

### 5. ZUSAMMENFASSUNG (SUMMARY)

Eine optimale topische Therapie androgenabhängiger Erkrankungen erfordert eine ausreichende Wirksamkeit bei gleichzeitig geringen systemischen und lokalen Nebenwirkungen. Effektive Wirkstoffe assoziiert mit Transportsystemen, die den Arzneistoff zum Zielort bringen, könnten diese Voraussetzungen erfüllen. Entsprechende Versuche wurden mit CPA unternommen, das seit Jahren zur systemischen Behandlung von androgenetischer Alopezie, Akne und Hirsutismus bei der Frau dient.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde Cyproteronacetat bezüglich seiner pharmakokinetischen und –dynamischen Eigenschaften an Zellkulturen charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass CPA in der Haut nicht metabolisiert und die Vitalität der Hautzellen nicht beeinträchtigt wird. Außerdem besitzt CPA eine hohe Affinität zum Androgenrezeptor im Gegensatz zu seinem Spaltprodukt Cyproteron. Die Proliferation der Sebozytenzelllinie SZ95 hemmen CPA, RU 58841 sowie RUM nicht, was auf das Fehlen des erforderlichen Androgenrezeptors in unseren Zellkulturbedingungen zurückzuführen war.

Für die kutane Applikation wurden erste partiell stabile Nano- und Mikrodispersion mit CPA beladen, wobei auf Erfahrungen mit SLN Rezepturen mit der Lipidphase Compritol<sup>®</sup> bzw. Precirol<sup>®</sup> und dem Tensid Poloxamer 188 aufgebaut werden konnte. Trotz geringerer Kristallisationstendenz von Precirol<sup>®</sup> im Vergleich zu Compritol<sup>®</sup> war die Stabilität nicht voll zufriedenstellend. Durch den Wechsel von SLN zu ölbeladenen NLC wurde eine bessere physikalische Stabilität der Partikel erzielt. Unsere Modifikation hinsichtlich des Austauschs von Miglyol durch den Penetrationsverstärker Ölsäure in der flüssigen Phase führte ebenfalls zu einer Stabilisierung des Systems verglichen mit SLN. Um den Einfluss der Partikelgröße auf die Penetration zu untersuchen, wurden zudem Lipidmikropartikel auf Precirol-Basis hergestellt. Lichtmikroskopische Untersuchung, DSC, Partikelgrößenmessung sowie Parelektrische Spektroskopie dienten zur physikalischen Charakterisierung aller Zubereitungen. Mittels parelektrischer Spektroskopie konnte die Inkorporation des CPA in die Matrix der NLC und MS, bzw. die Assoziation des Wirkstoffes mit der Partikeloberfläche der SLN Zubereitungen festgestellt werden. Über die genaue Lokalisation des Wirkstoffes innerhalb der Matrix lässt sich aus unseren Untersuchungen allerdings kein Schluss ziehen.

Penetrationsstudien an Humanhaut zeigten ca. eine zweifache Anreicherung des CPA in der Epidermis nach der 6-stündigen Applikation von NLC-O, NLC-M und MS Dispersionen, sowie eine vierfache Anreicherung bei SLN gegenüber der Creme. Mit Nanoemulsion wurde dagegen eine bessere Aufnahme nicht erzielt. Der Einsatz des Penetrationsverstärkers Ölsäure in NLC System forderte die Penetration gegenüber Miglyol-haltigen NLC nicht. Mikropartikel führten zur Abnahme der resorbierten CPA Konzentration. Mikropartikel könnten ein System darstellen, das in der Therapie der Haarfollikel- oder Talgdrüsenkrankungen zur wünschenswerten Nebenwirkungsminimierung führt.

---

## Summary

An optimal topical therapy of androgenetic diseases requires a sufficient efficacy while systemic and local side effects remain mean. Effective drugs associated with delivery systems, which allow the drug transport to the side of disease could fulfill this assumption. In accordance with this, cyproterone acetate (CPA) was tested, which is an active pharmaceutical ingredient used in the treatment of female androgenetic alopecia, acne and hirsutismus for years.

First, pharmacodynamic and –kinetic of CPA were characterised in cell cultures. It was shown that CPA is not metabolised in the skin and the viability of the skin cells is not affected. Moreover, unlike its cleavage product CP, CPA has a high affinity to androgen receptor.

The proliferation of SZ95 cells is not inhibited by CPA, RU 58841 or RUM, which is due to the absence of AR in these cells in our cell culture condition.

For cutaneous application nano- and microdispersion were produced based on experience with SLN formulation with compritol and precinol as lipid phase and the tenside poloxamer 188, respectively. Despite of a low tendency of precinol for crystallisation compared to compritol, particle stability was not satisfactory. Changing from SLN to oil loaded NLC, we improved physical stability of the particles. Replacing miglyol by the penetration enhancer oleic acid stabilised the system too. To investigate the influence of the particle size on CPA penetration, precinol based microparticles were produced in addition. Light microscopy, DSC, particle size measurement as well as paretic spectroscopy served for physical characterisation of all preparations. Using paretic spectroscopy, the incorporation of CPA into the matrix of mixture of solid and liquid lipids and solid microspheres was detected. Curves obtained with solid lipid nanoparticle showed CPA attached to particle surface.

Skin penetration studies showed a twofold enhancement of CPA over the cream in human epidermis following the application of NLC-O, NLC-M and MS for 6 h. An about fourfold enhancement was seen following the application of SLN while we did not achieve any improved uptake when testing the nanoemulsion. The use of oleic acid as fluid phase of NLC did not increase the penetration compared to miglyol-based NLC. In contrast, microparticles seemed to decrease the CPA permeation.

Thus, microparticles may allow reducing systemic side effects in the therapy of hair follicle or sebaceous gland diseases.