



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 19 086 T2 2006.02.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 147 086 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 19 086.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB00/00019**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 900 030.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/40559**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.01.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.07.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 213/80 (2006.01)**

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

33076899 07.01.1999 PL

(73) Patentinhaber:

Technical University of Lodz, Lodz, PL; Gebicki, Jerzy, Lodz, PL; Sysa-Jedrzejowska, Anna, Lodz, PL; Adamus, Jan, Lodz, PL

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

GEBICKI, Jerzy, PL-94-209 Lodz, PL; SYSA-JEDRZEJOWSKA, Anna, PL-90-138 Lodz, PL; ADAMUS, Jan, PL-94-047 Lodz, PL

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON HAUTKRANKHEITEN**

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.

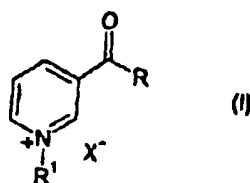
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren und Zusammensetzungen zur Behandlung von Hautkrankheiten und Hautstörungen. Insbesondere bezieht sie sich auf Verfahren und Zusammensetzungen zur Behandlung von Hautkrankheiten und Hautstörungen, in denen Ödem, Erythem, Hautausschlag, Erweiterung von Oberflächenblutgefäßen und Hornhautabschuppung manifestiert sind (einschließlich, wenn sie von Hautjucken und Brennen begleitet werden), sowie in den Fällen von verstärkter Seborrhoe.

[0002] Es gibt mehrere topische therapeutische Produkte in Verwendung, die meistens Corticosteroide enthalten, welche entzündungshemmende, Ödem-reduzierende, antiseborrhoische und antipruritische Wirkungen ausüben. Nicotinamid, d. h. Vitamin PP wird ebenso bei der begleitenden medizinischen Behandlung von Hautkrankheiten verabreicht. Es gibt ebenso eine Salbe in Verwendung, bekannt als "Dernilan", die Nicotinamid, Allantoin, Salicylsäure und Camphora enthält, die entzündungshemmende und abschuppende Wirkungen auf die Haut ausübt. Die Verwendung von Nicotinamid zur Behandlung von gewöhnlicher Akne wird ebenso in EP-A-0052705 offenbart; die Verwendung von Nicotinamidderivaten zur Behandlung von Schuppenflechte wird in US-A-4,067,975 offenbart; und die Verwendung von bestimmten Nicotinamid- und Nicotinsäurederivaten zur Behandlung von verschiedenen Hautzuständen wird in WO-A-98/52927 offenbart.

[0003] Es ist nun überraschenderweise herausgefunden worden, daß 1-Alkylnicotinamidsalze und 1-Alkylnicotinsäureestersalze verwendet werden können, um eine breite Vielzahl von Hautkrankheiten und Hautstörungen zu behandeln, und daß die Verwendung von diesen Verbindungen bestimmte Vorteile gegenüber der Verwendung von Nicotinamid bereitstellt, insbesondere eine erhöhte Wirksamkeit bei einer speziellen Dosierung und/oder eine Verringerung der unerwünschten Nebenwirkungen. Insbesondere ist gezeigt worden, daß die topische Behandlung von Hautkrankheiten wie Akne durch Verabreichung einer Lösung aus 1-Methylnicotinamidsalzen und 1-Methylnicotinsäureestersalzen der vorliegenden Erfindung zumindest eine ähnliche therapeutische Wirkung bei einer Konzentration von ungefähr dem 100fachen niedriger als die entsprechende Behandlung mit Nicotinamid bzw. Nicotinsäure, aber ohne spürbare Nebenwirkungen bereitstellt.

[0004] Daher wird gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung die Verwendung einer Verbindung von Formel (I):



worin R die Gruppe NR^2R^3 oder die Gruppe OR^4 bedeutet;

R^1 einen C_{1-4} -Alkylrest bedeutet;

R^2 und R^4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder einen C_{1-4} -Alkylrest bedeuten;

R^3 Wasserstoff, einen C_{1-4} -Alkylrest oder CH_2OH bedeutet;

und X^- ein physiologisch geeignetes Gegenanion bedeutet;

für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hautkrankheiten oder Hautstörungen, insbesondere Haarausfall, Sonnenbrand, Verbrennungen, Brandwunden und zur Wundheilung, bereitgestellt.

[0005] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung der Haut eines Menschen oder eines Tiers bereitgestellt, umfassend die Verabreichung einer effektiven Menge einer Verbindung von Formel (I), wie oben definiert, an einen Patienten.

[0006] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung von Formel (I), wie oben definiert, zur Verwendung in der Kosmetologie bereitgestellt.

[0007] In den Verbindungen von Formel (I) bedeutet R^2 vorzugsweise Ethyl, Methyl oder Wasserstoff, stärker bevorzugt Methyl oder Wasserstoff, am stärksten bevorzugt Wasserstoff. Vorzugsweise bedeutet R^3 CH_2OH , Methyl oder Wasserstoff, stärker bevorzugt CH_2OH oder Wasserstoff, am stärksten bevorzugt Wasserstoff. In einer weiteren Bevorzugung bedeutet R^4 C_{1-4} -Alkyl. In einer weiteren Bevorzugung bedeutet R^4 Propyl, Ethyl, Methyl oder Wasserstoff, stärker bevorzugt Propyl, Ethyl oder Methyl, am stärksten bevorzugt Propyl oder Ethyl. Vorzugsweise bedeutet R die Gruppe NR^2R^3 .

[0008] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung von Formel (I) ein 1-Methylnicotinamidsalz, d. h. R^1 bedeutet Methyl und R^2 und R^3 bedeuten jeweils Wasserstoff.

[0009] In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung von Formel (I) ein 1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamidsalz, d. h. R^1 bedeutet Methyl, R^2 bedeutet Wasserstoff und R^3 bedeutet CH_2OH .

[0010] In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die

Verbindung von Formel (I) ein 1-Methylnicotinsäuresalz, d. h. R^1 bedeutet Methyl und R^4 bedeutet Wasserstoff.

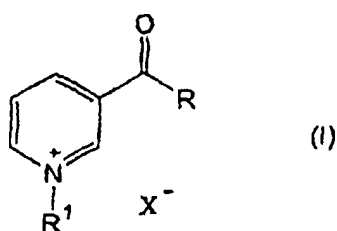
[0011] In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung von Formel (I) ein 1-Methylnicotinsäureethylester oder 1-Methylnicotinsäurepropylestersalz, d. h. R^1 bedeutet Methyl und R^4 bedeutet Propyl oder Ethyl.

[0012] Wie oben angegeben, ist X^- irgendein physiologisch geeignetes Gegenanion. Das 1-Alkylnicotinamid, 1-Alkylnicotinsäure und 1-Alkylnicotinsäureestersalze der vorliegenden Erfindung können daher von irgendeiner physiologisch akzeptablen Säure, ob organisch oder anorganisch im Ursprung, abgeleitet werden. Geeignete anorganische Säuresalze umfassen beispielsweise Chlorid, Bromid, Iodid und Carbonat; geeignete organische Säuresalze umfassen Mono-, Di- und Tri- C_{1-18} -Carbonsäuresalze, beispielsweise Acetat, Benzoat, Salicylat, Glycolat, Lactat, Maleat und Citrat. Bevorzugte Salze umfassen Chlorid, Benzoat, Salicylat, Acetat, Citrat und Lactat. Besonders bevorzugt sind Chloridsalze.

[0013] Einige der Verbindungen von Formel (I) sind kommerziell erhältlich, beispielsweise 1-Methylnicotinamidchlorid (Sigma) und 1-Methylnicotinsäurechlorid (Sigma). Alternativ können die Verbindungen ohne weiteres aus kommerziell erhältlichen Verbindungen (einschließlich Nicotinamid und Nicotinsäure) durch Syntheseverfahren, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, hergestellt werden. Diese Verfahren würden die Synthese von geeignet substituierten Pyridinverbindungen umfassen.

[0014] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Formulierung bereitgestellt, umfassend eine Verbindung von Formel (I) in Verbindung mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern, Verdünnungsmitteln oder Hilfsmitteln.

[0015] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung von Formel (I):



worin R die Gruppe NR^2R^3 oder die Gruppe OR^4 bedeutet;

R^1 einen Methylrest bedeutet;

R^2 Wasserstoff oder einen C_{1-4} -Alkylrest bedeutet;

R^3 Wasserstoff, einen C_{1-4} -Alkylrest oder CH_2OH be-

deutet; R^4 einen C_{1-4} -Alkylrest bedeutet; und X^- ein physiologisch geeignetes Gegenanion bedeutet;

zur Verwendung zur Therapie bereitgestellt.

[0016] Bei der Behandlung von Hautzuständen ist es möglich, die Verbindung von Formel (I) oral in geeigneten Formulierungen, vorzugsweise Tabletten oder Kapseln, zu verabreichen. Jedoch sind topische Formulierungen einer Verbindung von Formel (I) von besonderer Nützlichkeit. Der Trägertyp, der in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, hängt von dem Typ der Produktform ab, die für die Zusammensetzung gewünscht ist. Die topischen Zusammensetzungen, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, können zu einer breiten Vielzahl von Produktformen, wie sie in der Technik bekannt sind, hergestellt werden. Diese umfassen Lotionen, Cremes, Gele, Stifte, Shampoos, Seifen, Sprays, Salben, Pasten und Mousse, sind aber nicht darauf beschränkt. Diese Produktformen können mehrere Typen von Trägern umfassen, einschließlich Lösungen, Aerosole, Emulsionen, Gele, Feststoffe und Liposomen, sind aber nicht darauf beschränkt. Topische Formulierungen sind in der Form von Salben, Gel, Creme, Shampoo, Seife, Spray, Lotion oder einer Lösung am meisten geeignet.

[0017] Die Verbindung von Formel (I) kann topisch auf die Haut (einschließlich Kopfhaut) oder auf die Schleimhautoberflächen beispielsweise durch intranasale, orale, intravaginale oder intrarektale Verabreichung verabreicht werden. Bevorzugt ist die topische Verabreichung auf die Haut an der Stelle der Hauptmanifestation der Hautkrankheit oder Hautstörung, der Verbrennung oder Wunde.

[0018] Die topischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen eine sichere und effektive Menge eines dermatologisch akzeptablen Trägers, in den die Verbindung von Formel (I) und andere optionale Komponenten aufgenommen werden, damit die Verbindung von Formel (I) und andere optionale Komponenten der Haut oder anderen relevanten Stellen bei einer geeigneten Konzentration zugeführt werden. Der Träger kann daher als ein Verdünnungsmittel, Dispergiermittel, Lösungsmittel oder dergleichen fungieren, was sicherstellt, daß die Formulierung auf dem ausgewählten Zielorgan aufgetragen und gleichmäßig darüber verteilt werden kann, um eine geeignete Konzentration der Verbindung von Formel (I) bereitzustellen.

[0019] Bevorzugte topische Formulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen etwa 90 bis 99,95% eines pharmazeutischen Grundträgers und etwa 0,005 bis etwa 10 Gew.-% einer Verbindung von Formel (I), wie oben definiert. Stärker bevorzugt enthält die topische Formulierung etwa 0,01 bis etwa 10 Gew.-% einer Verbindung von Formel (I). Bevorzugte

pharmazeutische Grundträger sind eine Salbe, ein Gel oder eine wässrige Lösung. Bei einer Salbe liegt die Verbindung von Formel (I) vorzugsweise bei einer Konzentration von 0,1 bis 10 Gew.-%, stärker bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-% vor. Bei einem Gel liegt die Verbindung von Formel (I) vorzugsweise in einer Konzentration von 0,05 bis 2 Gew.-%, stärker bevorzugt 0,05 bis 1 Gew.-%, am stärksten bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-% vor. Bei einer Lösung liegt die Verbindung von Formel (I) vorzugsweise in einer Konzentration von 0,005 bis 0,1 Gew.-%, stärker bevorzugt 0,005 bis 0,05 Gew.-%, am stärksten bevorzugt 0,01 Gew.-% vor.

[0020] Der Träger kann ein oder mehrere dermatologisch akzeptable feste, halbfeste oder flüssige Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Streckmittel und dergleichen enthalten. Der Träger kann fest, halbfest oder flüssig sein. Bevorzugte Träger sind im wesentlichen flüssig. Der Träger kann selbst inert sein oder er kann dermatologische Vorteile besitzen. Die Konzentrationen des Trägers können mit dem ausgewählten Träger und den beabsichtigten Konzentrationen der Verbindung von Formel (I) und anderen optionalen Komponenten variieren.

[0021] Geeignete Träger umfassen konventionelle oder anderweitig bekannte Träger, die dermatologisch akzeptabel sind. Der Träger sollte ebenso mit der Verbindung von Formel (I) physikalisch und chemisch verträglich sein, und sollte nicht übermäßig die Stabilität, Wirksamkeit oder andere Vorteile, die mit den erfindungsgemäßen Formulierungen verbunden sind, beeinträchtigen. Bevorzugte Komponenten der erfindungsgemäßen Formulierungen sollten fähig sein, sich in einer Weise zu vermischen, so daß es keine Wechselwirkung gibt, die im wesentlichen die Wirksamkeit der Formulierung unter üblichen Verwendungssituationen verringern würden.

[0022] Bevorzugte Träger enthalten ein dermatologisch akzeptables, hydrophiles Verdünnungsmittel. Wie hierin verwendet, umfaßt „Verdünnungsmittel“ Materialien, in die die Verbindung von Formel (1) dispergiert, gelöst oder anderweitig aufgenommen werden kann. Nicht einschränkende Beispiele von hydrophilen Verdünnungsmitteln sind Wasser, organische hydrophile Verdünnungsmittel, wie einwertige Niederalkohole (beispielsweise C_1 - C_4) und Glykole und Polyole mit niedrigem Molekulargewicht, einschließlich Propylenglykol, Polyethylenglykol (beispielsweise Molekulargewicht 200 bis 600 g/Mol), Polypropylenglykol (beispielsweise Molekulargewicht 425 bis 2025 g/Mol), Glycerol, Butylenglykol, 1,2,4-Butantriol, Sorbitolester, 1,2,6-Hexantriol, Ethanol, Isopropanol, Sorbitolester, Butandiol, Etherpropanol, ethoxylierte Ether, propoxylierte Ether und Kombinationen davon. Wasser ist ein bevorzugtes Verdünnungsmittel. Die Zusammensetzung umfaßt vorzugsweise etwa 60 bis etwa 99,99% des hydrophilen Verdün-

nungsmittels.

[0023] Die Lösungen gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen typischerweise ein dermatologisch akzeptables hydrophiles Verdünnungsmittel. Die Lösungen, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, enthalten vorzugsweise etwa 60 bis etwa 99,99% des hydrophilen Verdünnungsmittels.

[0024] Aerosole gemäß der vorliegenden Erfindung können durch Zugeben eines Treibmittels zu einer Lösung, wie oben beschrieben, gebildet werden. Beispielhafte Treibmittel umfassen Chlor-fluorierte Kohlenwasserstoffe mit niedrigem Molekulargewicht. Zusätzliche Treibmittel, die hierin nützlich sind, werden in Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2. Auflage, Bd. 2, S. 443 bis 465 (1972) beschrieben, was hierin als Verweis aufgenommen wird. Aerosole werden typischerweise als ein Sprühprodukt auf die Haut aufgetragen.

[0025] Die topischen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, einschließlich Lotionen und Cremes, aber nicht darauf beschränkt, können ein dermatologisch akzeptables Aufweichungsmittel umfassen. Solche Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise etwa 2% bis etwa 50% des Aufweichungsmittels. Aufweichungsmittel schmieren gewöhnlich die Haut, erhöhen die Glätte und Geschmeidigkeit der Haut, verhindern oder mildern die Trockenheit der Haut und/oder schützen die Haut. Aufweichungsmittel sind typischerweise nicht mit Wasser mischbare, ölige oder wachsartige Materialien. Eine breite Vielzahl an geeigneten Aufweichungsmitteln ist bekannt und kann hierin verwendet werden. Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2. Auflage, Bd. 1, S. 32 bis 43 (1972), hierin als Verweis aufgenommen, enthält zahlreiche Beispiele von Materialien, die als ein Aufweichungsmittel geeignet sind.

[0026] Lotionen und Cremes gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen im allgemeinen ein Lösung-Träger-System und ein oder mehrere Aufweichungsmittel. Lotionen umfassen typischerweise etwa 1% bis etwa 20%, vorzugsweise etwa 5% bis etwa 10% Aufweichungsmittel; etwa 50% bis etwa 90%, vorzugsweise etwa 60% bis etwa 80% Wasser. Eine Creme umfaßt typischerweise etwa 5% bis etwa 50%, vorzugsweise etwa 10% bis etwa 20% Aufweichungsmittel; und etwa 45% bis etwa 85%, vorzugsweise etwa 50% bis etwa 75% Wasser.

[0027] Salben der vorliegenden Erfindung können eine einfache Trägergrundlage von tierischen oder pflanzlichen Ölen oder halbfesten Kohlenwasserstoffen (ölig); Absorptionssalbengrundlage, die Wasser absorbiert, um Emulsionen zu bilden, oder wasserlösliche Träger, beispielsweise einen wasserlöslichen Lösungsträger, umfassen. Salben können außerdem ein Verdickungsmittel, wie in Sagarin, *Cosmetics*,

Science and Technology, 2. Auflage, Bd. 1, S. 72 bis 73 (1972) beschrieben, hierin als Verweis aufgenommen, und/oder ein Aufweichungsmittel umfassen. Beispielsweise kann eine Salbe etwa 2% bis etwa 10% eines Aufweichungsmittels und etwa 0,1% bis etwa 2% eines Verdickungsmittels umfassen.

[0028] Bevorzugte Salben umfassen Eucerine und Glycerol; bevorzugte Gele umfassen Methylcellulose, Glycerol und Wasser oder umfassen Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Ethanol, Triethanolamin, Paraben und Wasser; bevorzugte Lösungen umfassen wässrige Lösungen oder Lösungen aus Ethylalkohole oder Propylenglykol.

[0029] Gemäß der Erfindung sind die Verbindungen von Formel (I) zur Behandlung von Hautstörungen oder Hautkrankheiten, einschließlich Schenkelgeschwürbildung, Jugendakne, Akne-Rosazea, Schuppenflechte, atopische Dermatitis und Weißfleckenkrankheit, nützlich.

[0030] Außerdem ist gezeigt worden, daß die Verbindungen von Formel (I) bei der Behandlung von Haarausfall, insbesondere Haarschwund, androgener Haarschwund und Haarschwund, verursacht als eine Nebenwirkung der Chemotherapie oder Strahlentherapie, nützlich sind.

[0031] Außerdem ist gezeigt worden, daß die Verbindungen von Formel (I) bei der Behandlung von Verbrennungen und Brandwunden (insbesondere ersten und ersten/zweiten Verbrennungsgrades und Brandwunden) und bei der Wundheilung sowie bei der Behandlung von Sonnenbränden nützlich sind.

[0032] Eine prophylaktische oder präventive Fähigkeit der Verbindungen von Formel (I) ist ebenso für chronische und wiederkehrende Krankheiten, wie beispielsweise Schuppenflechte, Beingeschwüre oder Akne, gezeigt worden. Die präventive Wirkung besteht darin, die Verbesserung eines vorher geheilten Status für einen verlängerten Zeitraum nach dem Aufhören der aktiven pathologischen Symptome zu halten.

[0033] Die Verbindungen von Formel (I) zeigen ebenso Nützlichkeit in der Kosmetologie, insbesondere bei der Bereitstellung der Regeneration und Glättung der Haut; daher wird die Behandlung von hautalternden Wirkungen, wie Falten usw., ebenso von der vorliegenden Erfindung berücksichtigt.

[0034] Zusätzliche Hilfsmittel, die in der Technik bekannt sind, können ebenso in den Formulierungen der vorliegenden Erfindung einbezogen werden; insbesondere können allgemein verwendete Stabilisatoren vorteilhaft einbezogen werden, was es ermöglicht, daß die Formulierungen für einen geeigneten Zeitraum, beispielsweise für bis zu 2 Jahre stabil blei-

ben.

[0035] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ebenso die Verwendung von Verbindungen von Formel (I), wie oben definiert, in Verbindung mit anderen therapeutisch wirksamen Verbindungen, die bei der Behandlung von Hautstörungen und Hautkrankheiten und anderen Zuständen, auf die man sich oben bezieht, verwendet werden, bereitgestellt. Ebenso werden Formulierungen bereitgestellt, die eine Verbindung von Formel (I) in Verbindung mit ein oder mehreren dieser anderen therapeutisch wirksamen Verbindungen umfassen. Geeignete andere therapeutisch wirksame Verbindungen umfassen beispielsweise Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Coenzym Q, Harnstoff (insbesondere 1 bis 30%), Allantoin (insbesondere 0,1 bis 1%), Benzoylperoxid (5 bis 10%), Menthol, Lecithin, Salicylsäure (insbesondere 0,5 bis 10%), Panthenol (insbesondere 0,5 bis 5%) und Antibiotika, insbesondere Erythromycinbase (1 bis 5%), Clindamycinphosphat (1 bis 5%) und Tetracyclinhydrochlorid (1 bis 5%), wobei die Mengen, die in den Klammern spezifiziert werden, besonders geeignete, aber nicht-einschränkende Mengen sind, die sich für diese Formulierungen auf das Gewicht beziehen.

[0036] Die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele dienen dazu, die vorliegende Erfindung weiter darzustellen. Die prozentualen Mengen beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel 1

Eine Salbe, bestehend aus:	
Eucerin	30 %
Glycerol	60 %
Verbindung von Formel (I)	10 %

[0037] Die Salbe wurde folgendermaßen hergestellt. Die Verbindung von Formel (I) wurde pulverisiert und mit einer kleinen Menge an Eucerine gemischt, bis sie homogen war, dann wurden das restliche Eucerine und Glycerol zugegeben und das gesamte Gemisch, bis es homogen war, gerührt.

[0038] Eine Salbe von Beispiel 1, die 1-Methylnicotinamidchlorid enthält, wurde topisch zur Behandlung von Schuppenflechte in einer Gruppe von 7 Patienten aufgetragen. Nach zehn Tagen Behandlung mit der Salbe zeigten sechs von den Patienten eine beträchtliche Verbesserung, die aus der Verminderung der Knötchen und Aufhören der Rötungen bestand. Keiner der Patienten zeigte irgendwelche negativen Wirkungen bei der Behandlung mit der Salbe.

Beispiel 2

Ein Gel, bestehend aus:	
Methylcellulose	5 %
Glycerol	12 %
Wasser	82,5 %
Verbindung von Formel (I)	0,5 %

[0039] Das Gel wurde folgendermaßen hergestellt. Pulverisierte Methylcellulose wurde zu heißem Wasser während intensiven Rührens zugegeben. Die resultierende Dispersion wurde auf etwa 6°C abgekühlt und mit Glycerol gemischt. Die Verbindung von Formel (I) wurde dann zugegeben und das gesamte Gemisch, bis es homogen war, gerührt.

[0040] Ein Gel von Beispiel 2, das 1-Methylnicotinamidcitrat enthält, wurde zur topischen Behandlung von Beingeschwüren in einer Gruppe von 5 Patienten aufgetragen. Nach zehn Tagen Behandlung zeigten alle Patienten eine signifikante Verbesserung, die in der Beschleunigung der Granulation und Epithelisierung bestand. Keiner der Patienten zeigte irgendwelche negativen Wirkungen bei der Behandlung mit dem Gel.

Beispiel 3

Ein Gel, bestehend aus:	
Methylcellulose	5 %
Glycerol	12 %
Wasser	82,7 %
Verbindung von Formel (I)	0,3 %

[0041] Das Gel wurde analog zu Beispiel 3 hergestellt.

[0042] Ein Gel von Beispiel 3, das 1-Methylnicotinamidchlorid enthält, wurde zur topischen Behandlung von Jugendakne in einer Gruppe von 6 Patienten aufgetragen. Nach der Behandlung hörten die aktiven pathologischen Symptome bei allen Patienten auf.

[0043] Es ist ebenso gezeigt worden, daß eine analoge Gelformulierung der Beispiele 2 und 3, umfassend Polyacrylsäure, Propylenglykol, Ethanol, Triethanolamin, Paraben und vollentsalztes Wasser zusätzlich zu einer Verbindung von Formel (I), klinisch wirksam ist.

Beispiel 4

Eine Lösung, bestehend aus:	
Ethylalkohol	40 %
Wasser	59,99 %
Verbindung von Formel (I)	0,01 %

[0044] Die Lösung wurde folgendermaßen hergestellt. Die Verbindung von Formel (I) wurde in Wasser gelöst, dann wurde Ethylalkohol zugegeben und die resultierende Lösung auf Umgebungstemperatur abgekühlt.

[0045] Eine Lösung von Beispiel 4, die 1-Methylnicotinamidlactat enthält, wurde aufgetragen, um ein Wiederauftreten der Jugendakne in der Gruppe von Patienten aus Beispiel 3 zu verhindern. Alle Patienten zeigten über einen längeren Zeitraum die Verbesserung nach dem Aufhören der aktiven pathologischen Symptome. Keiner der Patienten zeigte irgendwelche negativen Wirkungen bei der Behandlung mit der Lösung.

Beispiel 5

[0046] Der Einfluß der topischen Auftragung von 1-Methylnicotinamidsalzen auf Haarausfall wurde bei 10 Patienten mit Haarschwund und bei 24 Patienten mit Haarausfall ohne besonders bekannte Ursache untersucht.

[0047] Die Patienten mit Haarschwund nutzten ein Shampoo, das 0,5 Gew.-% 1-Methylnicotinamidchlorid enthält, entweder jeden Tag oder jeden zweiten Tag, und trugen das Gel von Beispiel 3 zweimal täglich auf. Der Haarnachwuchs wurde bei 8 der Patienten während des ersten Monats der Behandlung beobachtet. Bei den übrigen Patienten ist, obwohl kein Haarnachwuchs nach einen Monat Behandlung beobachtet wurde, das Fortschreiten der Krankheit gestoppt worden.

[0048] Die anderen Patienten mit Haarausfall nutzten das Shampoo, das 0,5 Gew.-% 1-Methylnicotinamidchlorid enthält, täglich. Bei allen Patienten ist das Fortschreiten des Haarausfalls gestoppt worden; bei einigen Patienten ist Haarnachwuchs beobachtet worden.

[0049] Keiner der Patienten berichtete nachteilige Wirkungen bei der Behandlung, wie Jucken und Hautirritationen.

[0050] Außerdem ist eine überraschende Wirkung, die in Verbindung mit der Behandlung von Haarausfall beobachtet wurde, daß in einigen Fällen graues Haar zu seiner früheren natürlichen Farbe zurück-

kehrte; außerdem ist diese Behandlung dafür gedacht, das Grauwerden der Haare zu verhindern. Diese Verwendung der Verbindungen von Formel (I), wie oben definiert, stellt einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung dar.

Beispiel 6

[0051] Der Einfluß der topischen Auftragung von 1-Methylnicotinamidsalzen auf Hautverbrennungen wurde bei 19 Patienten untersucht.

[0052] Das Gel von Beispiel 3 wurde mehrmals am Tag direkt auf die betroffene Stelle bei den Patienten mit Verbrennungen von UV-Strahlung und hohen Temperaturen sowie Brandwunden von heißen Flüssigkeiten topisch aufgetragen. Es waren 15 Patienten mit Verbrennungen ersten Grades und 4 Patienten mit Verbrennungen zweiten Grades.

[0053] Bei den Patienten mit Verbrennungen ersten Grades verminderten sich der Schmerz und das Ödem innerhalb der ersten 24 Stunden, löste sich das Erythem innerhalb 2 bis 3 Tagen bei 11 der Patienten wieder auf und bei den übrigen 4 Patienten wurde es nach 6 Tagen wieder aufgelöst.

[0054] Bei den Patienten mit Verbrennungen zweiten Grades verminderte sich der Schmerz ebenso innerhalb der ersten 2 Tage, wurden die Blasen in 1 bis 3 Tagen absorbiert, das Ödem in 2 bis 3 Tagen. Der Epithelisationsprozess von Abschürfungen und Oberflächengeschwüren war sehr schnell und trat innerhalb 7 bis 14 Tage in Abhängigkeit der Fläche auf.

[0055] Die übrigen Narben, die das Ergebnis der Geschwürheilung waren, wurden als rein kosmetisch betrachtet und wurden als solche sowohl vom Patienten als auch vom Arzt akzeptiert. Es wurden keine nachteiligen Wirkungen der Behandlung bemerkt.

[0056] Außerdem führte die ähnliche Auftragung des Gels von Beispiel 3 bei zehn Patienten mit ersten Sonnenbränden zur effektiven Verbesserung ihres Zustandes.

Weitere Beispiele

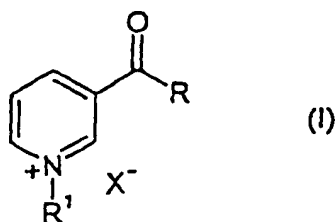
[0057] Ebenso ist gezeigt worden, daß Formulierungen, die die folgenden Verbindungen enthalten, bei der Behandlung von Hautkrankheiten und Hautstörungen, auf die man sich oben bezieht, speziell Akne und Schuppenflechte, klinisch wirksam sind:
1-Methylnicotinsäure;
1-Methylnicotinsäureethylestersalze;
1-Methylnicotinsäurepropylestersalze.

[0058] Es ist ebenso gezeigt worden, daß Formulierungen, die 1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid-salze enthalten, bei der Behandlung von Hautkrank-

heiten und Hautstörungen, auf die man sich oben bezieht, klinisch wirksam sind.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (I):



worin R die Gruppe NR^2R^3 oder die Gruppe OR^4 bedeutet;

R^1 einen Methylrest bedeutet;

R^2 und R^4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder einen C_{1-4} -Alkylrest bedeuten;

R^3 Wasserstoff, einen C_{1-4} -Alkylrest oder CH_2OH bedeutet

und X^- ein physiologisch geeignetes Gegenanion bedeutet;

für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hautkrankheiten oder Hautstörungen.

2. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Sonnenbrand, Verbrennungen oder Verbrühungen sowie zur Wundheilung.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R die Gruppe NR^2R^3 bedeutet.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^2 eine Methylgruppe oder Wasserstoff bedeutet.

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^3 CH_2OH oder Wasserstoff bedeutet.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R die Gruppe OR^4 und R^4 einen C_{1-4} -Alkylrest bedeuten.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 6, wobei R^4 eine Propyl- oder Ethylgruppe bedeutet.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Salz von 1-Methylnicotinamid oder ein Salz von 1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid ist.

9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Salz von 1-Methylnicotinsäureethylester oder ein Salz von 1-Methylnicotinsäurepropylester ist.

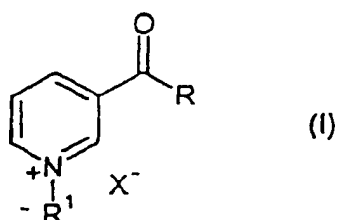
10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Salz der 1-Methylnicotinsäure ist.

11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Salz ein Chlorid, Benzoat, Salicylat, Acetat, Citrat oder Lactat ist.

12. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Verbindung der Formel (I)

1-Methylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinamid-citrat;
1-Methylnicotinamid-lactat;
1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinsäure-chlorid;
1-Methylnicotinsäure-ethylester-chlorid oder
1-Methylnicotinsäure-propylester-chlorid ist.

13. Verbindung der Formel (I)



worin R eine NR²R³-Gruppe oder eine OR⁴-Gruppe bedeutet;

R¹ eine Methylgruppe bedeutet;

R² Wasserstoff oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet;

R³ Wasserstoff, eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine CH₂OH-Gruppe bedeutet;

R⁴ eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet und

X⁻ ein physiologisch geeignetes Gegenanion bedeutet;

zur Verwendung zur Therapie.

14. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 3 bis 9 und 11 zur Verwendung zur Therapie.

15. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 13, wobei die Verbindung

1-Methylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinamid-citrat;
1-Methylnicotinamid-lactat;
1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinsäure-ethylester-chlorid oder
1-Methylnicotinsäure-propylester-chlorid ist, zur Verwendung zur Therapie.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 13 bis 15 in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Verdünnungsmitteln oder Hilfsmitteln.

17. Zusammensetzung gemäß Anspruch 16, zur topischen Anwendung und enthaltend etwa 90 bis

99,95% eines pharmazeutischen Grundträgers und etwa 0,005 bis etwa 10 Gewichts-% an der Verbindung gemäß Formel (I).

18. Zusammensetzung gemäß Anspruch 17, enthaltend etwa 0,01 bis etwa 10 Gewichts-% der Verbindung gemäß Formel (I).

19. Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 oder 18 in Form einer Salbe oder eines Gels.

20. Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 oder 18 in Form einer wässrigen Lösung.

21. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Verwendung als Kosmetikum.

22. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 21 aus der Gruppe, bestehend aus

1-Methylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinamid-citrat;
1-Methylnicotinamid-lactat;
1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinsäure-ethylester-chlorid oder
1-Methylnicotinsäure-propylester-chlorid, zur Verwendung als Kosmetikum.

23. Verfahren zur kosmetischen Behandlung der Haut eines Menschen oder Tieres, wobei man den Menschen oder das Tier mit einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 behandelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen