



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 062 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 33/06

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 343 612 3	(22)	23.08.90	(44)	02.01.92
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) siehe (73)

(72) Diezel, Wolfgang, Prof. Dr. sc. med., DE

(73) TKS Optimum GmbH, Wartenberger Straße 24, O - 1092 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung eines neuartigen topischen Dermatikums mit antientzündlicher Wirkung

(55) topisches Dermatikum; antientzündliche Wirkung; Magnesium-Ionen; Magnesium-Salze; Lanthan-Ionen; Lanthan-Salze; therapeutische Anwendung, nicht toxisch; Medizin; pharmazeutische Industrie; kosmetische Industrie

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines neuartigen topischen Dermatikums mit antientzündlicher Wirkung. Magnesium-Ionen bzw. dessen Salze und Lanthan-Ionen bzw. dessen Salze können nach äußerlicher Anwendung entzündliche Hauterkrankungen (Ekzeme, die Psoriasis u. a.) therapiewirksam beeinflussen bzw. zur Abheilung bringen. Als besonders geeignet für eine therapeutische Anwendung beim Menschen sind Magnesium-Ionen deshalb, weil diese nicht toxisch sind. Die entzündungshemmende Wirkung der Ionen kann durch UV-Licht noch verstärkt werden. Die Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin, die pharmazeutische Industrie und die kosmetische Industrie.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Mitteln, die zur Therapie entzündlicher Hautkrankheiten geeignet sind bzw. allergische entzündliche Reaktionen abschwächen, **dadurch gekennzeichnet**, daß Magnesium-Ionen allein bzw. in Kombination mit Lanthan-Ionen eingesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Magnesiumsalze in Konzentrationen von 1,0 bis 28,0 Gew.-% allein oder zusammen mit Lanthan-Ionen (0,1 bis 0,5 Gew.-%) in Salbengrundlagen, Lösungen, Wässer, Zahncremes und Kosmetika eingearbeitet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Magnesium-Ionen (1,0 bis 28,0 Gew.-%) allein bzw. zusammen mit Lanthan-Ionen (0,1 bis 0,5 Gew.-%) in Salben bzw. Cremes inkorporiert werden und in Kombination mit UV-Licht therapeutische Anwendung finden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Magnesium-Ionen (1,0 bis 28,0 Gew.-%) allein bzw. zusammen mit Lanthan-Ionen (0,1 bis 0,5 Gew.-%) in Wasser gelöst werden und in Kombination mit UV-Licht therapeutische Anwendung finden (Balneo-Photo-Therapie).
5. Verwendung von Magnesium-Ionen bzw. Lanthan-Ionen gemäß Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung externer Dermatika, verbesserter Heilwässer, neuartiger Zahncremes und Kosmetika.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mitteln, die zur Therapie von Hautkrankheiten entzündlicher Ursache (Ekzeme und Schuppenflechte usw.) geeignet sind. Die Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die kosmetische und die pharmazeutische Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Entzündungen der Haut entstehen, wenn durch „Entzündungsenzyme“ Entzündungs-Mediatoren entstehen. Folgende Entzündungs-Mediatoren werden durch die Enzyme Phospholipase A2 und durch Lipoxygenasen gebildet: Leukotrien B4, C4, D4 und 5-Hydroxyeicosatetraensäure (J. Chang et al.: Biochem. Pharmacol. **36** [1987] 2429–2436; S. Forster et al.: Br. J. Dermatol. **112** [1985] 135–147; B. A. Burrall et al.: J. Invest. Dermatol. **91** [1988] 294–297; N. A. Sater et al.: J. Invest. Dermatol. **80** [1983] 115–119; P. M. Down et al.: J. Invest. Dermatol. **84** [1985] 537–541).

Die Entzündungs-Mediatoren wirken chemotaktisch auf „Entzündungs-Zellen“ ein (primär auf neutrophile Granulocyten), wodurch jede Entzündung verstärkt und unterhalten wird. Bisher werden Entzündungen der Haut bevorzugt mit Glukokortikoiden behandelt. Glukokortikoide sind deshalb therapiewirksam, weil sie das Entzündungs-Enzym Phospholipase A2 hemmen und somit keine Entzündungs-Mediatoren entstehen (K. H. Kaidberg et al.: Arch. Dermatol. **112** [1976] 800–810). Als Folge der äußerlichen Anwendung von Glukokortikoiden resultieren auch Nachteile (Übersicht: W. Siegenthaler et al.: Klinische Physiologie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/New York, 1982, Seite 397):

- Bei oftmaliger äußerlicher Anwendung kommt es zu einer Hautatropie und zu einer vorzeitigen Hautalterung.
- Bei großflächiger therapeutischer Anwendung werden Glukokortikoide resorbiert und es können metabolische Störungen resultieren (Erhöhung des Blutzuckerspiegels bzw. Auslösung eines Diabetes mellitus).

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, der medizinischen Praxis neue Mittel in die Hand zu geben, die sich zur Therapie entzündlicher Hautkrankheiten (Ekzeme, Schuppenflechte) verwenden lassen. Dabei wird das Prinzip verfolgt, durch Magnesium-Ionen (aber auch durch Lanthan-Ionen in Kombination mit Magnesium-Ionen) Entzündungs-Enzyme der Haut kompetitiv zu hemmen. Als Folge der Hemmung entstehen keine Entzündungs-Mediatoren – jede Hautentzündung wird gehemmt bzw. kann nicht ausgelöst werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und Mittel zu entwickeln, die zur Herstellung externer Dermatika geeignet sind bzw. durch die Hautentzündungen gehemmt werden. Die Aufgabe wird gelöst, indem Magnesium-Ionen bzw. Magnesium-Ionen zusammen mit Lanthan-Ionen in Salbengrundlagen eingearbeitet werden, bzw. indem Magnesiumsalze in Wasser (bzw. anderen Flüssigkeiten) gelöst werden.

Die Entzündungs-Enzyme der Haut (die Phospholipase A2 bzw. die Lipoxygenasen) benötigen Kalzium-Ionen als Co-Enzym, um voll funktionsfähig zu sein (S. Forster et al.: Br. J. Dermatol. **112** [1985] 135–147; B. A. Burrall et al.: J. Invest. Dermatol. **91** [1988] 294–297; T. Hofmann et al.: J. Immunol. **140** [1988] 3912–3918). Kalzium-Ionen und Magnesium-Ionen bzw. Lanthan-Ionen haben eine ähnliche Molekülgröße und können sich an gleichartige Proteinstrukturen binden. Dabei ist die Bindungsaffinität der Kalzium-Ionen jedoch größer. Bei hohen Magnesium-Konzentrationen werden jedoch die Kalzium-Ionen von ihren spezifischen Bindungsstellen verdrängt (E. Carafoli: Ann. Rev. Biochem. **56** [1987] 395–443). Enzyme, die Kalzium-Ionen als Co-Enzyme benötigen (die Phospholipase A2 als limitierendes Enzym für die Arachidonsäurefreisetzung und auch die epidermalen

Lipoxygenasen), werden demnach durch hohe Magnesium-Konzentrationen kompetitiv gehemmt. Eine Hemmung entzündlicher Vorgänge ist die Folge. Magnesium-Ionen sind zur Hemmung der Entzündungs-Enzyme und somit zur Hemmung entzündlicher Reaktionen deshalb besonders geeignet, weil sie bei äußerlicher Anwendung nicht toxisch sind (R. Ludewig und K. Lohs: Akute Vergiftungen, Gustav-Fischer-Verlag, Jena, 1982, Seite 297-298).

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: Kontaktüberempfindlichkeit gegen 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzen (DNCB) – Nachweis und Hemmung durch $MgCl_2$
BALB/c-Mäuse (5 Tiere pro Tiergruppe) wurden folgendermaßen gegen DNCB sensibilisiert: Applikation von 25 µl einer 1%igen DNCB-Lösung (DNCB, gelöst in Aceton-Olivenöl, 4:1) an drei aufeinander folgenden Tagen (Tage -3, -2, -1) auf ein Hautareal des Rückens (0,5 cm × 0,5 cm) nach vorheriger Rasur. Nach fünf Tagen (Tag +5) wurde bei den gleichen Tieren 25 µl einer 0,5%igen, 0,25%igen oder 0,125%igen DNCB-Lösung ohne bzw. mit einem unterschiedlichen $MgCl_2$ -Gehalt (Tabelle 1) auf die dorsale Oberfläche beider Ohren aufgetragen (Prä-DNCB-Meßwert). Die DNCB und $MgCl_2$ enthaltende Lösung wurde folgendermaßen hergestellt: $MgCl_2$ wurde in 95%igem Ethanol: Glycerin (4:1) gelöst, DNCB in 4:1 Aceton-Olivenöl. Danach wurden beide Lösungen entsprechend der in Tabelle 1 angegebenen Konzentrationen gemischt. DNCB allein wurde im Gemisch Ethanol: Glycerin: Olivenöl aufgetragen. 24 Stunden später (Tag +6) wurde mit einem Mikrometer (Fa. Peacock Inc., Tokyo) die Ohrdicke gemessen (Post-DNCB-Meßwerte). Die Ohrdickenzunahme resultiert als Folge der Kontaktsensibilisierung gegenüber DNCB nach der primären dreitägigen DNCB-Applikation (Tag -3, -2, -1). Sie ergibt sich aus der Differenz des Post-DNCB-Meßwertes minus des Prä-DNCB-Meßwertes. Wie ersichtlich (Tabelle 1), hemmt $MgCl_2$ die durch DNCB ausgelöste entzündliche Reaktion entscheidend. Im Gegensatz dazu hat NaCl keine diesbezügliche Wirkung (Tabelle 1, Vergleich Nr. 7 mit Nr. 8: $p < 0,01$).

Tabelle 1

DNCB-Sensibilisierung und Hemmung der Kontaktdermatitis durch Magnesium-Ionen (BALB/c-Mäuse)

Tiergruppe ¹⁾			
Nr.	„Challenge“	Substanzen	Ohrdickenzunahme ²⁾ (mm ± SE)
1	DNCB	0,5%	0,16 ± 0,02
2	DNCB	0,5%	
	+ $MgCl_2$	28%	0,07 ± 0,03
3	DNCB	0,25%	0,14 ± 0,02
4	DNCB	0,25%	
	+ $MgCl_2$	28%	0,10 ± 0,02
5	DNCB	0,125%	0,14 ± 0,02
6	DNCB	0,125%	
	+ $MgCl_2$	28%	0,02 ± 0,01
7	DNCB	0,125%	
	+ $MgCl_2$	14%	0,03 ± 0,02
8	DNCB	0,125%	
	+ NaCl	14%	0,11 ± 0,02
9	Kontrolle (DNCB 0,25%, keine primäre DNCB-Sensibilisierung)		0,02 ± 0,01

1 Jede Tiergruppe umfaßt 5 männliche BALB/c-Mäuse im Alter zwischen 4 und 6 Wochen.

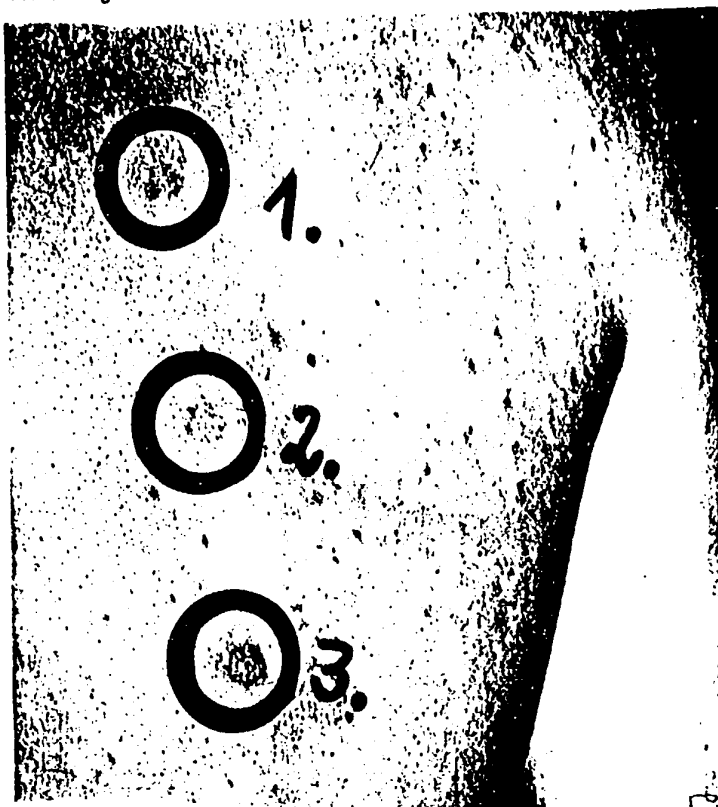
2 Post-DNCB-Meßwert minus Prä-DNCB-Meßwert.

Statistische Unterschiede (WILCOX-MN-Test): Nr. 1/2: keine signifikante Differenz; Nr. 3/4: keine signifikante Differenz; Nr. 5/6: $p < 0,001$; Nr. 5/7: $p < 0,01$; Nr. 7/8: $p < 0,01$.

Beispiel 2: Epikutane Applikation von Formaldehyd in Kombination mit bzw. ohne $MgCl_2$ bei Patienten mit einer Formaldehyd-Allergie

Durch epikutane Applikation von $MgCl_2$ zusammen mit Formaldehyd (Patienten mit Formaldehyd-Allergie) resultiert eine von der Magnesiumchloridkonzentration abhängige Verminderung der Entzündungsreaktion (Abbildung 1). Zwecks Nachweis der entzündungshemmenden Wirkung von $MgCl_2$ wurde $MgCl_2$ in einer Endkonzentration von 28% bzw. 14% in die Salbengrundlage Unguentum emulsificans aquosum inkorporiert. Zusammensetzung der Salbengrundlage: Alcholes emulsificantes non ionogeni 21,0%, Cera perliquida 10,0%, Glycerolum 5%, Prophylhydroxybenzoicum 0,06%, Methylhydroxybenzoicum 0,14%, Ethanolum (90 Vol.-%) 1,8%, Aqua bidestillata 62,0%. Formaldehyd wurde 5%ig in die Salbengrundlage inkorporiert. Eine gleichartig verminderte entzündliche Reaktion durch Magnesium-Ionen resultierte auch bei Patienten mit einer Nickel-Allergie bzw. einer Chromat-Allergie. Auch Lanthan-Ionen in einer Konzentration von 1,5% bis 5% hatten einen gleichartigen und konzentrationsabhängigen antientzündlichen Effekt (Abbildung 2).

Abbildung 1



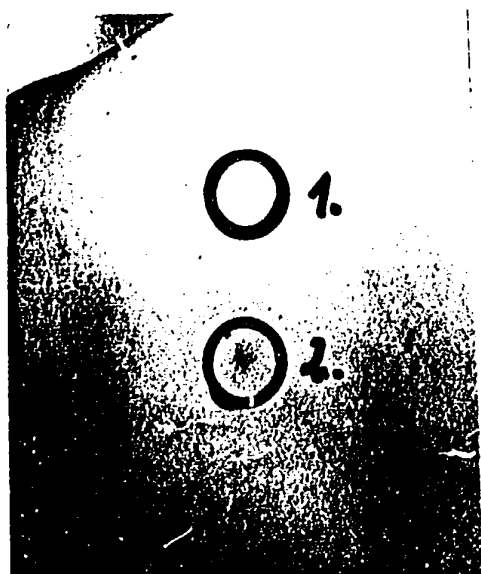
Applikation von Formaldehyd in Kombination mit bzw. ohne $MgCl_2$ bei einem Patienten mit Formaldehyd-Allergie

Rp.	Formaldehyd	5,0	
	$MgCl_2$	28,0	(1)
	Ungt. emulsificans aquos. ad	100,0	
Rp.	Formaldehyd	5,0	
	$MgCl_2$	14,0	(2)
	Ungt. emulsificans aquos. ad		
Rp.	Formaldehyd	5,0	
	Ungt. emulsificans aquos. ad	100,0	(3)

Aufgetragene Absolutmengen auf ein Hautareal von $0,5\text{cm} \times 0,5\text{cm}$: Formaldehyd: 0,45mg; $MgCl \times 6H_2O$ (28%): 2,52mg = 1,38 Mol/l; $MgCl_2 \times 6H_2O$ (14%): 1,26 = 0,69 Mol/l

Die fotografische Aufnahme erfolgte 24 Stunden nach Applikation der Testsubstanzen.

Abbildung 2



Applikation von Formaldehyd in Kombination mit bzw. ohne LaCl_3 bei einem Patienten mit Formaldehyd-Allergie

Rp.	Formaldehyd	5,0	
	LaCl_3	5,0	(1)
	Ungt. emulsificans aquos. ad	100,0	
Rp.	Formaldehyd	5,0	
	Ungt. emulsificans aquos. ad	100,0	(2)

Die fotografische Aufnahme erfolgte 24 Stunden nach Applikation der Testsubstanzen.

Beispiel 3: Herstellung entzündungshemmender Dermatika für die äußerliche Anwendung

Erfindungsgemäß wird vorgeschlagen, Magnesium-Ionen oder Magnesium-Ionen zusammen mit Lanthan-Ionen in wasserhaltigen Salbengrundlagen, Lösungen, Zahncremes oder Wasser einzuarbeiten. Magnesium-Ionen bzw. Magnesium-Salze sind deshalb als entzündungshemmende Dermatika besonders geeignet, weil sie für den Menschen nicht toxisch sind.

Rp.	MgCl_2 ¹⁾	28,0 ²⁾	
	Ungt. emulsificans aquos. ad	100,0	
	²⁾ Konzentrationsbereiche:	1,0 bis 28,0	
	Gew.-%		
Rp.	MgCl_2	14,0 ¹⁾	
	Ungt. Alcohol. Lanae aquos. ad	100,0	
	²⁾ Konzentrationsbereiche:	1,0 bis 14,0	
	Gew.-%		
Rp.	MgCl_2	28,0 ¹⁾	
	Aqua ad	100,0	

1 Anstelle von MgCl_2 kann auch LaCl_3 in einer Konzentration von 0,1 % bis 5,0% in die Salbengrundlage inkorporiert werden bzw. es kann MgCl_2 und LaCl_3 gleichzeitig in den o. g. Gew.-% in Salben eingearbeitet bzw. in Wasser gelöst werden (Salzkonzentration, identisch mit der des Toten Meeres).

2 Konzentrationenbereiche: 1,0 bis 28,0 Gew.-%.