

1. EINLEITUNG

Akne, androgenetische Alopezie und Hirsutismus sind androgenabhängige Erkrankungen der Haaranhangsgebilde Haar und Talgdrüse. Neue Wirkstoffträger, die eine gezielte Anreicherung des Arzneistoffes im Haarfollikel bzw. Talgdrüse bewirken, sollen entwickelt werden und eine effektive topische Therapie ermöglichen.

1.1 Haare und Haarzyklus

Mit Ausnahme der Fußsohlen, Handteller und Schleimhäute ist der menschlichen Körper behaart. Der Haarfollikel besteht aus dem Haarschaft, der Haarwurzel (Bulbus) und der Haarwurzelscheide (Abb. 1). Der Haarschaft ist der Teil des Haarfollikels, der aus der Haut herausragt. Er besteht aus keratinisierten, ausdifferenzierten Haarmatrixzellen, die die Haarrinde (Kortex) bilden. Zentral im Haarschaft liegt das röhrenförmige Haarmark (Medulla), ein mit Luft gefüllter Hohlraum, der nur beim Terminalhaar vorkommt. Die äußerste Schicht des Haares ist die Kutikula, die aus sich überlappenden Kutikularzellen besteht und die Haarrinde komplett überdeckt.

Der Haarwurzel reicht in das subkutane Fettgewebe in die Tiefe von 1-3 mm und bildet das Ende des Haarfollikels. Die Haarwurzel besteht aus zwei Einheiten; Haarmatrix und Haarpapille. Die Haarpapille ist durchblutet und versorgt die Haarmatrix mit Nährstoffen (Stenn and Paus, 2001). Mitotisch aktive Haarmatrix gehört zu den am schnellsten proliferierenden Geweben des Körpers und formiert sich zum Haarschaft. In der Wachstumsphase wird Melanin von benachbarten dendritisch verzweigten Melanozyten gebildet und in das Zytoplasma der Haarzellen eingebaut.

Der Haarfollikel ist seiner Länge nach von der inneren und äußeren epithelialen Haarwurzelscheide umgeben. Die innere Wurzelscheide setzt sich aus der äußeren Henle-Schicht, der mittleren Huxley-Schicht und der Kutikula zusammen. Alle drei Schichten stammen von am äußeren Rand gelegenen Matrixzellen ab. Die äußere Wurzelscheide stellt die äußerste Schicht des Haarfollikels dar und ist epithelialen Ursprungs.

Auf Grund der Haarmorphologie lassen sich in Abhängigkeit vom Alter und der Lokalisation drei verschiedenartig aufgebaute Haartypen unterscheiden: Lanugohaar, Vellushaar und Terminalhaar. Lanugohaar ist das Körperhaar des Feten, welches nach der Geburt durch das Vellus- und z.T. auch durch Terminalhaar ersetzt wird. Vellushaar (Wollhaar) ist kurz, dünn und unpigmentiert. Es bildet die allgemeine Körperbehaarung bis zur Pubertät und z.T. auch darüber hinaus. Als Terminalhaar bezeichnet man dickes, langes und markhaltiges Haar, das individuell pigmentiert ist. Die Kopfbehaarung, die Wimpern und die Augenbrauen bestehen bereits bei der Geburt aus Terminalhaar. Am Körper wird das Vellushaar beim Mann mit Beginn der Pubertät zu etwa 90 % durch Terminalhaar ersetzt, bei der Frau zu etwa 35 %. Als Intermediärhaar wird eine Übergangsform zwischen Vellus- und Terminalhaar bezeichnet, da ein Haarfollikel im Laufe seines Lebens beide Haartypen bilden kann. So werden z.B. in den Achselhöhlen und im Genitalbereich die Vellushaare in der Pubertät unter dem Einfluss der Sexualhormone in Terminalhaare umgewandelt. Beim anlagebedingten Haarausfall erfolgt dagegen eine Rückbildung vom Terminalhaar zu Vellushaar.

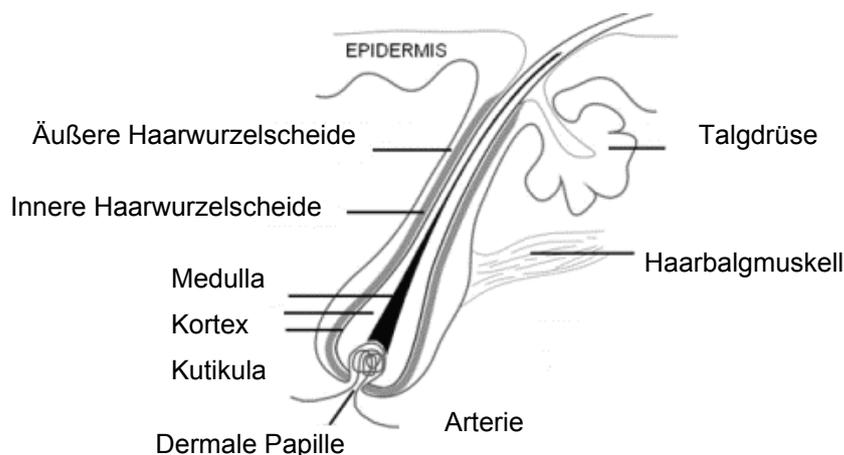


Abb. 1. : Struktur des Haarfollikels

Das *Haarwachstum* erfolgt nicht kontinuierlich, sondern in jedem Follikel wechseln sich die Wachstumsphase (Anagen), Regressionsphase (Katagen) und die Ruhephase (Telogen) in rhythmischer Folge ab (Abb. 2). Jeder Follikel folgt einem ihm eigenen Zyklus, der beim Menschen gegenüber der benachbarten Follikel zeitlich versetzt ist (Chase, 1954). Somit erfolgt die Haarproduktion asynchron und ermöglicht einen gleichmäßigen Haarbestand der Haut.

In der Anagen-Phase weisen Zellen der Haarmatrix eine hohe Stoffwechsellistung und mitotische Aktivität auf. Die Dauer der Anagenphase ist erblich vorgegeben und dauert individuell unterschiedlich 2-6 Jahre. In der Katagenphase sind eine Abnahme der mitotischen Aktivität und eine Verkleinerung der Haarwurzel zu beobachten. Der Haarkolben wird in die obere Follikelebene verschoben und die Kolbenhülle aus verhornten Zellen löst sich ab. Diese Phase dauert 1-2 Wochen. In der Telogenphase wird das Haar durch leichte mechanische Einflüsse aus der Kopfhaut herausgelöst, bzw. durch das nachwachsende Haar aus dem Follikel herausgeschoben.

Das Wachstum des Haares unterliegt der Kontrolle der dermalen Papille, die auch für die Regeneration des Follikels essentiell ist. Viele verschiedene Wachstumsfaktoren regulieren die Proliferation und Differenzierung der Zellen der dermalen Papille, wie der Insulin-like Growth Factor (IGF-1), Keratinocyte Growth Factor (KGF, FGF-7), Fibroblast Growth Factor (FGF-5), Epidermal Growth Factor (EGF) und Transforming Epidermal Growth Factor beta 2 (TGF- β 2). Androgene kontrollieren die Expression des IGF-1 Genes. In vitro Versuche zeigen, dass IGF-1 das Follikelwachstum stimuliert (Philpott et al., 1994) und den Eintritt in die Katagen-Phase verzögert (Itami et al., 1995). Der IGF-1 Rezeptor kommt in differenzierenden Zellen der dermalen Papille vor, proliferierende Zellen waren dagegen IGF-1 negativ. Die Expression des IGF-1 Rezeptors wird bei Übergang von der Anagen- zur Katagenphase abgeschaltet (Rudman et al., 1997). FGF-7 kommt in Zellen der dermalen Papille vor, sein Rezeptor in den Matrixzellen (Danilenko et al., 1996), FGF-7 behandelte Mäuse haben einen längeren Haarzyklus (du Cros, 1993). Wird der FGF-7 Rezeptor ausgeschaltet, sind die Haarentwicklung gestört und der Haarwuchs um 60-80 % reduziert (Werner et al., 1994). Dihydrotestosteron (DHT) stimuliert die TGF- β 2 Synthese in den Zellen der dermalen Papille und unterdrückt die Proliferation epithelialer Zellen. DHT stimuliert die Synthese von Caspasen, die zur Apoptose führen. Dementsprechend verlängern TGF- β Antagonisten den Haarzyklus in vitro und in vivo (Hibino and Nishiyama, 2004).

Androgene beeinflussen das Haarwachstum auf vielfältige Weise. In der Pubertät sind Androgene für die Umwandlung des Vellushaars in Terminalhaar in bestimmten Bereichen des Körpers (Genitalbereich, Barthaar) essentiell. Bei genetischer Disposition bewirken Androgene im frontalen Kopfhautbereich die Rückbildung des Terminalhaars in Vellushaar, so entsteht eine androgenetische Alopezie. Schon Hamilton hat vor über 50 Jahren beobachtet, dass kastrierte Männer keinen Haarausfall entwickeln, dieser aber durch Testosterongabe ausgelöst werden kann (Hamilton, 1958).

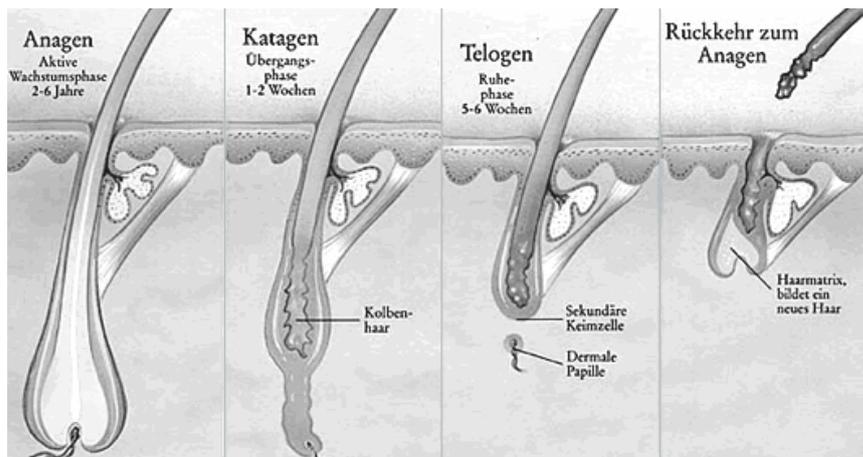


Abb. 2: Haarzyklus (nach www.aesthetic-network.de/site/_images/div/haarzyklus_druck.gif)

1.2 Die Talgdrüse

Androgene sind zudem an der Talgbildung beteiligt. Mit Ausnahme der freien Talgdrüsen der Genitalschleimhaut, sowie am Lippenrot und an der Mundschleimhaut münden Talgdrüsen als holokrine lipidproduzierende Drüsen in den infundibulären Abschnitt des Follikelapparats (Abb. 3). Zahl und Morphologie der Talgdrüsen schwanken erheblich; seborrhische Regionen, wie Kopfhaut, Gesicht und mediale Thoraxregion enthalten eine Vielzahl relativ großer viellappiger Talgdrüsen. An den Extremitäten findet man dagegen kleine einlappige Talgdrüsen.

Talgdrüsen reichen in die Hauttiefe von etwa 500 µm und bestehen aus einem vielschichtigen Epithel. Dieses Epithel bildet beerenförmige Azini, die sich zu mehreren Ausführungsgängen zusammenschließen. Periphere Azini sind mit mitotisch aktiven Stammzellen besetzt, diese migrieren in das Zentrum einer Talgdrüse und differenzieren dort zu lipidhaltigen Sebozyten aus. Ein voll-differenzierter Sebozyt hat einen pyknotischen Zellkern, ist mit bis zu 60 Lipidvakuolen gefüllt und bildet mit anderen reifen Sebozyten sog. Lipid-Forming-Colonies (LFC). Bei Ruptur der Zelle gelang der Talg (das Sebum) über den Haarfollikel auf die Hautoberfläche. Sebum macht die Haut geschmeidig und schützt sie gegen Austrocknung. In den Ausführungsgängen befinden sich Zellen, die sowohl Merkmale eines Sebozyten als auch eines Keratinozyten, d.h. Lipidtröpfchen und Elemente einer Keratinisierung aufweisen. Sebozyten teilen sich viel schneller als die Zellen der dermalen Papille, eine komplette Erneuerung erfolgt jeden Monat (Epstein and Epstein, 1966).

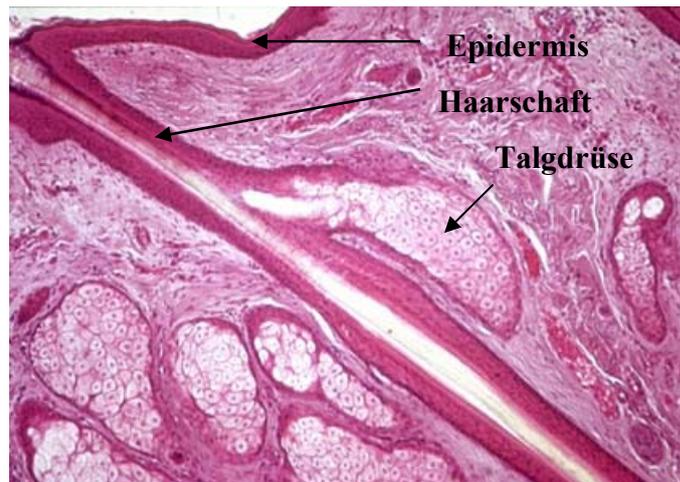


Abb. 3: Histologischer Schnitt durch einen Haarfollikel mit zugehöriger Talgdrüse (www.keele.ac.uk/.../histologyimages/t146.jpg)

Die steigende Androgenbildung in der Pubertät stimuliert die Sebumproduktion durch Stimulation der Proliferation und Reifung von Sebozyten (Slayden et al., 2001). Auch das Aktivierungsprodukt von Testosteron DHT stimuliert die Proliferation von Sebozyten (Akamatsu et al., 1992), eine stimulierende Wirkung auf die Lipogenese ist aber umstritten. In vitro konnte mit DHT nur eine schwache bzw. keine Differenzierung von Sebozyten erreicht werden (Akamatsu et al., 1992; Guy et al., 1996). Daher sollten auch andere Faktoren an der Sebozytendifferenzierung beteiligt sein, eine Bedeutung von Peroxisom Proliferator-aktiviertem Rezeptor (PPAR) wird zunehmend diskutiert. PPARs gehören zu den nuklearen Hormonrezeptoren. Sie werden in drei Subtypen unterteilt; PPAR- α , PPAR- δ und PPAR- γ . In Gegenwart eines PPAR- α / - δ Aktivators Linolsäure (Weindl et al., 2005), kam es zur signifikanten Induktion der LFC-Bildung bei Rattensebozyten (Rosenfield et al., 1998) und bei einer humanen immortalisierten Zelllinie SZ95 (Chen et al., 2003). Da weder mit einem spezifischen Liganden PPAR- α noch für PPAR- γ eine Lipidsynthese beobachtet wurde, scheint PPAR- δ für die terminale Differenzierung von Rattensebozyten und SZ95 Zellen verantwortlich zu sein.

Weitere Faktoren, die zur Differenzierung von Sebozyten beitragen können, sind Wachstumshormon (Nicolau et al., 1987) und Corticotropin Releasing Hormon (Zouboulis et al., 2002), während Insulin-like Growth Factor (IGF) die Proliferation von Sebozyten fördert (Deplewski and Rosenfield, 1999).

1.3 Androgene

Die Anwesenheit von Androgenen ist Voraussetzung für die Entwicklung von Talgdrüsen und Terminalhaaren im Genitalbereich. Testosteron, das wichtigste zirkulierende Androgen, entsteht aus Cholesterol in den Leydig-Zellen des Hodens, im Ovar und in geringer Menge in der Nebennierenrinde der Frau. Andere Androgene, Dehydroepiandrosteron (DHEA), Androstendion und Androstendiol, werden bei beiden Geschlechtern in der Nebennierenrinde, ferner auch in Ovar oder Hoden gebildet. Dihydrotestosteron (DHT) entsteht durch die Reduktion von Testosteron in der Peripherie. Obwohl Testosteron und DHT über denselben Rezeptor wirken, ist ihre Wirkung unterschiedlich. Testosteron induziert die fetale Differenzierung der Wolffschen Gänge sowie die sexuelle Reifung und vermehrte Talgbildung in der Pubertät und reguliert bei Erwachsenen die Spermatogenese sowie Lutropinsynthese. DHT ist ferner für die terminale Form der Körperbehaarung verantwortlich. Während DHT bei genetisch prädisponierten Menschen im frontalem Bereich der Kopfhaut zu Haarausfall führen kann (androgensensitiv), wächst das Okzipitalhaar androgenunabhängig, Barthaar jedoch strikt androgenabhängig.

1.3.1 Metabolisierung von Androgenen in der Haut

Auch wenn die Haut Androgene nicht *de novo* synthetisieren kann, besitzt sie wichtige Enzyme, welche die weniger aktiven Androgene DHEA und Androstendion zu Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) umwandeln (Abb. 4). Bis zu 50 % des Testosterons eines erwachsenen Mannes, wird aus seinen Prekursoren in der Haut produziert (Labrie et al., 2000) und zirkuliert so dann im ganzen Körper. Schweiß-, Talgdrüsen und Haarfollikel scheinen dabei für den überwiegenden Teil der kutanen Androgenbildung verantwortlich zu sein. Androgen metabolisierende Enzyme, d.h. die 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (3 β -HSD) und die 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD), wurden in Sebozyten nachgewiesen (Sawaya and Penneys, 1992; Thiboutot et al., 1998), 17 β -HSD auch in Keratinozyten und in der Wurzelscheide des Haarfollikels (Crovato et al., 1973). Die größte Bedeutung bei der kutanen Metabolisierung besitzt aber die 5 α -Dihydroreduktase (5 α -R). Das in der Peripherie exprimierte Enzym katalysiert die irreversible Umwandlung von Testosteron zu DHT, das eine ungefähr 5-fach stärkere Affinität zu Androgenrezeptor besitzt

als Testosteron. Ein 5α -Reduktasemangel äußert sich als Pseudohermaphroditismus: betroffene Männer haben keinen oder nur einen spärlichen Bartwuchs und entwickeln keine androgenetische Alopezie, Akne oder Prostatahyperplasie. Bis jetzt wurden zwei Isoformen der 5α -R beschrieben: Typ 1 ist hauptsächlich in epidermalen und follikulären Keratinozyten, Fibroblasten aller Hautregionen, Melanozyten, Sebozyten, Schweißdrüsenzellen und Zellen der dermalen Papille von Bart, Okzipital- und Achselhaut lokalisiert. Typ 2 wurde in Fibroblasten der Genitalregion, im Prostatagewebe, Nebenhoden und auch in Haarfollikeln humaner Kopfhaut gefunden (Bayne et al., 1999).

Entscheidend für die Wirkung der Androgene ist deren Vorkommen in freier Form, d.h. des nicht an Transportproteine gebundenen Wirkstoff. Testosteron bindet zu 70 % an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHGB) und zu 19 % an Albumin. Die Synthese von SHGB und damit der Anteil des freien Testosterons wird durch verschiedene Faktoren wie z.B. Adipositas oder eine Therapie mit Glucocorticoiden bzw. Androgenen beeinflusst.

Potente Androgene können durch Umwandlung in schwächere Androgene, durch Metabolisierung zu Östrogenen mittels Aromatisierung und durch Glucuronidierung partiell oder vollständig inaktiviert werden.

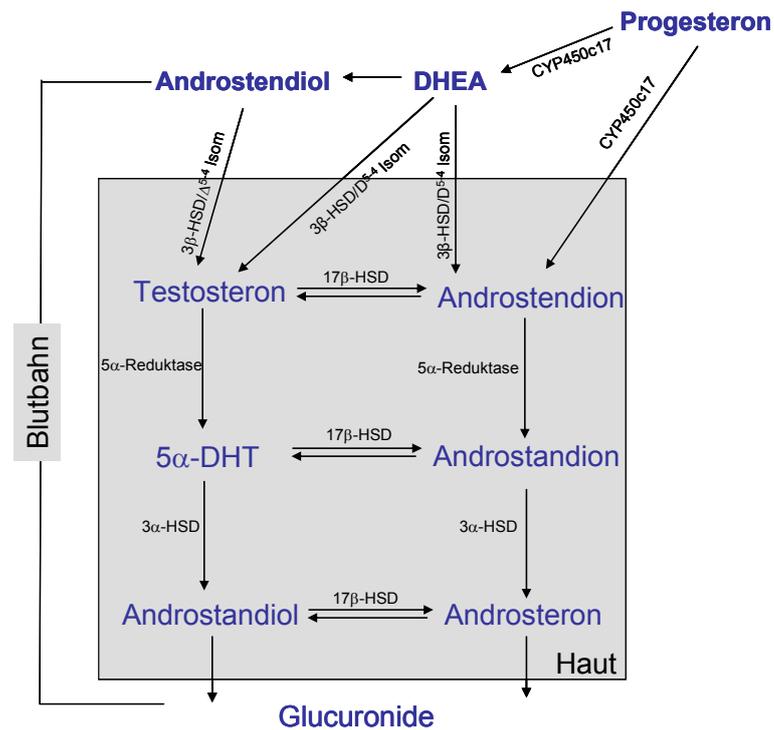


Abb. 4: Regulation der Androgenbildung in der menschlichen Haut (nach Plettenberg et al., 1999), DHEA Dehydroepiandrosteron, 17β-HSD 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase, 5α-DHT 5α-Dihydrotestosteron, 3β-HSD/Δ⁵⁻⁴ Isom. 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase/Δ⁵⁻⁴ Isomerase, 3α-HSD 3α-Hydroxysteroiddehydrogenase, CYP450c17 Cytochrom P450c17.

1.3.2 Der Androgenrezeptor und seine Lokalisation in der Haut

Die Wirkung der Androgene wird über den Androgenrezeptor (AR) vermittelt. Dieser ist ein Mitglied der nuklearen Rezeptor-Superfamilie, die Rezeptoren für Schilddrüsenhormone, Vitamin D₃, Retinoide, PPAR und zahlreiche „Orphan“ Rezeptoren umfasst. Das AR-Gen ist auf dem X-Chromosom (Xq12-22 Region) lokalisiert und besteht aus 917 Aminosäuren mit einer Molekülmasse von 98,845 kD (Brinkmann et al., 1989). Nach Bindung von Androgenen aktiviert dieser Transkriptionsfaktor spezifische Gene, die für die normale Entwicklung des Mannes verantwortlich sind. Eine Mutation des AR-Genes führt beim Fetus zum androgeninsensitiven Syndrom und ein phänotypisch weibliches Kind wird geboren. Diese Personen bilden kein Sebum und entwickeln keine Akne. AR sind auch an pathogenen Prozessen wie Prostatakarzinom, Akne, androgenetische Alopezie und Hirsutismus beteiligt. In Abwesenheit eines Ligandens befindet sich AR im Zytoplasma (Abb. 5). Die Bindung der Androgene an AR ruft eine Konformationsänderung des Rezeptorproteins hervor und dieser

Komplex wandert in den Zellkern. Der AR-Komplex bindet dort an spezifische Hormon-responsive Elemente (Androgen-responsive Elemente, ARE) in der Promotorregion androgenregulierter Gene und kontrolliert so deren Transkription und die spezifische Zellantwort (Gao et al., 2005).

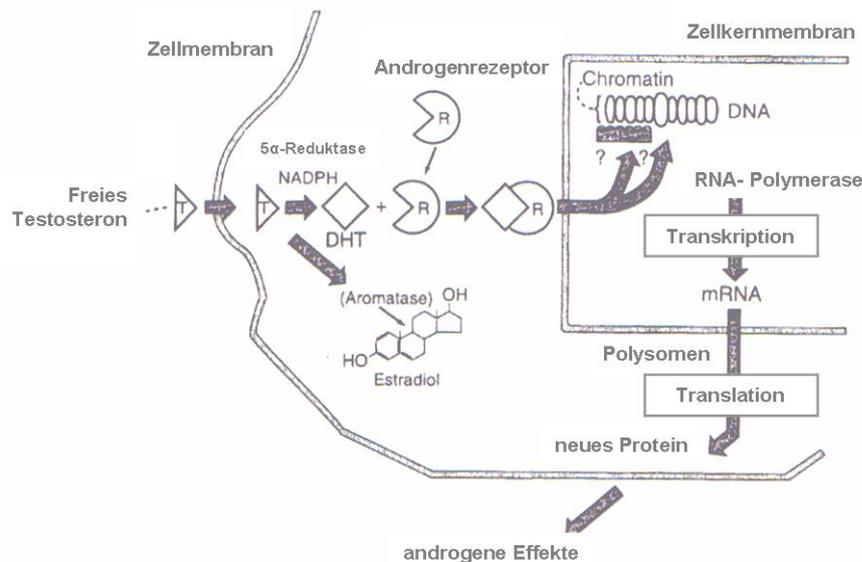


Abb. 5: Funktion des Androgenrezeptors (nach Sawaya, 1997)

Androgenrezeptoren finden sich in großer Zahl in der Haut des Genitalbereiches, in Fibroblasten, epidermalen Zellen, glatten Muskelzellen und in dem Gefäßendothel. In der Haut anderer Regionen bilden AR vor allem von Basalzellen, differenzierenden Sebozyten, Schweißdrüsenzellen und Fibroblasten (Blauer et al., 1991). Keratinozyten weisen nur eine niedrige AR Expression auf (Inui et al., 2000). Die Literatur über die Lokalisierung des Androgenrezeptors in den Haarfollikeln ist sehr kontrovers, da Antikörper unterschiedlicher Selektivität zum Nachweis eingesetzt wurden. AR wurde in der äußeren Haarwurzelscheide gefunden (Blauer et al., 1991). Choudhry et al. fand auch die Expression in der dermalen Papille, nicht aber in der inneren und äußeren Haarwurzelscheide. Bei Männern wurden AR in 58 %, bei Frauen dagegen nur in 20 % der Zellen der dermalen Papille gefunden (Choudhry et al., 1992). AR-mRNA wurde auch in den Zellen der dermalen Papille der Bart- und Achselhaaren gefunden, nur selten dagegen in solchen von Okzipitalhaar (Ando et al., 1999). In der Tat exprimieren Haarfollikel aus androgensensitiven Regionen der Haut viel mehr AR als solche aus androgen-insensitiven Arealen (Randall et al., 1992). Vor allem

haben Haarfollikel aus einer Glatzenregion viel mehr AR als die aus einer behaarten Kopfhaut (Hibberts et al., 1998).

1.4 Androgenabhängige Erkrankungen und ihre Therapie

Androgenetische Alopezie. Die androgenetische Alopezie (AGA) ist die weitaus häufigste Form des Haarausfalls. Auch wenn sich eine AGA bei Frauen und Männern unterschiedlich manifestiert (Abb. 6), unterliegt sie denselben Pathomechanismen. Charakteristisch ist die verkürzte Anagen-Phase des Haarfollikels, was zur Miniaturisierung der dermalen Papille und Zunahme des Anteils der Haare in der Telogen-Phase führt. Vor allem das Haar auf der Kopfoberfläche wandelt sich vom Terminalhaar zu Vellushaar um (Paus and Cotsarelis, 1999), die Haare erscheinen dünner und kürzer. Durch Apoptose gehen auch Haarpapillenzellen verloren. Androgene sind wichtige Realisationsfaktoren, wobei aber nicht nur der Androgenplasmaspiegel, sondern auch die Sensitivität genetisch prädisponierter Haarfollikel erhöht ist. Die Anlage zur Glatzenbildung wird wahrscheinlich polygen vererbt. Vor allem die Variationen im AR (GCN Locus im Exon 1) sind für die Ausprägung der AGA wichtig, die Variation wird entsprechend der Lokalisation des AR-Genes auf dem X-Chromosom in der mütterlichen Erblinie weitergegeben (Hillmer et al., 2005). Wahrscheinlich beeinflussen weitere genetische Faktoren die AGA Entwicklung, dazu gehören allerdings nicht die Gene für 5α -Reduktase Typ 1 und 2 sowie das Gen der Steroidsulfatase (Hoffmann and Happle, 1999; Trueb and Meyer, 2000).

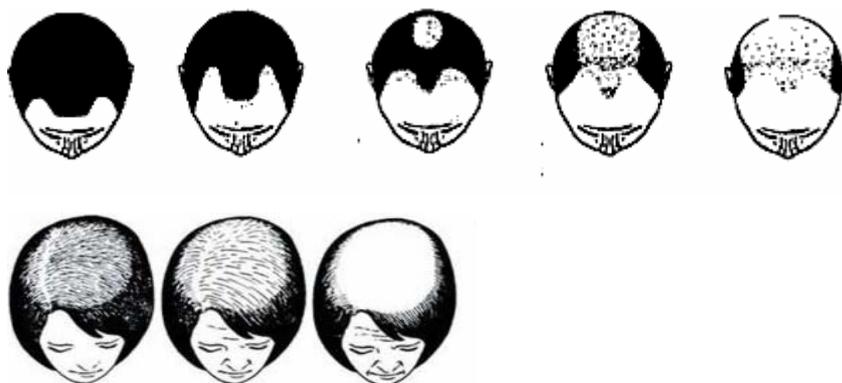


Abb. 6: Androgenetische Alopezie (nach Deplewski and Rosenfield, 2000)

Hirsutismus. Als Hirsutismus bezeichnet man eine androgenbedingte vermehrte Körperbehaarung der Frau. Unter dieser Erkrankung leiden rund 5 % der Frauen, meist infolge verstärkter ovariellen und adrenalen Androgenproduktion, erhöhter Empfindlichkeit der Zellen der dermalen Papille für Androgene oder durch die mit dem polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS) verbundene stark erhöhte Androgensynthese. In Folge dessen kommt es vor allem im Gesicht, an den Brüsten, Schultern, im Schambereich und an den Extremitäten zu einer Umwandlung von Vellushaar in Terminalhaar und damit zu einem männlichen Behaarungstyp (Abb. 7).

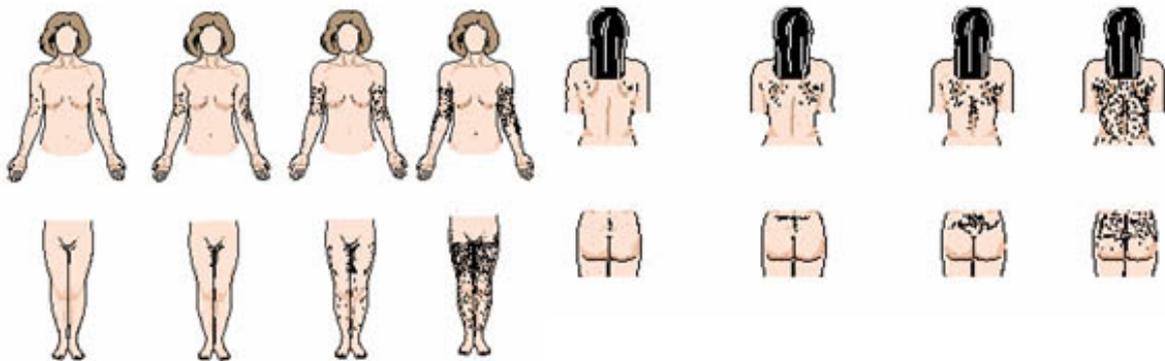


Abb. 7: Hirsutismus (<http://www.femalepatient.com/html/arc/sel/oct>)

Akne. Akne ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Dermatologie, sie tritt erstmal vor allem in der Pubertät auf. Bei 10 % aller Patienten bleiben Aknelässionen auch nach dem 25. Lebensjahr bis in die vierte Dekade hinein bestehen. Unter dem Einfluss der Androgene, vor allem DHT, steigt in Regionen mit großer Talgdrüsendichte (Gesicht-, Brust- und Schulterregion) die Sebozytenproliferation und Differenzierung. Eine als Primärveränderung gleichzeitig bestehende Hyperkeratinisierung im Follikelkanal behindert den Abfluss des Sebums und es entsteht ein ideales Milieu für die Vermehrung anaerober Bakterien, wie z.B. *Propionibacterium acnes* mit der Folge einer lokalen Entzündung. Selbst in Talgdrüsen gesunder Haut wurde eine gesteigerte Expression pro-entzündlicher Zytokine IL-1 α , IL-1 β und TNF- α ohne externe Stimulation gefunden (Anttila et al., 1992; Boehm et al., 1995). Die Zytokine induzieren die Leukotrien-B₄- (LTB₄-) Bildung sowie eine entzündliche Reaktion (Crooks and Stockley, 1998). LTB₄ ist ein natürlicher Ligand der PPAR α -, bzw. PPAR- γ -Rezeptoren, die an der Zellproliferation und Differenzierung wesentlich beteiligt sind. Es

wird vermutet, dass Sebumlipide die Entstehung entzündlicher Akneläsionen auch unabhängig von *Propionibacterium acnes* und systemischen pro-entzündlichen Faktoren induzieren können (Zouboulis, 2001).

Therapie androgenabhängiger Erkrankungen. Androgenetische Alopezie, Akne und Hirsutismus sind vor allem durch eine erhöhte Androgenrezeptorsensitivität und/oder erhöhte Androgenplasmapiegel charakterisiert. Als Angriffspunkte einer Arzneimitteltherapie kommen derzeit in erster Reihe die Hemmung der peripheren Umwandlung von Androgenen mit geringer AR-Affinität in stärker potente Androgene, eine Verdrängung des Androgens vom Androgenrezeptor, Senkung des Anteils von nicht an Transportproteine gebundenem Androgen sowie bei der Frau die Androgensynthesehemmung in Ovarien und Nebennierenrinde in Betracht. Weitere Targets werden gesucht.

Mit der Entdeckung von DHT als Androgen mit stärkerer Wirkung auf die Prostata aber auch Talgdrüse und Haarfollikel als Testosteron (Liang et al., 1983) wurden 5α -Reduktasehemmer als prinzipiell geeignete Pharmaka erkannt und zumindest für die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie entwickelt. Die Applikation bei AGA, Akne und Hirsutismus sollte das Einsatzspektrum der Pharmaka verbreiten. Finasterid, ein selektiver 5α -R Typ 2-Inhibitor ist zur Zeit der Goldstandard für die Therapie der AGA bei Männern, obgleich damit lediglich das Fortschreiten des Haarwuchses während einer kontinuierlicher Einnahme aufzuhalten oder zu verzögern ist (Van Neste et al., 2000). Bei Frauen zeigte sich aber Finasterid als unwirksam (Price et al., 2000). Weitere 5α -R Typ 2- Inhibitoren, wie MK-963, MK-434, Turosterid, Epristerid befinden sich noch in Entwicklung. Dutasterid, das beide Isoformen der 5α -R (Typ 1 und 2) hemmt, ist seit kurzem ebenfalls für Behandlung der Prostatahyperplasie zugelassen.

Androgenrezeptorantagonisten sind Verbindungen, die kompetitiv Testosteron und DHT vom AR verdrängen und somit mit der Translokation des Hormon/Rezeptor-Komplex in den Zellkern interferieren. Einige Antiandrogene hemmen zusätzlich die Aktivität von Schlüsselenzymen des Androgenmetabolismus. Antiandrogene werden bei Männern zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms eingesetzt, bei Frauen zur Therapie der androgenabhängigen Erkrankungen der Haut (AGA, Akne, Hirsutismus). Dabei gilt eine

Schwangerschaft wegen der Missbildungen der Geschlechtsorgane des Fetus sicher auszuschließen. Man unterscheidet Antiandrogene mit steroidal und nichtsteroidal Struktur.

Spironolacton ist ein steroidal Aldosteronrezeptorantagonist, der auch eine Affinität zum Androgenrezeptor besitzt. Außerdem hemmt Spironolacton Cytochrom P-450 und damit auch die Biosynthese von Androgenen (Menard et al., 1974), ferner inhibiert es die 5 α -Reduktase (Serafini et al., 1985). *In vitro* reduziert Spironolacton die Proliferation von humanen Sebozyten gewonnen aus der Gesichtsregion (Akamatsu et al., 1992). Es ist zur Therapie androgenabhängiger Erkrankungen verbunden mit Polyzystischen Ovar-Syndrom zugelassen.

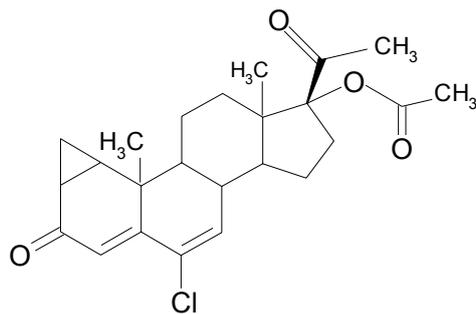
Cyproteronacetat (CPA). Das ursprünglich als Gestagen konzipierte Therapeutikum gilt seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts als Standardtherapeutikum zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen. Dank der gestagenen Wirkung unterdrückt CPA die Bildung bzw. Freisetzung von Gonadotropinen und somit bei der Frau die Follikelreifung und Ovulation. Außerdem hemmt CPA das Enzym 3 β -HSD in der Talgdrüse (Dumont et al., 1992) und der Sebozytenzelllinie SZ95 (Fritsch et al., 2001). Als Antiandrogen ist CPA beim Mann zur Therapie des Prostatakarzinoms, zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen, bei der Frau meist in Kombination mit Östrogenen zur Behandlung des schweren Hirsutismus und mittelschweren bis schweren Formen von androgenbedingtem Haarausfall und Akne zugelassen. Diese Kombination wirkt zudem kontrazeptiv.

Nach oraler Gabe wird CPA vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 38 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt unter anderem durch Hydroxylierung und Konjugation. Hauptmetabolit im Serum ist 15 β -Hydroxy-CPA.

Als Nebenwirkungen treten beim Mann reversible Gynäkomastie, Impotenz und Beeinträchtigungen der Spermatogenese und Libido auf. Bei Frauen muss vor Therapiebeginn eine Schwangerschaft wegen der Beeinflussung der Ausdifferenzierung der Genitalorgane bei männlichen Fetus ausgeschlossen werden.

Zurzeit steht CPA nur zur systemischen Behandlung zur Verfügung. Eine topische Therapie, welche die Wirkung an bestimmten Targetorganen, wie Talgdrüse und Haarfollikel entfalten könnte, ohne dass es zur systemischen Resorption in relevanten Umfang kommt, wäre sehr

wünschenswert. Dann könnten nämlich erstmals auch schwere androgenabhängige Hauterkrankungen des Mannes wie Akne, AGA evtl. mit CPA behandelt werden. Bis jetzt wurden allerdings nur wenige Studien mit topischen CPA durchgeführt. Eine ähnliche Wirksamkeit wie bei oraler Gabe wurde mit einem CPA-Liposomenpräparat bei Frauen mit Akne erzielt. Der CPA-Plasmaspiegel war bei topischer Anwendung verglichen mit der systemischen Therapie auf 1/10 reduziert (Gruber et al., 1998).



Formel: Cyproteronacetat

Chlormadinonacetat ist ein antiandrogen wirksames Gestagen, das allein oder in Kombination mit Ethinylestradiol oder Mestranol verabreicht werden kann.

Flutamid, ursprünglich als antibakterieller Wirkstoff entwickelt, ist ein schwaches nichtsteroidales Antiandrogen, das durch den First-Pass-Metabolismus zu dem stärker wirksamen Antiandrogen 2-Hydroxyflutamid umgewandelt wird. Flutamid ist vor allem zur Therapie des Prostatakarzinoms indiziert, kann aber Frauen im Rahmen eines Heilversuchs zu Behandlung des Polyzystischen Ovarialen Syndroms und der damit verbundenen Akne und Hirsutismus gegeben werden. Ob ein Einsatz auch bei AGA möglich ist, müssen weitere klinische Studien zeigen.

RU 58841 ist ein vielversprechender Vertreter aus der neuen Gruppe (nichtsteroidaler) Arylhydantoide mit einer ähnlich hohen Affinität zum Androgenrezeptor wie Testosteron (Battmann et al., 1994). Die Wirksamkeit von RU 58841 bei androgenetischer Alopezie und Akne wurde in Tierexperimenten belegt. Am Syrischen Hamster wurde bei topischer RU 58841 Applikation über 4 Wochen eine Verkleinerung des Flankenorgans, einen Äquivalent der Talgdrüse (Tiermodell) um 60 % beobachtet (Matias and Gaillard, 1995). Bei Stumpfschwanzmakakaffen, einer Tierart, die einen männlichen Typ der AGA entwickelt,

kam es nach einer topischen Applikation von RU 58841 über einen Zeitraum von 11 Monaten zur Erhöhung der Haardichte, -dicke und -länge (Obana et al., 1997).

Auch der H₂-Rezeptorantagonist *Cimetidin* ist ein schwacher Androgenrezeptorantagonist. Schon 1981 wurde über seine antiandrogenen Effekte am Flankenorgan beim Syrischen Hamster berichtet (Gloor et al., 1981), allerdings war der antiandrogene Effekte für einen Einsatz bei Akne- und Hirsutismusbehandlung nicht ausreichend (Golditch and Price, 1990; Lissak et al., 1989).

Weitere Therapieoptionen. Retinoide wie Isotretinoin, Tretinoin und Adapalen reduzieren durch Bindung an Retinoidrezeptoren die Proliferation und Differenzierung der Talgdrüsenzellen (Strauss et al., 1980). Gleichzeitig senken sie die gesteigerte Keratinozytenproliferation sowie die pathologisch erhöhte Adhärenz der Zellen im Infundifulum des Follikelkanals (Gollnick and Krautheim, 2003). Während Tretinoin und Adapalen nur topisch angewendet werden, ist bei Isotretinoin eine systemische Therapie prinzipiell möglich, allerdings beschränkt das hohe teratogene Risiko diese Anwendung bei der Frau auf schwerste Fälle.

Eine Estrogen/Gestagen- Kombination in Form oraler Kontrazeptiva ist bei Frauen mit ovariellen Hyperandrogenämie die Behandlung der 1. Wahl (Deplewski and Rosenfield, 2000). Estrogene hemmen die Androgensynthese im Ovar und in der Nebennierenrinde und erhöhen die Konzentration von SHBG und somit die Eiweißbindung der Androgene (Lemay and Poulin, 2002; Zouboulis and Piquero-Martin, 2003). Gestagene fördern den Abbau des Testosterons. Zu Bevorzugen sind orale Kontrazeptiva mit Gestagenen ohne androgene Aktivität, wie Desogestrel, Gestoden oder Norgestimat (Henzen, 2001). Eine Kombination von oralen Kontrazeptiva mit Antiandrogenen wie z.B. Cyproteronacetat ist besonders effektiv.

Durch Hemmung von *Propionibacterium acnes* wirken Antibiotika auf Aknelässionen antientzündlich, sind aber mit Risiko einer Resistenzentwicklung verbunden (Bojar and Holland, 2004).

Mit neuen Erkenntnissen zur Pathophysiologie der Akne werden auch neue Therapieansätze denkbar. 5-Lipoxygenase- Inhibitoren (Zileuton), welche die Synthese von LTB₄ hemmen, reduzierten in einer ersten Studie zufolge die Sebumproduktion in gleichen Ausmaß wie niedrig dosiertes Isotretinoin (Zouboulis Ch et al., 2005).

Seit kurzem ist das Topikum Eflornithin für Frauen mit Hirsutismus zugelassen. Eflornithin ist ein irreversibler Hemmstoff der Ornithin-Decarboxylase. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Ornithin in Putrescin und andere Polyamine, die ihrerseits an der Regulation von Zellwachstum und -differenzierung, auch im Haarfollikel, beteiligt sind. Dadurch wird die Bildung des Haarschaftes verlangsamt (Azziz, 2003).

Als Alternative bei Hirsutismus stehen Analoga von Gonadotropin-releasing-Hormone (GnRH) wie Buserelin oder Nafarelin zur Verfügung, die Anwendung erfolgt subkutan, i.m.-Depot oder intranasal. Zur Suppression der andrenalen Adrogensynthese sind Glucocorticoide (Dexamethason, Prednison) Therapie der 1. Wahl. Glucocorticoide interferieren mit der Androgensynthese in der Nebennierenrinde durch die Hemmung der ACTH Sekretion.

Zur AGA Therapie eignet sich ferner Minoxidil. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung wie der Förderung des Haarwachstums ist eine Blockade ATP-gesteuerter K⁺-Kanäle. Klinische Studien zeigten bei Männern ein starkes Haarwachstum an der Tonsur, jedoch nicht an der Frontalkopfhaut (DeVillez, 1987; Savin, 1987), bei Frauen befriedigt die klinische Wirksamkeit nicht (Birch et al., 2002).

Eine besonders innovative Variante der Therapie aller Formen androgenabhängiger Erkrankungen ist die Transfektion von Hautzellen mit Antisense-Nukleotiden gegen AR. Erste *in vitro* Versuche zur Reduktion der Expression des ARs mit Thioat- und Ribosyl-Antisense Oligonukleotiden haben eine verminderte Expression des ARs und eine starke Reduktion der biologischen Aktivität in humanen Sebozyten und Keratinozyten gezeigt (Fimmel et al., 2000). Diese Therapie ist allerdings noch weit von einer klinischen Nutzung entfernt.

1.5 Barrierefunktion der Haut

Bei einer topischen Therapie ist die Haut der Wirkort des Arzneimittels. Die Effektivität dieser Therapie ist davon abhängig, inwieweit es gelingt, in den Läsionen ein optimales Konzentrations-Zeit-Profil des Wirkstoffs zu erreichen.

Bei menschlicher Haut unterscheidet man zwei Schichten, die Epidermis und das Korium (Dermis). Unter der Dermis befindet sich subkutanes Fettgewebe. Die Epidermis ist ein mehrschichtiges Plattenepithel, dessen Basalzellen sich ständig teilen. Die Epidermis weist eine Dicke von 50-200 μm auf und verfügt über keine Blutgefäße. Bei der Epidermis unterscheidet man von innen nach außen die Schichten Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum, die verschiedene Differenzierungsstadien der Keratinozyten darstellen. Das Korium (die Dermis) ist ein Bindegewebe und besteht vor allem aus Kollagen- und Elastinfasern. In die Grundsubstanz sind Fibroblasten eingebettet. In der Dermis befinden sich auch verschieden Hautanhangsorgane, wie Haare, Talgdrüsen und zahlreiche Nerven, die vom einen kapillaren Gefäßnetz umgeben sind.

Das Stratum corneum stellt die Hauptbarriere der Haut dar. Es setzt sich vor allem aus Korneozyten zusammen, die in eine Lipidmatrix eingebettet sind. Epidermislipide sind ein Gemisch aus Ceramiden (ca. 40 %), freien Fettsäuren (ca. 25 %), Cholesterol (ca. 25 %) sowie kleinen Anteilen von Cholesterylsulfat (ca. 6 %) und Triglyceriden.

Wirkstoffpenetration in die Haut. Gemäß dem strukturellen Aufbau der Haut sind prinzipiell zwei Möglichkeiten für den Wirkstofftransport gegeben. Ein transepidermaler Transport durch das Stratum corneum kann interzellulär (über die Lipidschichten des Stratum corneum) oder transzellulär (durch die Korneozyten) erfolgen. Der zweite Weg führt über die Anhangsgebilde (Haarfollikel, Schweißdrüsen) der Haut. Bei der schwach behaarten Haut der Menschen dominiert der interzelluläre Weg als Penetrationsroute (Hatziantoniou et al., 2000). Allerdings war bei behaarter menschlichen Haut die perkutane Absorption von vier Steroiden wesentlich stärker als bei haarloser Narbenhaut (Hueber et al., 1994). Ähnliche Ergebnisse berichtete Tur et al., der anhand der Intensität der vasodilatatorischen Effekte von Methylnicotinat eine Abhängigkeit der kutanen Permeation von der Follikeldichte der Hautregionen zeigte (Tur et al., 1991).

Obgleich allerdings die Öffnungen der Haarfollikel nur ca. 0,1 % der gesamten Hautoberfläche eines Menschen ausmachen (Schaefer et al., 1990), ist ihr Beitrag zur kutaner Penetration höher. Haarfollikel (zusammen mit der Talgdrüse) stellen zudem ein wichtiges Wirkstoffreservoir dar. Für die Therapie dermatologischer Veränderungen von Haarfollikel und Talgdrüse bietet sich eine bevorzugte Aufnahme in den Haarfollikel an, ein Targeting scheint so prinzipiell erreichbar. Der Wirkstofftransport in den Haarfollikel ist von vielen Faktoren abhängig. Von der Seite des Organismus wird er durch die Follikeldichte und Follikelgröße, von der Seite des Arzneimittels durch das Vehikel, sowie die Molekülgröße und Lipophilie des Arzneistoffes beeinflusst.

Der Nachweis des Follikeltargeting bedeutet allerdings erhebliche methodische Probleme, da nach einer Follikelisolierung nur sehr kleine Mengen an Material zur Verfügung stehen. So wurde ein follikulärer Transport von großen Molekülen, z.B. von mit Fluorescein konjugierten 22-25 Antisensenukleotiden bzw. mit Rhodamin konjugiertem Dextran, gezeigt. Fluoreszenzmarkierte Polystyrenmikropartikel einer Größe zwischen 3-10 μm zeigten eine Anreicherung des Fluoreszenzmarkers im Follikel. Bei Partikeln kleiner 3 μm war der Marker dagegen auch in den oberen Schichten des Stratum corneum zu finden, Partikel größer als 9-10 μm verblieben an der Hautoberfläche (Lieb et al., 1997). Eine besonders effektive Follikelpenetration relativ zu Penetration der Hornschicht wurde mit 1,5 μm Natriumfluoresceinmarkierten Polystyrenpartikeln erreicht (Toll et al., 2004). Titaniumdioxidpartikel größer 1 μm verblieben an der Oberfläche der Haut, kleinere als 1,5 μm drangen aber bis in Follikeltiefe von 2 mm ein (Lademann et al., 2004). Die Aufnahme erfolgt in offene Haarfollikel, d.h. in solche, bei denen Talgproduktion bzw. Haarwuchs stattfindet (Lademann et al., 2001). Mit Methylenblau beladenen Nylonpartikeln wurde eine optimale Partikelgröße von 5 μm für eine Anreicherung im Haarfollikel und Talgdrüse gefunden (Mordon et al., 2003). Ein Targeting zu Haarfollikel wurde auch durch Applikation nilrotbeladener und silbermarkierter fester Lipidnanopartikel (Münster et al., 2005) erreicht. Während also die prinzipielle Eignung von Mikro- bzw. Nanopartikeln für eine Aufnahme von Wirkstoffen in den Haarfollikeln gezeigt ist, gilt es die Bedeutung von Trägermaterial und Partikelgröße noch genauer zu untersuchen.

1.6 Partikuläre Trägersysteme zur topischen Anwendung an der Haut

In den letzten Jahren steht im Mittelpunkt der galenischen Forschung zunehmend die Entwicklung mikro- und nanopartikulärer Arzneistoffträger-Systeme. Diese Applikationssysteme bieten auch Vorteile für die topische Applikation, insbesondere sollte die Arzneistoffpenetration in die Haut erhöht werden können. Bei Inkorporation des Arzneistoffs in die Partikelmatrix sollte auch eine kontrollierte Freisetzung des Arzneistoffs möglich sein. Neben der Erhöhung der Arzneistoffpenetration gilt das Interesse einiger Arbeitsgruppen der gezielten Anreicherung des Arzneistoffs in bestimmten Hautschichten, dem sog. drug targeting. Damit sollte es gelingen, die Gefahr unerwünschter systemischer Wirkungen nach topischer Applikation zu verringern. Für die Anwendung an der Haut erscheinen lipidbasierte Träger besonders geeignet. Hypothese ist, dass Mischungen aus Träger- und Hautlipiden die Freisetzung und Verteilung des Arzneistoffes beeinflussen können.

Mikropartikel. Als Mikropartikel werden feste, sphärische Partikel mit einem Durchmesser von 1-1000 µm bezeichnet. Sie bestehen aus Polymeren (z.B. Polyester, Polycaprolacton, Polyacrylamid, Albumin, Stärke), Triglyceriden oder Wachsen. Der Wirkstoff liegt in der Matrix gelöst oder dispergiert vor (Mikrosphären) oder von der Matrix wie in einer Kapsel umhüllt (Mikrokapsel). Die Materialien sollten physiologisch verträglich, untoxisch und bioabbaubar sein. Die Klassifikation und Nomenklatur innerhalb der Mikropartikel ist sehr unterschiedlich. So werden auch Liposomen und Mikroemulsionen den Mikropartikeln zugeordnet, obwohl diese Partikel halbfest sind.

Mikrosphären können aus einer festen Polymermatrix bestehen, in welcher ein Arzneistoff eingebettet oder an der Oberfläche adsorbiert werden kann. Durch Polymerisation (Polyaddition, Polykondensation) können definierte Partikel mit einer Größe im Nano- bis Mikrometerbereich entstehen. Probleme der Polymerpartikeln sind häufig in der ungenügenden Biodegradierbarkeit, gegebenenfalls auch in der Toxizität der Abbauprodukte begründet.

Zur Herstellung von Lipidmikrosphären dienen gut verträgliche und meist biologisch abbaubare Trägermaterialien, wie z.B. Triglyceride, synthetische Wachse, Fettalkohole. Eine Lösung aus geschmolzenem Lipid und gelöstem Arzneistoff wird homogenisiert, z.B. nach

dem Rotor-Stator-Prinzip (Ultra-Turrax im diskontinuierlichen und kontinuierlichen Verfahren), Ultraschallmethode, Sprüherstarrung (Spray-congealing) oder Hochdruckhomogenisationsmethode. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur bilden sich Mikropartikel, die in einer wässrigen Phase dispergiert sind. Aus Compritol® (Glyceryl tribehenat) bestehende Lipid-Mikropartikel zur pulmonalen Applikation zeigten bei Ratten eine gute Verträglichkeit ohne Induktion einer inflammatorischen Antwort (Sanna et al., 2004). Eine Inkorporation von Insulin in Lipid-Mikropartikel könnte eine orale Applikation von Insulin ermöglichen (Trotta et al., 2005). In einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie zeigten Clobetasol-17-propionat beladene Mikropartikel nach topischer Applikation eine bessere Effektivität in der Therapie von oralem Lichen planus (Campisi et al., 2004).

Mikrokapseln können durch verschiedene Herstellungsverfahren produziert werden. Zu den am häufigsten angewendeten Methoden zählen Phasentrennverfahren (Koazervation), Emulsions-Polymerisation, Lösungsmittelverdampfung (Solvent Evaporation) und Sprühtrocknung. Bei diesen Verfahren wird der Träger in einem organischen Lösungsmittel (meistens Methylchlorid) dispergiert, das nach der Herstellung durch Vakuumtrocknung wieder entfernt werden muss.

Über eine gute Penetration von Mikropartikeln zum Haarfollikel wurde mehrfach berichtet. Polystyren-Mikropartikel wurden an humaner Kopfhaut untersucht. Eine Untersuchung mit Acyclovir beladenen Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)partikeln (PLGA) zeigte dagegen eine gesteigerte Wirkstoffretention in der basalen Epidermis (de Jalon et al., 2001).

Nanopartikel. Nanopartikel sind Systeme mit einer Partikelgröße im Nanometerbereich, die Matrix kann ebenso wie bei Mikropartikeln aus einer Polymer- oder Lipidmatrix bestehen.

Solid Lipid Nanopartikel (SLN). Feste Lipid-Nanopartikel (Solid Lipid Nanopartikel, SLN) haben eine feste Matrix aus gut verträglichen Lipiden und eine Partikelgröße zwischen 100-1000 nm. Zur physikalischen Stabilisierung dieser hochdispersen und damit energiereichen Systeme müssen Tenside eingesetzt werden. Die Herstellung erfolgt durch Heiß-Homogenisation oder Kalt-Homogenisation für die Einarbeitung thermolabiler oder hydrophiler Wirkstoffe. SLN zeichnen sich auf Grund der eingesetzten Lipide und Tenside

durch eine gute Hautverträglichkeit aus. Von Vorteil ist weiterhin, dass sie ohne organische Lösungsmittel im „large scale“ Verfahren hergestellt werden können (Mehnert and Mäder, 2001). Nach einer Behandlung mit Clobetasolpropionat-beladenen SLN wurde eine Besserung von Entzündung und Juckreiz bei Patienten mit chronischem Ekzem beobachtet. Das partikuläre Präparat war der Referenz signifikant überlegen (Kalariya et al., 2005).

SLN wurden zudem mit dem Ziel einer Anreicherung des Wirkstoffs am Wirkort (Targeting) intensiv untersucht. Santos Maia fand in Untersuchungen an rekonstruierter Epidermis nach 6-stündiger Einwirkzeit von Prednicarbat-SLN eine dreifach höhere Glucocorticoidkonzentration (Prednicarbatmetabolite) im Akzeptormedium als bei der handelsüblichen Creme (Maia et al., 2000). Versuche an exzidierte Humanhaut ergaben zudem eine im Vergleich zur Creme starke Anreicherung des Wirkstoffs vor allem in den obersten Hautschichten (0-100 µm) durch SLN (Santos Maia et al., 2002). Ein Epidermis-Targeting-Effekt wurde auch bei Applikation von Retinol-SLN an Schweinehaut beobachtet (Jenning et al., 2000b). Nakamura konnte dagegen mit Betametonvalerat-SLN (BMV-SLN) dieses Targeting nicht beobachten. Die Polarische Spektroskopie (PS) ergab allerdings bei BMV-SLN nur eine schwache Wirkstoff-Assoziation an die Trägoberfläche, das System war bereits bei niedrigeren als in Penetrationsversuchen getesteten BMV Konzentration gesättigt (Sivaramakrishnan et al., 2004). Auch mit Nilrot-beladenen SLN wurde mittels Fluoreszenzmikroskopie eine verstärkte Aufnahme in Haut, aber kein Epidermis-Targeting gemessen. Die PS ergab eine fast vollständige Inkorporation des Farbstoffs in der Lipidmatrix (Lombardi Borgia et al., 2005). Gemäß den bisher erhaltenen Ergebnissen könnte das Targeting von der Assoziierbarkeit des Wirkstoffs an der SLN-Oberfläche abhängig sein.

Ein wesentliches Problem von SLN ist eine mögliche Veränderung der Kristallstruktur nach der Herstellung. Das kann zur physikalischen Destabilisierung des Systems führen, die sich in der Aggregation und Gelbildung zeigt. Diese Instabilität ist von der Zusammensetzung des Lipids sowie den Lagerungsbedingungen abhängig. Ferner kann es durch die Modifikationsumwandlungen zu einer „Umlagerung“ des Wirkstoffs aus dem Kristallgitter an die Partikeloberfläche kommen, was zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung führt (Jenning, 1999).

Nanostructured lipid carriers (NLC). Eine Weiterentwicklung von SLN stellen Nanostrukturierte Lipid-Carrier (nanostructured lipid carrier, NLC) dar, die eine höhere Arzneistoffbeladung als SLN erlauben sollten. Zur Herstellung dieser Träger werden Mischungen von bei Raumtemperatur festen und flüssigen Lipiden eingesetzt (Müller et al., 2002), wodurch der in SLN häufig vorliegende hohe Ordnungsgrad teilweise oder vollständig aufgehoben wird. Eine Erhöhung der Beladungskapazität und eine langfristig stabile Inkorporation von Wirkstoffen sollten dadurch möglich werden.

Bis jetzt wurden drei mögliche Strukturen von NLC-Typen beschrieben (Abb. 8), die durch unterschiedliche Herstellungsverfahren oder Zusammensetzung der Lipide entstehen können (Müller et al., 2002).

Typ I: „Imperfect crystal type“ sind NLC, die eine relativ hohe Kristallinität aufweisen und den Wirkstoff in durch das flüssige Lipid erzeugten Fehlstellen des Kristallgitters einschliessen können.

Typ II: Amorphe NLC zeichnen sich durch Fehlen des Kristallgitters aus, was die Arzneistoffverdrängung verhindern soll.

Typ III: Multiple NLC sind Träger, bei denen das flüssige Lipid in der festen Matrix in Form von Tröpfchen verteilt ist, in denen der Wirkstoff gelöst vorliegt.

Die Typ III-Struktur wurde bereits für Retinol beschrieben (Jenning et al., 2000a), andere Arbeiten weisen aber auf eine Lokalisation der Ölphase in den Randbereichen (Radtke, 2002) oder Anlagerung der Öltröpfchen auf der Partikeloberfläche hin (Jores et al., 2003; Zimmermann and Müller, 2001).

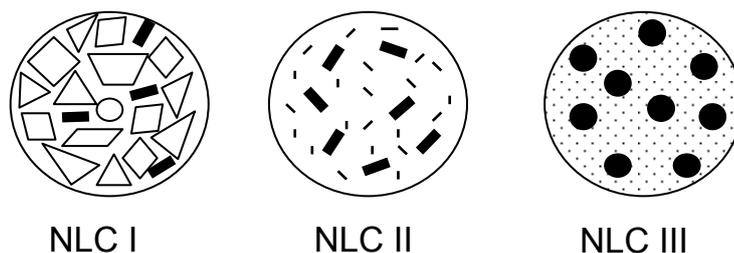


Abb. 8: NLC Strukturen (Müller et al., 2002)

Zur kutanen Penetration/Permeation von Wirkstoffen und Beladung von NLC gibt es bisher nur wenige Arbeiten. Retinol-NLC zeigten eine höhere Penetration des Wirkstoffes in die Epidermis im Vergleich zur Nanoemulsion nach 6 h und höhere Konzentrationen in tieferen Hautschichten nach 24 h (Jenning, 1999). Durch die Einarbeitung von Ciclosporin A–NLC

und –SLN in eine Creme konnten langzeitstabile Formulierungen hergestellt werden, die aber beträchtlich unterschiedliche Freisetzungsprofile aufwiesen (Radtke, 2002).

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Das Antiandrogen Cyproteronacetat stellt seit über 40 Jahren einen wichtigen Arzneistoff zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen dar. Bis jetzt sind aber nur Präparate zur systemischen Gabe zugelassen, erhebliche antiandrogene Nebenwirkungen beschränken die Anwendung bei androgenetischer Alopezie, Akne und Haarausfall auf Frauen.

Ziel der Arbeit war es, Wege zu einer gut verträglichen Anwendung von CPA auf der Haut zu finden. Im ersten Teil der Arbeit sollte die Pharmakokinetik dieses Wirkstoffes an isolierten humanen Hautzellen untersucht werden, da die kutane Metabolisierung bislang nicht untersucht wurde. Dazu galt es, potenzielle Metabolite zu synthetisieren und eine selektive HPLC Methode aufzubauen.

Im Weiteren sollten die antiandrogenen Effekte von CPA, CP und anderen potenziellen Antiandrogenen wie RU 58841 und RU 58841-myristat anhand der Rezeptorbindung sowie an einer Sebozytenzelllinie SZ95 untersucht werden. Die beiden letztgenannten Substanzen erwiesen sich als sehr vielversprechend (Battmann et al., 1994). SZ95 wurde als eine immortalisierte Zelllinie zur Prüfung neuer Aknemittel etabliert (Zouboulis et al., 1998) und sollte daher diese Untersuchungen ermöglichen.

Eine effektive topische CPA Therapie, die gleichzeitig die systemische Belastung verringert, könnte durch ein gezieltes Targeting des Antiandrogens zu dem Haarfollikel und der Talgdrüse erreicht werden. Nano- und mikropartikuläre Arzneistoffträger zeigten erste Erfolge hinsichtlich des Epidermis- und Haarfollikel-Targetings (Münster et al., 2005). Daher sollten CPA-beladene Solid Lipid Nanopartikel (SLN[®]) und Nanoparticulate Lipid Carriers (NLC[®]) mit optimierten Rezepturen hergestellt und mittels physikalischen Methoden eingehend charakterisiert werden, um so die Interaktion mit dem Wirkstoff besser beurteilen zu können. Schließlich sollten die Einflüsse des flüssigen Penetrationenhancers Ölsäure sowie der Partikelgröße (Nano-, Mikropartikel) auf die Penetration und Permeation untersucht werden.