

Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1)

Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung
Vortragssitzung „Dermopharmazeutische Chemie
und Dermatopharmakologie“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitz: Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen
Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting, Berlin

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Hans Christian Korting-
Gedächtnisvorlesung

Von Fliegen und Pilzen – Toll-like-Rezeptoren als Zielstruktur für entzündliche und infektiöse Hauterkrankungen

Prof. Dr. Günther Weindl

*Pharmazeutisches Institut, Sektion Pharmakologie und Toxikologie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn*

Die Entdeckung des Toll-Proteins in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* und dessen essentielle Bedeutung für die Abwehr gegen Pilze vor mehr als 20 Jahren hat die Forschung auf dem Gebiet der Immunologie revolutioniert. Homologe Strukturen des *Drosophila*-Moleküls in Säugtieren werden aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit Toll als Toll-like Rezeptoren (TLRs) bezeichnet und bilden die erste Barriere in der angeborenen Immunantwort.

Die Familie der TLRs gehört zur prominentesten Gruppe von mustererkennenden Rezeptoren, die über die Erkennung von eindringenden Erregern oder „Gefahrensignale“ verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren und die Expression proinflammatorischer Zytokine induzieren. Aufgrund der besonderen Bedeutung in der ersten Phase von Entzündungsreaktionen haben therapeutische Maßnahmen, die Funktion oder Expression von TLRs beeinflussen, ein großes Potential für die Behandlung von entzündlichen und infektiösen Erkrankungen.

TLR-Agonisten stimulieren das angeborene Immunsystem und werden häufig als Wirkstoffadjuvantien eingesetzt, während TLR-Antagonisten Entzündungsprozesse hemmen. Bereits seit vielen Jahren wird der synthetische TLR7-Agonist Imiquimod erfolgreich bei Hauttumoren und viralen Hautinfektionen als Immunstimulans eingesetzt. Aufgrund der wichtigen Rolle von TLRs in der Pathogenese von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Psoriasis und Akne eröffnen auch TLR-Antagonisten neue Wege in der dermatologischen Therapie.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Vortragsitzung „Dermopharmazeutische Chemie und Dermatopharmakologie“

Pflaster mit Lichtschalter – Perspektiven für die transdermale Therapie

Dr. Luciano F. Boesel

*Eidgenössische Materialprüfungs- und Forschungsanstalt (EMPA)
St. Gallen (Schweiz)*

Die perkutane Anwendung von Medikamenten (TDD) hat mehrere Vorteile für die Patienten, weil sie nicht-invasiv und schmerzfrei ist, den Abbau des Medikamentes im Magen-Darm-Trakt verhindert und den „first-pass“-Metabolismus vermeidet. Herkömmliche TDD-Produkte berücksichtigen die Unterschiede zwischen den Menschen und/oder in der Haut eines Menschen nicht. Somit eignen sie sich nicht für eine personalisierte Medizin. Hier könnten in Zukunft unsere neuen Entwicklungen im Bereich lichtempfindlicher Polymere zum Einsatz kommen, die sich wie folgt unterscheiden:

A) Lichtempfindliche Membranen, die Spiropyran (SP) als aktives Molekül beinhalten

SP wurde in amphiphile Membranen eingebaut. Solche Membranen ähneln denen, die als Kontaktlinsen benutzt werden. SP wurde entweder während der Membransynthese eingebaut („copolymerisation“) oder danach („postmodification“). SP wurde auch in nanoporöse Membrane integriert. Die Durchlässigkeit der Membranen konnte mittels UV-Licht gesteuert werden. Je nach angewendetem System konnten wir die Durchlässigkeit nach UV-Licht-Bestrahlung bis zu 530 Prozent erhöhen. Die Systeme konnten mittels sichtbarem Licht umgeschaltet werden.

B) Lichtempfindliche Nanokapseln („polymersomes“), die mit DASA-Fotoschalter synthetisiert worden sind

Dafür wurden die DASA-Moleküle in Copolymere eingebaut. Mit DASA konnten wir eine sehr feine Steuerung der Abgabe eines Beispielmoleküls erreichen. DASA sind empfindlich gegenüber sichtbarem Licht; je nach angewendeter DASA sind sowohl die Wellenlänge des Lichtes als auch die Umschaltungskinetik steuerbar. Außerdem könnte die Abgabekinetik durch die Bestrahlung mit kontinuierlichem oder unterbrochenem Licht gesteuert werden.

Aktive Abgabesysteme können eines der Hauptprobleme von TDD lösen: die mangelnde Individualisierung der Medikamentenabgabe. Lichtempfindliche Materialien sind dafür besonders geeignet, da Licht eine nichttoxische, fernbedienbare und einfache Anregungsmethode bietet. Mit lichtempfindlichen Polymeren lassen sich personalisierte Systeme entwickeln, die programmierbare und komplexe Abgabepprofile haben. Ausserdem können solche Systeme mit Biomarkersensing kombiniert werden, um eine Feedback-gesteuerte Abgabe zu ermöglichen.



Literatur

Rifaie-Graham, O., Ulrich, S., Galensowske, N., Balog, S., Chami, M., Rentsch, D., Hemmer, J., Read De Alaniz, J., Boesel, L.F., and Bruns, N. Wavelength-selective light-responsive DASA functionalized polymersome nanoreactors. *Journal of the American Chemical Society*, 2018: 140, 8027– 8036.

Pauly, A.C., Schöller, K., Baumann, L., Rossi, R.M., Dustmann, K., Ziener, U., de Courten, D., Wolf, M., Boesel, L.F., and Scherer, L.J. ATRP-based synthesis and characterization of light-responsive coatings for transdermal delivery systems. *Science and Technology of Advanced Materials*, 2015: 16, 034604.

K. Schöller, S. Küpfer, L. Baumann, P. M. Hoyer, D. de Courten, R. M. Rossi, A. Vetushka, M. Wolf, N. Bruns, and L. J. Scherer. From Membrane to Skin: Aqueous Permeation Control through Light Responsive Amphiphilic Polymer Co-Networks. *Advanced Functional Materials*, 2014: 24, 5194-5201



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Vortragsitzung „Dermopharmazeutische Chemie und Dermatopharmakologie“

Histamin-H4-Rezeptorliganden als Therapeutika gegen atopische Dermatitis

*Prof. Dr. Dr. Holger Stark
Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf*

Patienten mit atopischer Dermatitis haben einen höheren Histaminspiegel als Gesunde. Histamin ist dabei ein pro-inflammatorischer Mediator, der über vier verschiedene Subrezeptoren agiert.

Juckreiz kann durch die Gabe von Histamin-H1- oder -H2-Rezeptorantagonisten nur ungenügend gehemmt werden. Größeren Einfluss hat der Histamin-H4-Rezeptor, der über Th2-Zellen und IL-4 Chemotaxis beeinflusst.

Erste Histamin-H4-Rezeptorantagonisten (JNJ-39758979, ZPL-3893787) befinden sich in Phase II der klinischen Prüfung. Obwohl primäre Endpunkte der Pruritus-Reduktion nicht erreicht wurden, konnte der Schweregrad der atopischen Dermatitis signifikant gesenkt werden. Nach der Behandlung mit ZPL-3893787 zeigte sich eine 50-prozentige Reduktion der Ekzemfläche (vs. 27 Prozent unter Placebo) sowie eine 41-prozentige Reduktion des SCORAD (vs. 26 Prozent unter Placebo).

Auch wenn diese Daten bisher nicht in allen Belangen überzeugen können, zeigen sie eine vielversprechende neue Therapielinie für die Zukunft.

Literatur

K. Schaper-Gerhardt et al. The role of histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Pharmacol* in press.

H. Brückmann et al. Neue Wirkstoffe gegen atopische Dermatitis im Markt und in der Pipeline. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2018, 158(31), 3126-3129 (42-45).

