28 (DE). RAPTIS, Georg [GR/DE]; Miquelstraße 77, D-1000 Berlin 33 (DE). PAULS, Alfred [DE/DE]; Gervinius- straße 22, D-1000 Berlin 12 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (eu- ropäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelas- senen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Än- derungen eintreffen.</i>

(54) Title: TOPICAL AGENT CONTAINING PROSTACYCLINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: PROSTACYCLINDERIVATE ENTHALTENDE MITTEL FÜR DIE TOPISCHE ANWENDUNG



(57) Abstract

A dermal application form is disclosed for prostacycline derivatives having the formula (I), in which R₁ is hydrogen or alkyl having 1-10 C atoms, A is a -CH₂-CH₂-, trans-CH=CH- or -C=C- group, W is a free hydroxymethyl group or a hydroxymethyl group functionally transformed at the hydroxy group, the OH group being in the α or β position, X is a CH₂ group or an oxygen atom, Z is hydrogen or a cyano group, D is a straight chain or branched saturated alkylene group having 1-5 C atoms, E is a -C=C- bond or a direct bond, R₂ is a straight or branched chain, saturated alkyl group having 1-7 C atoms, R₃ is a free or functionally transformed hydroxy group, and, if R₁ represents a hydrogen atom, its salts with physiologically compatible bases. This application form is used to treat ulcerations caused by embolism-linked diseases, and other skin diseases.

(57) Zusammenfassung

Eine dermale Applikationsform von Prostacyclinderivaten der Formel (I), worin R₁ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-10 C-Atomen, A eine -CH₂-CH₂-, trans-CH=CH- oder -C=C-Gruppe, W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylgruppe, wobei die OH-Gruppe α- oder β-ständig ist, X eine CH₂-Gruppe oder ein Sauerstoffatom, Z Wasserstoff oder eine Cyano-Gruppe, D eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylengruppe mit 1-5 C-Atomen, E eine -C=C-Bindung oder eine direkte Bindung, R₂ eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte Alkylgruppe mit 1-7 C-Atomen, R₃ eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, und falls R₁ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten, enthält, zur Behandlung von Ulcerationen, hervorgerufen durch arterielle Verschlusskrankheiten, und anderer Hauterkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich	FR Frankreich	MR Mauritien
AU Australien	GA Gabun	MW Malawi
BB Barbados	GB Vereinigtes Königreich	NL Niederlande
BE Belgien	HU Ungarn	NO Norwegen
BG Bulgarien	IT Italien	RO Rumänien
BJ Benin	JP Japan	SD Sudan
BR Brasilien	KP Demokratische Volksrepublik Korea	SE Schweden
CF Zentrale Afrikanische Republik	KR Republik Korea	SN Senegal
CG Kongo	LI Liechtenstein	SU Soviet Union
CH Schweiz	LK Sri Lanka	TD Tschad
CM Kamerun	LU Luxemburg	TG Togo
DE Deutschland, Bundesrepublik	MC Monaco	US Vereinigte Staaten von Amerika
DK Dänemark	MG Madagaskar	
FI Finnland	ML Mali	

Prostacyclinderivate enthaltende Mittel für die topische AnwendungBeschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel für die topische Anwendung z. b. bei Ulcerationen durch arterielle Verschlusskrankheiten oder bei M. Raynaud, das als Wirkstoff Prostacyclinderivate enthält.

Ulcerationen treten auf, wenn der Blutfluß in den befallenen Körperregionen durch mechanische oder krankhafte Veränderungen der Blutgefäße verringert oder ganz unterbunden ist. So sind bei Veränderungen der Arterien, wie sie bei M. Raynaud und obliterierender Artherosklerose beschrieben sind, Ulcerationen der Extremitäten häufig. Von den bekannten medikamentösen Behandlungen für M. Raynaud und obliterierende Artherosklerose haben die mit Prostaglandinen, in den letzten Jahren sehr großes Interesse hervorgerufen. So sind PGE₁ und Prostacyclin (PGI₂) erfolgreich bei diesen Indikationen eingesetzt worden, allerdings - bedingt durch die geringe Stabilität dieser natürlichen Prostaglandine - stets als Dauerinfusion (R.J. Gryglewski et al., The Lancet, 1111 (1979)).

Es wird berichtet, daß unter diesen Bedingungen Ulcerationen vollständig abheilen. Da vasodilatierende Pharmaka mit den unterschiedlichsten Wirkprinzipien speziell bei Artherosklerose unwirksam waren, ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß die positive Beeinflussung der Ulcerationen nur auf die vasodilatierende Wirkung der eingesetzten Prostaglandine zurückzuführen ist.

Prostacyclin hat neben seiner relaxierenden Wirkung auf die Gefäßmuskulatur unter anderem eine Blutplättchenaggregation-hemmende Wirkung, beschleunigt die Desaggregation von Thromben und verbessert die Fließeigenschaften des Blutes über die Verformbarkeit von Erythrozyten, aber auf eine direkte Korrelation zwischen Wirkung von PGI₂ und Abheilen

- 2 -

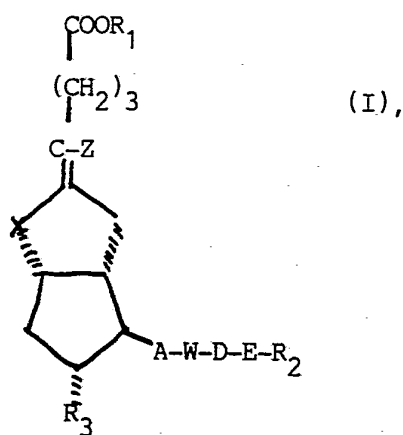
von Ulcerationen wurde bisher nicht hingewiesen.

J-E. Birnbaum et al. (Prostaglandins, 23, 185 (1982)) empfehlen die topische Anwendung von 16-Vinylprostaglandinen zur Blutdrucksenkung, um die negativen Begleiterscheinungen einer oralen oder intravenösen Applikation wie z.B. Belastung des Gastrointestinaltraktes auszuschalten.

Häufig wird gegen eine topische Anwendung von Prostaglandin-Derivaten eingewendet, daß die topisch applizierte Substanz größere tiefer liegende Gefäße nicht erreichen kann und deshalb verfehlt sei. R.J. Gryglewski et al. (l.c.) berichten, daß nach i.v. Infusion von PGI_2 die in einem Angiogramm sichtbaren Läsionen in den Hauptarterien von Patienten mit A.obliterations unverändert waren, obwohl eine positive Beeinflussung des klinischen Bildes vorlag. Diese Beobachtung spricht nach Ansicht der Autoren für eine Einwirkung von PGI_2 auf kleinere Arterien, die zum Abheilen von Ulcerationen führt.

Es wurde nun gefunden, daß Prostacyclinderivate der allgemeinen Formel

I



worin

- R_1 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
- A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, trans-CH=CH- oder $-\text{C}\equiv\text{C-}$ Gruppe,
- W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig ist,
- X eine CH_2 -Gruppe oder ein Sauerstoffatom,
- Z Wasserstoff oder eine Cyano-Gruppe

- 3 -

- D eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylengruppe mit 1-5 C-Atomen,
- E eine $\text{-C}\equiv\text{C-}$ -Bindung oder eine direkte Bindung,
- R_2 eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte Alkylgruppe mit 1-7 C-Atomen,
- R_3 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, und falls R_1 die Bedeutung eines Wasserstoffsatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten, in Form eines topisch applizierten Mittels z.B. bei ~~Ulcerationen durch~~ arterielle Verschlusskrankheiten, bei M. Raynaud oder anderen Hauterkrankungen aber auch bei der Altershaut eingesetzt werden können.

Als Alkylgruppe R_1 sind gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-10 C-Atomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl. Die Alkylgruppen R_1 können gegebenenfalls substituiert sein durch Halogenatome, C_1 - C_2 -Alkoxygruppen, Phenyl oder $(C_1$ - $C_2)$ -Dialkylamine.

Als Substituenten seinen beispielsweise genannt Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Phenyl, Dimethylamin, Diäthylamin, Methoxy, Äthoxy. Als bevorzugte Alkylgruppen R_1 sind solche mit 1-4 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Dimethylaminipropyl, ~~Isobutyl~~, Butyl zu nennen.

Die Hydroxygruppen R_3 und in W können funktionell abgewandelt sein, beispielsweise durch Verätherung oder Veresterung, wobei die freien oder abgewandelten Hydroxygruppen in W ~~l~~-ständig sind, wobei freie Hydroxygruppen bevorzugt sind. Als Äther- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Ätherreste wie beispielsweise der Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl, ~~d~~-Äthoxyäthyl, Trimethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butylsilyl- und Tribenzyl-silylrest. Als Acylreste kommen beispielsweise in Frage: Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl.

Als Alkylgruppe R_2 kommen gerad- und verzweigt-kettige, gesättigte Alkylreste mit 1-7 C-Atomen in Frage. Beispielsweise genannt seien Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Isobutyl, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl.

Als Alkylgruppe D kommen geradkettige oder verzweigt-kettige, gesättigte mit bis zu 5 C-Atomen in Betracht. Beispielsweise genannt seien Methylen, Äthylen, 1.2-Propylen, Äthyläthylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, 1-Methyl-tetramethylen, 1-Methyl-trimethylen.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren ($R_1=H$) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird detailliert in EP 2234 und EP 11591 beschrieben.

In EP 11591 werden für die Carbacyclinderivate der Formel folgende pharmakologische Eigenschaften beschrieben:

Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Auflösung von Plättchenthromben, myocardiale Zytoprotektion; Senkung des systemischen Blutdruckes ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Herzerkrankungen, koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterien-erkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose, Therapie des Schocks, Inhibierung der Bronchokonstriktion, Inhibierung der Magensäuresekretion und Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut; antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonalen vaskulären Widerstandes und des pulmonalen Blutdruckes, Förderung der Nierendurchblutung, Anwendung an Stelle von Heparin oder als Adjuvans bei der Dialyse oder Hämo-filtration, Konservierung von Blutplasmakonserven, besonders von Blut-plättchenkonserven, Inhibierung von Geburtswehen, Behandlung von Schwangerschaftstoxikose, Erhöhung der zerebralen Durchblutung und Antiproliferation.

In EP 11591 werden parenterale Verabreichungsformen (injizierbare wässrige oder ölige Lösungen) genannt. Topische Verabreichungsformen waren dagegen ausgenommen. Es zeigt sich nun überraschend, daß man Ulcerationen in den befallenen Körperregionen oder M. Raynaud auch nach topischer Anwendung der oben genannten Prostacyclinderivate erfolgreich behandeln kann, ohne dabei den übrigen Organismus zu belasten, wie es bei der Behandlung mit Infusion, i.m.-bzw. i.v.-Injektion die Regel war.

Da die topische Anwendung von Prostacyclinderivaten der Formel I eine lokal begrenzte, in Stärke und Dauer steuerbare Hyperämie erzeugt, ist sie besonders geeignet, gezielt in ischämischen Hautarealen eingesetzt zu werden. Weiterhin kann die topische Anwendung von Prostacyclinderivaten der Formel I in der erkrankten Körperregion ein optimales Verhältnis zwischen lokal verfügbarer Konzentration und minimaler Belastung durch Nebenwirkungen im Gesamtorganismus ergeben.

Es wurde der Einfluß der Prostacyclinderivate der Formel I auf die Blutversorgung der Haut untersucht. Mit dieser Information können Aussagen über die Verfügbarkeit der untersuchten Verbindungen in der Haut gemacht werden.

Weiterhin wurden alle wichtigen systemischen und lokalen Nebenwirkungen für die topische Anwendung von Prostacyclinderivaten der Formel I, nämlich Beeinflussung des Blutdruckes und der Herzfrequenz sowie proinflammatorische Wirkung im entzündeten Gewebe, im Tierexperiment bestimmt und eingegrenzt.

Zur Behandlung der Altershaut wird z. B. Iloprost in niedriger Konzentration topisch appliziert, so daß jede Rötung vermieden wird, aber noch nachweislich minimale Temperaturerhöhungen der bestrichenen Hautpartien auftreten (als Nachweis einer verbesserten Durchblutung). Dazu bedient man sich temperatursensibler flüssiger Kristalle.

Die dermale Applikation von Prostacyclinderivaten der Formel I erweist sich bei der Therapie folgender Erkrankungen als vorteilhaft:

- Dupuytrensche Kontrakturen
- Alopecia areata
- androgenetische Alopezie
- progressive Sklerodermie

Granuloma anulare

Morbus Raynaud und sekundäres Raynaudsyndrom

Altershaut

Ulcus cruris (einschließlich Prophylaxe)

Dekubitalulcus (einschließlich Prophylaxe)

schwer heilende Wunden.

Aber auch bei Hauttransplantationen können die Prostacycline der Formel I erfolgreich dermal angewendet werden.

Die Erfindung betrifft damit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der Formel I und üblicher Hilfs- und Trägerstoffe. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen, z.B. zur Herstellung von Dermatika dienen. Diese Dermatika können in flüssiger, halbfester oder fester Form vorliegen.

Die Formulierung wird auf die erkrankte Hautstelle so aufgetragen, daß die Flächenkonzentration des Wirkstoffes zwischen 0,01 und 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ auf der Haut beträgt. Das so behandelte Hautareal wird besser durchblutet, was durch Rötung oder lokalen Temperaturanstieg registriert werden kann. Diese Wirkung ist in Stärke und Dauer von der Dosis abhängig. Eine systemische Wirkung auf die Blutgefäße und auf die Thrombozyten wird nicht beobachtet. Ebenso treten bis zu einer Dosierung von 500 μg pro Mensch keine Verträglichkeitsprobleme auf. Die behandelten Patienten können während der Behandlung ihrer gewohnten Tätigkeit nachgehen.

Die topische Anwendung von Prostacyclinderivaten der Formel I kann vorteilhaft auch bei bakteriellen, viralen oder mykotischen Infektionen in Hautarealen mit geringer Hautdurchblutung oder in gegenüber der Körpertemperatur kühleren Arealen eingesetzt werden.

Ein weiteres Anwendungsgebiet für topische Zubereitungen der Prostacycline der Formel I ist in der Behandlung und Prophylaxe von Zahnfleischschwund gegeben. Die erfindungsgemäße Applikation der Prostacycline der Formel I kann auch bei Störungen des Sexualverhaltens insbesondere bei sexueller Inappetenz und männlicher Impotentia coeundi oder eregendi eingesetzt werden. Außerdem kann die erfindungsgemäße Applikation der Prostacycline der Formel I zur Steigerung der Hautrötung oder Hauttemperatur z.B. im Gesichtsbereich, auch bei Akne eingesetzt werden.

BeispieleBeispiel 1

34,5 µg Iloprost in 0,6 ml Wasser gelöst wurden einem Probanden (85 kg Körpergewicht) auf 100 cm² seiner Rückenhaut aufgetragen. Das entspricht einer Flächenkonzentration von 0,35 µg/cm² an Iloprost.

Nach 15 Minuten wurde eine deutliche Rötung der behandelten Fläche festgestellt. Die lokale Temperatur der behandelten Fläche lag im Vergleich zu der Temperatur der benachbarten Haut um 2 °C höher. 72 Stunden nach der Applikation war die Rötung wieder abgeklungen.

Es wurden dabei keine lokalen unangenehmen Reizungen wie Ödeme, Juckreiz oder Brennen festgestellt. Bei der ständigen Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz und Thrombozytenaggregation (TA) vor Applikation und 0,25; 0,50; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 24; 36; 48 und 60 Stunden nach Applikation wurden keine Effekte beobachtet, die auf eine systemische Wirkung zurückzuführen wären. Das Allgemeinbefinden des Probanden war daher zu keinem Zeitpunkt beeinträchtigt.

Beispiel 2

Ein Proband (74 kg Körpergewicht) erhielt 10 µg Iloprost in 0,2 ml wässriger Lösung auf 30 cm² Hautfläche des Rückens verteilt. Die Hornschicht der behandelten Hautfläche war zuvor durch mehrmaliges Kleben und Abreißen eines Tesafilms entfernt worden. Analog Beispiel 1 wurden Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz und TA gemessen. Es wurde lediglich eine stärkere Rötung der gestrippten und behandelten sowie der benachbarten Haut registriert. Dieser Effekt dauerte ca. 3 Tage.

Beispiel 3

20 Patienten mit Morbus Raynaud wurden mit jeweils 50 µg Iloprost in 1 ml Wasser dermal durch Auftragen der Wirksubstanz auf die Hände der Patienten behandelt. Durch lokale Temperaturmessung der Finger und die Registrierung der Raynaud-Attacken konnte die Wirksamkeit von Iloprost-dermal bei der Indikation Morbus Raynaud nachgewiesen werden. Es wurden dabei keine systemischen Effekte festgestellt. Während der Behandlung trat keine Änderung im Allgemeinbefinden der Patienten auf.

Beispiel 4

Die topische Anwendung von Iloprost am Kaninchen erzeugt eine lokal begrenzte, in Stärke und Dauer steuerbare Förderung der Hautdurchblutung. Die niedrigste effektive Dosis von 70 ng/cm² auf intakte Haut erhöht die Hautdurchblutung um 300 % und hält länger als 4 h an.

Da man bei intracutaner Injektion die Durchblutung auf einer Hautfläche von ca. 1 cm² erhöht, ergibt der Vergleich mit der niedrigsten effektiven Dosis bei intracutaner Applikation (0.3 - 0.5 ng) ein 50-100faches empfindlicheres Ansprechen der Durchblutung bei Umgehung des Stratum corneums.

Durch Vergleich der Dosisbereiche von Hautdurchblutungssteigerung auf intakter Haut und Ödem-steigernder Wirkung auf entzündeter Haut erhält man den Dosisbereich (70-700 ng/cm²), bei dem die Hautdurchblutung noch gefördert wird, ohne daß eine proinflammatorische Wirkung in entzündetem Gewebe aufgelöst wird. Die Dissoziation von Hautdurchblutung und Ödem-steigernder Wirkung wird beim Vergleich der jeweils niedrigsten wirksamen Dosierung deutlich. Erst bei der hundertfachen (7000 ng/cm² für Histamin) bzw. 10fachen (700 ng/cm² für Crotonöl) durchblutungssteigernden Dosis wurde eine proinflammatorische Wirkung von Iloprost meßbar.

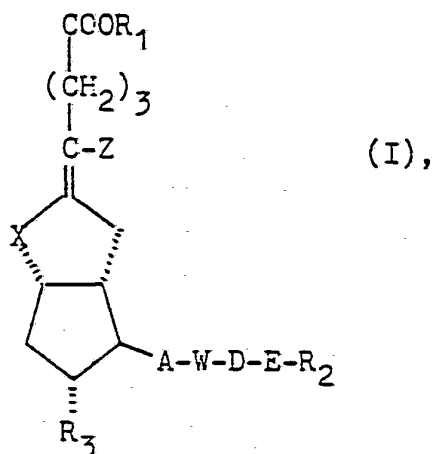
Die Resorption von Iloprost nach topischer Anwendung und die damit verquickte Beeinflussung von Blutdruck und Herzfrequenz hängt von der aufgetragenen Gesamtmenge und der Beschaffenheit der Haut ab. Selbst bei großflächiger Behandlung (ca. 5 % der Gesamtkörperoberfläche) mit Iloprost in einer für die Förderung der Hautdurchblutung relevanten Dosierung (72-720 ng/cm²) konnte keine Beeinflussung von Blutdruck und Herzfrequenz gemessen werden.

Diese Ergebnisse wurden sowohl für intakte als auch für geschädigte Haut erzielt. 7200 ng/cm² Iloprost bewirkte nur bei geschädigter Haut eine Senkung des Blutdruckes (50 % vom Ausgangswert). Systemische Nebenwirkungen sind für die angestrebten (70 ng/cm²) Dosierungen nicht zu erwarten.

Bei Beurteilung der gemessenen Plasmaspiegel muß man berücksichtigen, daß die Konzentration an Wirksubstanz wegen der Kreuzreaktion des Radioimmunassays mit Metaboliten von Iloprost niedriger als der gemessene Wert liegt. Da die Plasmaspiegel nach Applikation von 72 ng/cm² auf intakte Haut unterhalb der Nachweisgrenze des Assays lagen (100 pg/ml Plasma), kann eine systemische Thrombozytenaggregationshemmung für die angestrebte Dosierung (70 ng/cm²) ebenfalls ausgeschlossen werden.

Patentansprüche

1. Mittel zur Behandlung der Altershaut, von Ulcerationen, hervorgerufen durch arterielle Verschlusskrankheiten, und anderer Hauterkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein oder mehrere Prostacyclinderivate der Formel I



worin

- R₁ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
A eine -CH₂-CH₂-, trans-CH=CH- oder -C≡C-Gruppe,
W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell
abgewandelte Hydroxymethylgruppe, wobei die OH-Gruppe
α- oder β-ständig ist,
X eine CH₂-Gruppe oder ein Sauerstoffatom,
Z Wasserstoff oder eine Cyano-Gruppe,
D eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylen-
gruppe mit 1-5 C-Atomen,
E eine -C≡C-Bindung oder eine direkte Bindung,
R₂ eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte Alkyl-
gruppe mit 1-7 C-Atomen,
R₃ eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe,
und falls R₁ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat,
deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen
bedeuten, enthält, zusammen mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen
topisch anwendet.

2. Verwendung einer topischen Zubereitungsform von Prostacyclinderivaten der Formel I aus Anspruch 1 zur Behandlung der Altershaut, von Ulcerationen, hervorgerufen durch arterielle Verschlusskrankheiten, und anderer Hautkrankheiten.

3. Mittel zur Behandlung der Altershaut, von Ulcerationen, hervorgerufen durch arterielle Verschußkrankheiten, und anderer Hauterkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß es eine topische Zubereitung von Iloprost enthält.
4. Verwendung einer topischen Zubereitungsform von Iloprost zur Behandlung der Altershaut, von Ulcerationen, hervorgerufen durch arterielle Verschußkrankheiten, und anderer Hauterkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 87/00401

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁴ A 61 K 31/557; A 61 K 31/34																	
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Classification System</th> <th style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Int.Cl⁴</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl ⁴	A 61 K											
Classification System	Classification Symbols																
Int.Cl ⁴	A 61 K																
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, volume 101, No. 21 19 November 1984, (Columbus, Ohio, US), R. Ekerdt et al.: "Blood supply can be increased in rabbit skin by a stable prostacyclin derivative without protentiation of plasma extravasation", see page 152, abstract 184795w, & Br. J. Dermatol., Suppl. 1984, 111(27), 144-6 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">WO, A, 86/00808 (SCHERING AG) 13 February 1986, see claims --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0171992 (MITSUBISHI YUKA PHARM. CO.) 19 February 1986 see page 7, lines 17-26; page 8, lines 14-16; claim 1 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0011591 (SCHERING AG) 28 May 1980 ./.</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	Chemical Abstracts, volume 101, No. 21 19 November 1984, (Columbus, Ohio, US), R. Ekerdt et al.: "Blood supply can be increased in rabbit skin by a stable prostacyclin derivative without protentiation of plasma extravasation", see page 152, abstract 184795w, & Br. J. Dermatol., Suppl. 1984, 111(27), 144-6 --	1-4	Y	WO, A, 86/00808 (SCHERING AG) 13 February 1986, see claims --	1	Y	EP, A, 0171992 (MITSUBISHI YUKA PHARM. CO.) 19 February 1986 see page 7, lines 17-26; page 8, lines 14-16; claim 1 --	1-4	Y	EP, A, 0011591 (SCHERING AG) 28 May 1980 ./.	
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³															
X	Chemical Abstracts, volume 101, No. 21 19 November 1984, (Columbus, Ohio, US), R. Ekerdt et al.: "Blood supply can be increased in rabbit skin by a stable prostacyclin derivative without protentiation of plasma extravasation", see page 152, abstract 184795w, & Br. J. Dermatol., Suppl. 1984, 111(27), 144-6 --	1-4															
Y	WO, A, 86/00808 (SCHERING AG) 13 February 1986, see claims --	1															
Y	EP, A, 0171992 (MITSUBISHI YUKA PHARM. CO.) 19 February 1986 see page 7, lines 17-26; page 8, lines 14-16; claim 1 --	1-4															
Y	EP, A, 0011591 (SCHERING AG) 28 May 1980 ./.																
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search 24 November 1987 (24.11.87) </td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report 11 January 1988 (11.01.88) </td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE </td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 24 November 1987 (24.11.87)	Date of Mailing of this International Search Report 11 January 1988 (11.01.88)	International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search 24 November 1987 (24.11.87)	Date of Mailing of this International Search Report 11 January 1988 (11.01.88)																
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer																

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
	see page 12, lines 26-27; claim 1 cited in the application -----	1-4

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 8700401
SA 18480

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 04/12/87
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8600808	13-02-86	DE-A- 3427797	06-02-86
		EP-A- 0191792	27-08-86
		JP-T- 61502819	04-12-86

EP-A- 0171992	19-02-86	JP-A- 61044819	04-03-86
		US-A- 4699921	13-10-87

EP-A- 0011591	28-05-80	DE-A- 2845770	30-04-80
		AU-A- 5198779	24-04-80
		JP-A- 55057559	28-04-80
		AT-T- 1283	15-07-82
		AU-B- 534090	05-01-84
		CA-A- 1181747	29-01-85
		US-A- 4692464	08-09-87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE 87/00401**

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4 A 61 K 31/557; A 61 K 31/34																	
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: right; margin-right: 100px;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%; border: none;">Klassifikationssystem</td> <td style="border: none;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Int. Cl. 4</td> <td style="border: none; text-align: center; padding: 10px;">A 61 K</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</p>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int. Cl. 4	A 61 K											
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole																
Int. Cl. 4	A 61 K																
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="width: 10%; border: none;">Art*</th> <th style="width: 70%; border: none;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; border: none;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="border: none; padding: 5px;"> Chemical Abstracts, Band 101, Nr. 21, 19. November 1984, (Columbus, Ohio, US), R. Ekerdt et al.: "Blood supply can be increased in rabbit skin by a stable prostacyclin derivative without potentiation of plasma extravasation", siehe Seite 152, Zusammenfassung 184795w, & Br. J. Dermatol., Suppl. 1984, 111(27), 144-6 -- </td> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="border: none; padding: 5px;"> WO, A, 86/00808 (SCHERING AG) 13. Februar 1986, siehe Ansprüche -- </td> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="border: none; padding: 5px;"> EP, A, 0171992 (MITSUBISHI YUKA PHARM. CO.) 19. Februar 1986 siehe Seite 7, Zeilen 17-26; Seite 8, Zeilen 14-16; Anspruch 1 -- </td> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="border: none; padding: 5px;"> EP, A, 0011591 (SCHERING AG) 28. Mai 1980 ././ </td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <div style="font-size: small; margin-top: 10px;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	X	Chemical Abstracts, Band 101, Nr. 21, 19. November 1984, (Columbus, Ohio, US), R. Ekerdt et al.: "Blood supply can be increased in rabbit skin by a stable prostacyclin derivative without potentiation of plasma extravasation", siehe Seite 152, Zusammenfassung 184795w, & Br. J. Dermatol., Suppl. 1984, 111(27), 144-6 --	1-4	Y	WO, A, 86/00808 (SCHERING AG) 13. Februar 1986, siehe Ansprüche --	1	Y	EP, A, 0171992 (MITSUBISHI YUKA PHARM. CO.) 19. Februar 1986 siehe Seite 7, Zeilen 17-26; Seite 8, Zeilen 14-16; Anspruch 1 --	1-4	Y	EP, A, 0011591 (SCHERING AG) 28. Mai 1980 ././	
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³															
X	Chemical Abstracts, Band 101, Nr. 21, 19. November 1984, (Columbus, Ohio, US), R. Ekerdt et al.: "Blood supply can be increased in rabbit skin by a stable prostacyclin derivative without potentiation of plasma extravasation", siehe Seite 152, Zusammenfassung 184795w, & Br. J. Dermatol., Suppl. 1984, 111(27), 144-6 --	1-4															
Y	WO, A, 86/00808 (SCHERING AG) 13. Februar 1986, siehe Ansprüche --	1															
Y	EP, A, 0171992 (MITSUBISHI YUKA PHARM. CO.) 19. Februar 1986 siehe Seite 7, Zeilen 17-26; Seite 8, Zeilen 14-16; Anspruch 1 --	1-4															
Y	EP, A, 0011591 (SCHERING AG) 28. Mai 1980 ././																
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</td> <td style="width: 50%; border: none;">Absendedatum des internationalen Recherchenberichts</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; padding: 5px;">24. November 1987</td> <td style="border: none; text-align: center; padding: 5px;">11 JAN 1988</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Internationale Recherchenbehörde</td> <td style="border: none;">Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; padding: 5px;">Europäisches Patentamt</td> <td style="border: none; padding: 5px;"> M. VAN MOL </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	24. November 1987	11 JAN 1988	Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	Europäisches Patentamt	M. VAN MOL							
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts																
24. November 1987	11 JAN 1988																
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten																
Europäisches Patentamt	M. VAN MOL																

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	siehe Seite 12, Zeilen 26-27; Anspruch 1 in der Anmeldung erwähnt -----	1-4

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 8700401
SA 18480

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 04/12/87
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8600808	13-02-86	DE-A- 3427797 EP-A- 0191792 JP-T- 61502819	06-02-86 27-08-86 04-12-86
EP-A- 0171992	19-02-86	JP-A- 61044819 US-A- 4699921	04-03-86 13-10-87
EP-A- 0011591	28-05-80	DE-A- 2845770 AU-A- 5198779 JP-A- 55057559 AT-T- 1283 AU-B- 534090 CA-A- 1181747 US-A- 4692464	30-04-80 24-04-80 28-04-80 15-07-82 05-01-84 29-01-85 08-09-87