



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **280 692 A1**4(51) A 61 K 9/06
A 61 K 33/06

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 326 953 4

(22) 28.03.89

(44) 18.07.90

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, Unter den Linden 6, Berlin, 1080, DD

(72) Gruner, Stefan, Dr. sc. med.; Diezel, Wolfgang, Prof. Dr. sc. med.; Strunk, Dirk; Anhalt, Grant, Prof. Dr. med.; Zwirner, Angelika; Sierns, Werner, Doz. Dr. med., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung externer Dermatika und neuartiger Kosmetika**

(55) Seltenerdmetallverbindungen, Lanthanverbindungen, Cerverbindungen, Hautkrankheiten, Psoriasis, Ekzeme, Dermatika, Salben, Medizin, Kosmetika, Pharmazie

(57) Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Therapie von Hautkrankheiten, insbesondere von Ekzemen und Psoriasis. Die zur Behandlung geeigneten Substanzen sind Seltenerdmetallverbindungen, insbesondere Lanthan- und Cerverbindungen. Sie werden in Salben oder in bekannte Dermatika eingearbeitet. Der Zusatz von Seltenerdmetallverbindungen (insbesondere Lanthanchlorid) in Kosmetika hemmt die Entstehung allergischer Reaktionen gegen andersartige Inhaltsstoffe der Kosmetika. Die Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin, die pharmazeutische Industrie und die kosmetische Industrie.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Mitteln, die zur Therapie von Hautkrankheiten geeignet sind bzw. eine allergische Reaktion abschwächen, dadurch gekennzeichnet, daß Seltenerdmetallverbindungen eingesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Seltenerdmetallverbindungen in Konzentrationen von 0,05 bis 20 Gew.-% oder Vol.-% in Salbengrundlagen, Lösungen bzw. Kosmetika eingearbeitet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß insbesondere Lanthanchlorid, -nitrat, -azetat, -versenat, Cerchlorid oder Cernitrat eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Seltenerdmetallverbindungen in bekannte externe Dermatika bzw. Kosmetika eingearbeitet werden.
5. Mittel zur Therapie von Hautkrankheiten, enthaltend Seltenerdmetallverbindungen gemäß Anspruch 1 bis 3.
6. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bekannte externe Dermatika bzw. Kosmetika gemäß Anspruch 4 mit Seltenerdmetallverbindungen kombiniert werden.
7. Verwendung von Seltenerdmetallverbindungen gemäß Anspruch 1 bis 4 zur Herstellung externer Dermatika bzw. neuartiger Kosmetika.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mitteln, die zur Therapie von Hautkrankheiten allergischer, entzündlicher oder autoimmunologischer Genese geeignet sind, vor allem zur verbesserten Therapie von Psoriasis und Ekzemen. Die Anwendungsgebiete der Erfindung sind das Gesundheitswesen (Medizin), die pharmazeutische Industrie und die kosmetische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Ekzeme der menschlichen Haut entstehen, wenn epidermale Langerhanszellen (LZ) den eigenen Lymphozyten Antigenmoleküle präsentieren und dadurch T-Killerzellen gegen diese Antigenmoleküle entstehen. Befinden sich die Antigenmoleküle auf der Oberfläche von Hautzellen (Folge der Anwendung von Kosmetika usw.), werden durch die T-Killerzellen diese Zellen abgetötet. Es resultiert eine Entzündung, ein Ekzem. Bisher wird die Antigenpräsentation und damit die Entzündung (Ekzem) mittels folgender Therapieprinzipien gehemmt bzw. behandelt: UV-Licht (M. F. Gurish et al., Fed. Proc. 41, 817 [1982]), Glukokortikoide (D. V. Belsito et al., J. Exp. Med. 155, 291 [1982]), Pix lithanthracis (Tæer) (S. Gruner et al., Dermatol. Monatsschr. 173, 436 [1987]). Die genannten Substanzen wirken antiektzematös, weil durch sie die Anzahl der antigenpräsentierenden LZ in der Epidermis drastisch abnimmt (Schrifttum s. o.). Sie haben dabei aber auch entscheidende Nebenwirkungen (Übersicht: W. Siegenthaier et al.: Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1982, S. 397):

- Glukokortikoide (Nebenwirkung: Hautatrophie, metabolische und immunologische Störungen)
- Teer (Nebenwirkungen: Hautverfärbung, Photosensitivität, Geruchsbelästigung).

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, der medizinischen Praxis neue Mittel in die Hand zu geben, die sich zur Therapie von Hauterkrankungen, insbesondere von Psoriasis und Ekzemen, verwenden lassen. Dabei wird das Prinzip verfolgt, durch Salze von Seltenerden, insbesondere Lanthanchlorid, lediglich die Funktion der epidermalen Langerhanszellen (LZ) zu hemmen (nicht deren Anzahl zu vermindern), um auf diesem Wege die Entstehung von Ekzemen bzw. von Psoriasis zu verhindern. Ziel der Erfindung ist es weiterhin, derartige Salze in Kosmetika einzuarbeiten, um Allergien gegen Inhaltsstoffe von Kosmetika vorzubeugen.

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 eine Allergie gegen Kosmetika usw. verhindert werden kann. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Seltenerdmetallverbindungen in Salbengrundlagen oder aber auch Kosmetika eingearbeitet und verabreicht werden. Die Funktion der LZ ist nur dann gewährleistet, wenn die LZ während der Auslösung eines Ekzems intrazellulär Ca^{2+} -Ionen in einer bestimmten Konzentration enthalten. Die Aufnahme der Ca^{2+} -Ionen erfolgt mittels eines spezifischen Enzymes (einer ATPase) auf der Zelloberfläche menschlicher und tierischer Zellen (S. Luterbacher, Experientia 39, 311 [1983]). Wie von uns festgestellt, hemmen Salze von Seltenerden, insbesondere Lanthanchlorid, diese ATPase auf der Oberfläche von epidermalen Langerhanszellen (Tabelle 1). Als Folge resultiert eine verminderte Ca^{2+} -Aufnahme der Zellen und eine Hemmung der Zellfunktion. Dadurch können Kontaktsensibilisierungs-Reaktionen nicht mehr initiiert werden (Tabelle 2, Abbildung 1).

Erfindungsgemäß werden zur Hemmung der LZ-ATPase Salze von Seltenerden (insbesondere Lanthanchlorid) in Salbengrundlagen, Lösungen aber auch Kosmetika inkorporiert. Lanthanchlorid ist bei einem pH-Wert von 6,8 gut wasserlöslich, bei pH 7,3 jedoch wasserunlöslich. Auf die Epidermis (pH etwa 6,8) aufgetragenes Lanthanchlorid dringt demnach in die Epidermis ein, fällt jedoch im Corium (pH = 7,3) aus. Daher kann Lanthanchlorid nicht resorbiert werden, d. h., es gelangt nicht in den Blutkreislauf und wirkt daher bei äußerlicher Applikation nicht toxisch.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: ATPase-Hemmung

Die Darstellung der Langerhans-ATPase erfolgte durch folgende im Detail beschriebene Technik (K. Wolff u. R. K. Winkelmann, J. Invest. Dermatol. 48, 50 (1967)): Murine Ohrhaut wurde zur Trennung von Dermis und Epidermis in einer EDTA-Lösung inkubiert, die Epidermis anschließend mit Formaldehyd fixiert und in eine Reaktionslösung eingebracht, die ATP, Magnesiumsulfat und Bleinitrat in Tris/Maleat-Puffer enthält. Das aus dem ATP durch die ATPase freigesetzte Phosphat wird an der Langerhanszelloberfläche als Bleiphosphat ausgefällt, welches im nächsten Schritt durch eine Inkubation mit Ammoniumpolysulfid in schwarzes, mikroskopisch sichtbares Bleisulfid überführt wird. Ein Zusatz von Lanthanionen zu der ATP-enthaltenden Inkubationslösung führt zu einer dosisabhängigen Hemmung der ATPase-Aktivität. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Konzentrations-abhängige Hemmung der Langerhanszell-ATPase in vitro durch Lanthanchlorid

Versuch Nr.	Lanthanchlorid (M)	Hemmung der ATPase-Aktivität
1	–	keine Hemmung
2	10^{-4}	vollständige Hemmung
3	5×10^{-5}	vollständige Hemmung
4	10^{-5}	vollständige Hemmung
5	5×10^{-6}	unvollständige Hemmung

Beispiel 2: Modell der Kontaktsensibilisierung

Um den Effekt seltenerdmetallartiger Externa auf immunologisch-entzündlich bedingte Reaktionen in der Haut zu testen, verwendeten wir das Modell der Kontaktsensibilisierung von Mäusen mit Dinitrofluorobenzol (DNFB). AB-Mäuse wurden mit dem Allergen DNFB auf der Bauchhaut immunisiert und 5 Tage später die entzündliche Reaktion der Ohrhaut auf den Zweitkontakt mit dem Allergen durch Ohrdickenmessung getestet (detaillierte Beschreibung: S. Gruner et al., Dermatol. Monatsschr. 173, 436 (1987)). Eine topische Applikation von Lanthanchlorid (differenzierte Konzentrationen) in Unguentum Alcoholum Lanae aquosum 1 Tag vor und 1 Tag nach der Primär-Immunsierung auf die Bauchhaut führte zu einer vollständigen Hemmung der Kontaktsensibilisierung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Hemmung der Kontaktsensibilisierung von Mäusen gegenüber DNFB durch Lanthanchlorid in Unguentum Alcoholum Lanae aquosum

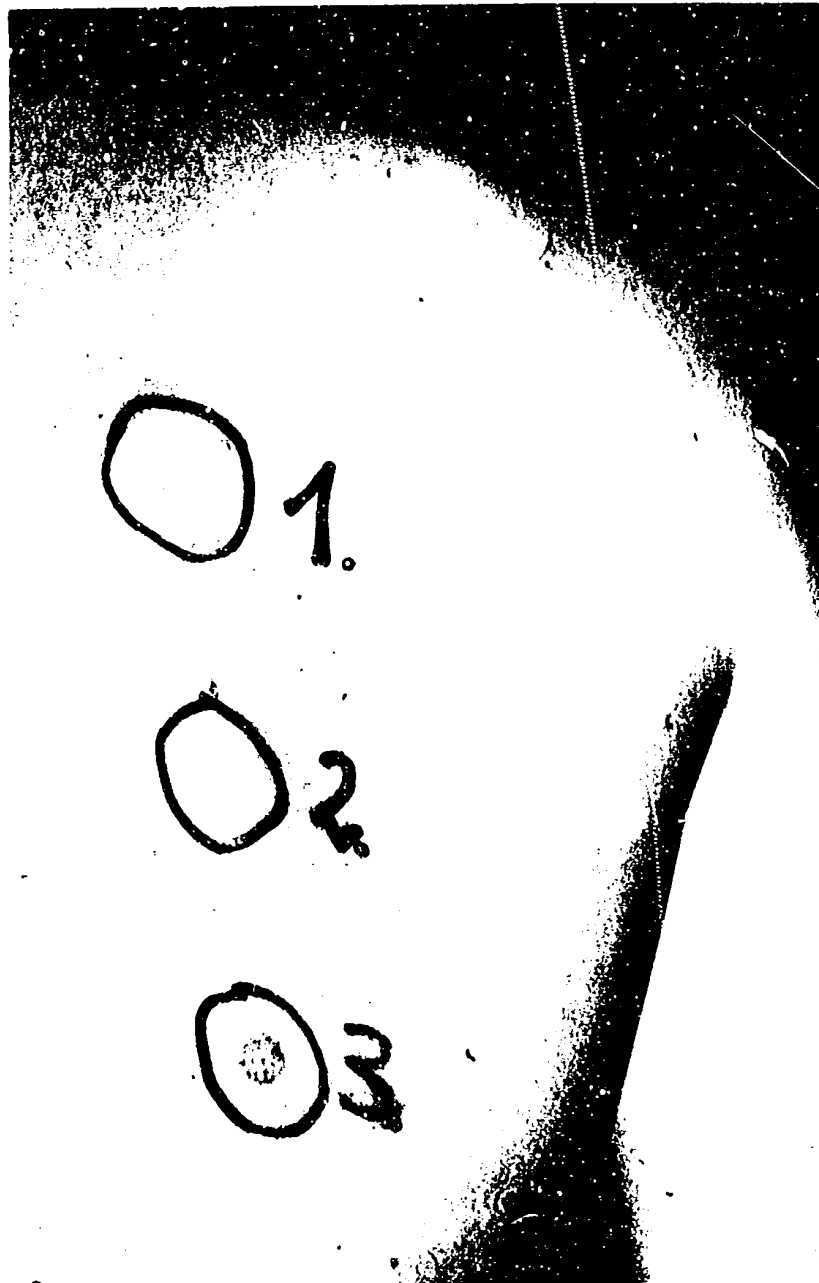
Tiergruppe Nr. ¹⁾	LaCl ₃ (%) in Ungt. Alcoh. Lanae aquos.	Ohrschwellreaktion (mm +/- SD)	n
1	–	0,41 ± 0,01	8
2	10	0,31 ± 0,02	8
3	5	0,33 ± 0,02	8
4	2,5	0,29 ± 0,01	8
5	1	0,29 ± 0,02	8
6	0,1	0,42 ± 0,03	8

1) Statistische Differenzen (Mann/Whitney-Test). Vergleich zwischen den Tiergruppen Nr.: 1/2: p < 0,01; Nr.: 1/3; p < 0,01; Nr. 1/4: p < 0,01; Nr. 1/5: p < 0,01; Nr. 1/6: kein signifikanter Unterschied. n = Anzahl der Tiere.
Auch mit Lanthanversenat, Lanthanzitrat, Lanthanazetat bzw. Cerchlorid und Cernitrat wurde ein prinzipiell gleichartiger Effekt erzielt.

Beispiel 3: Applikation von Formaldehyd in Kombination mit bzw. ohne Lanthanchlorid bei einem Patienten mit Formaldehyd-Allergie

Als Folge der Applikation von Formaldehyd in Kombination mit Lanthanchlorid bei Patienten mit einer Formaldehyd-Allergie (Testung der Patienten zwecks Nachweises der Allergie) resultierte eine deutlich verminderte Kontaktsensibilisierungs-Reaktion (Abbildung 1):

Abbildung 1



Formaldehyd-sensibilisierte Patienten wurden mit je 20 mg einer Salbe folgenden Inhalts getestet (Auftragung auf ein Hautareal des Rückens von etwa 1 cm × 1 cm):

(1) Rp. Formaldehyd	10,0
Lanthanchlorid	2,0
Ungt. Alcohol. Lanae aquos.	ad 100,0
(2) Rp. Formaldehyd	10,0
Lanthanchlorid	0,5
Ungt. Alcohol. Lanae aquos.	ad 100,0
(3) Rp. Formaldehyd	10,0
Ungt. Alcohol. Lanae aquos.	ad 100,0

Wie ersichtlich, fällt die Kontaktsensibilisierungs-Reaktion bei Vorhandensein von Lanthanchlorid deutlich geringer aus (Vergleich Nr. 1 mit Nr. 3).

Beispiel 4: Herstellung der externer. Dermatika

Erfindungsgemäß wird vorgeschlagen, daß insbesondere folgende Salze von Seltenerden, in Salbengrundlagen oder Lösungen bzw. Ethanol eingearbeitet werden: Lanthanchlorid, -nitrat, -azetat, -versenat, -citrat, Cerchlorid bzw. Cernitrat.

Rp. Lanthanchlorid	5,0 ¹⁾
Ungt. Alcohol. Lanae aquos.	ad 100,0

1) Konzentrationsbereiche: 0,05 bis 20 Gew.-%.

Rp. Lanthanchlorid 5,0¹⁾
Ungt. emulsificans aquos. ad 100,0
1) Konzentrationsbereiche: 0,05 bis 20 Gew.-%.

Rp. Lanthanchlorid 5,0¹⁾
Spir. Pic. Lithanthracis/Pix Lithanthracis 5,0
Ungt. emulsificans aquos. ad 100,0
1) Konzentrationsbereiche: 0,05 bis 20 Gew.-%.

Rp. Lanthanchlorid 5,0¹⁾
aqua bidest. ad 100,0
1) Konzentrationsbereiche: 0,05 bis 10 Vol.-%.

Erfindungsgemäß wird weiterhin vorgeschlagen, Salze von Seltenerden, insbesondere Lanthanchlorid, bestimmten Kosmetika zuzusetzen (Lippenstifte, Seifen usw.), um bei einer Allergiebereitschaft gegen andersartige Inhaltsstoffe der Kosmetika eine allergische Reaktion (Entzündung) von vornherein zu verhindern bzw. eine allergische Reaktion abzuschwächen (siehe Abbildung 1).