

# sofw Journal

Home & Personal Care Ingredients & Formulations

## Natürliche Inhaltsstoffe

Glycolipids – Aufbruch in ein neues Zeitalter der natürlichen Reinigung

Erforschung naturnaher Elemente für eine antimikrobielle Konservierung

Ein natürlicher Wirkstoff, der den aktuellen Erwartungen des deutschen Hautpflegemarktes entspricht

Eine multifunktionale Lösung für zu Akne neigender Haut mit einem einzigen natürlichen kosmetischen Wirkstoff

# 10

2018

deutsch

## Home Care

Ein neues zu 100% biobasiertes Polymer zur Geruchsabsorption mit effektiver Wirkung für ein breites Geruchsspektrum in Haushalt und Gewerbe

## Sonnenschutz

Sonnenschutz mit hohem LSF und angenehm leichtem Hautgefühl

Innovative Sunscreen with Cooling Effect for Protection in the VIS and NIR Regions for Asian Skin Type

## Emulsionen

Einfache und effektive Bestimmung der Partikelgröße von trüben Emulsionen

## Mikroplastik

Plastikfreie Mikrokapseln aus Seide: Eine innovative Verkapselungstechnologie mit funktionalen veganen Seidenpolypeptiden

# Eine multifunktionale Lösung für zu Akne neigender Haut mit einem einzigen natürlichen kosmetischen Wirkstoff

S. Hettwer, E. Besic Gyenge, B. Suter, S. Breitenbach, B. Obermayer

## Einleitung

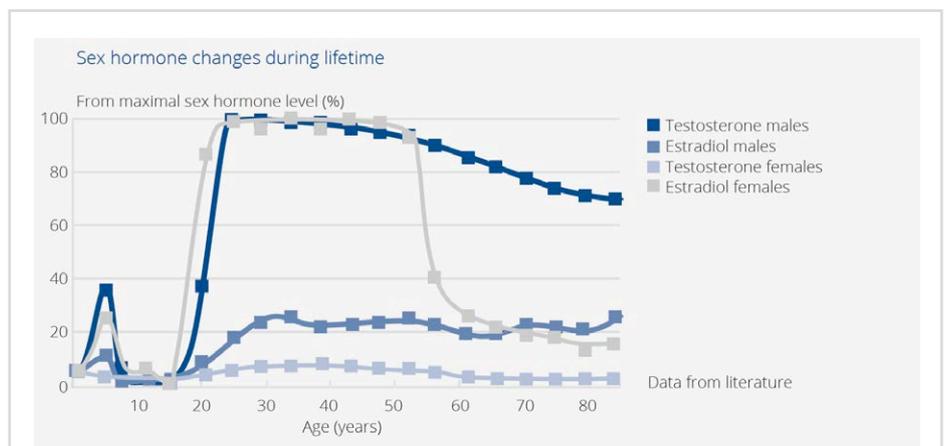
Die Vorbeugung gegen Akne und die Linderung fettiger Haut stellen für die Kosmetikindustrie herausfordernde Aufgaben dar. Salicylsäure, Benzoylperoxid und Retinoide sind jeweils spezialisierte Wirkstoffe zur Kontrolle der Desquamation, der Mikroflora oder der Neuprogrammierung der Biochemie der Zellen. Sie sind effiziente Spezialisten, aber keine Allrounder. Bei der Entwicklung einer Akne gibt es jedoch mindestens vier auslösende Faktoren: Aktivität der Sebozyten, Dihydrotestosteron-Spiegel, Entzündungen und Mikrobiota der Haut. Es ist schwierig, kosmetische Wirkstoffe zu entwickeln, die geeignet sind, alle notwendigen Bedürfnisse zur Verbesserung fettiger Haut abzudecken. Daher sind sie auf dem Markt auch kaum zu finden. Darüber hinaus können effektive Substanzen die Haut irritieren und sind wie Retinsäure in den meisten Ländern in wirksamer Konzentration nur als vom Hautarzt zu verschreibende Medikamente erhältlich.

Acne vulgaris betrifft rund 80 % der Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 11 bis 30 Jahren [1]. In den westlichen Zivilisationen ist auch unter älteren Menschen eine hartnäckige Akne weit verbreitet. Laut „The International Dermal Institute“ weisen 40 bis 55 Prozent der erwachsenen Bevölkerung im Alter von 20 bis 40 Jahren Anzeichen einer Akne und fettiger Haut auf. Das ist ein großes Problem, das zu verminderter Selbstsicherheit und der Neigung führt, sich aus dem sozialen Leben zurückzuziehen. Die Entwicklung der Akne wird von Entzündungen, dem Hormonstatus, der Aktivität der Sebozyten und der Mikroflora der Haut beeinflusst. Der Schlüssel zur Vorbeugung gegenüber Akne liegt in der Normalisierung der fettigen Haut. Fettige Haut wird hauptsächlich durch einen chronischen subliminalen Entzündungsstatus der Haut verursacht, der zu subtilen Veränderungen des Expressoms der Sebozyten führt. Das führt zu überschüssigem Sebum, dem idealen Nährboden für unerwünschte Mikroben wie *Propionibacterium acnes*,

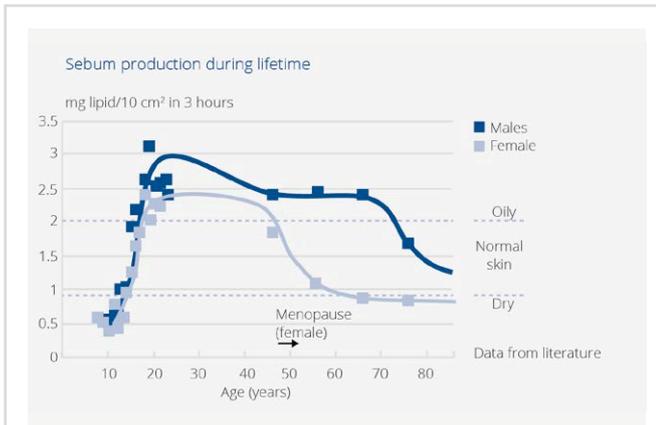
die im Gegenzug die Entzündung verstärken und die Sebumproduktion noch weiter erhöhen [2]. Aber auch eine gestörte Mikroflora kann das Auftreten von Akne auslösen. Außerdem spielt der Hormonstatus der Haut eine wichtige Rolle: ein Überschuss an Dihydrotestosteron, das aus Testosteron oder 17-Hydroxyprogesteron gebildet wird, treibt die Sebumproduktion [3] und Entzündungen [4] an. Mit SEBOCLEAR™-MP (INCI: Propanediol, Bioflavonoids) werden alle vier auslösenden Faktoren bei der Entwicklung einer Akne kontrolliert, um eine bessere Wirksamkeit auf zu Akne neigender Haut zu erzielen.

## Die Hauttypen: die Rolle der Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase

Ob wir trockene, normale oder fettige Haut haben, wird durch die Sebumabscheidung auf die Hautoberfläche bestimmt. Beim Erwachsenwerden steigt die Menge an Sebum. Ein Hauptauslöser ist die Produktion des männlichen Sexualhormons Testosteron, die während der Pubertät sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen ansteigt (**Abb. 1**). Männer leiden im Allgemeinen stärker unter fettiger Haut, was in der Pubertät beginnt und bis ins Alter um die 70



**Abb. 1** Der Hormonstatus unseres Körpers verändert sich im Laufe des Lebens. Beginnend mit der Pubertät steigen die Sexualhormone Östradiol (♀) und Testosteron (♂) bei Frauen bzw. Männern drastisch an. Während bei Männern das Testosteron in der zweiten Lebenshälfte allmählich absinkt, reduziert sich Östradiol bei Frauen während der Menopause schnell. Daten zusammengestellt aus [5-8].



**Abb. 2** Sebumproduktion im Laufe des Lebens. Die Menge an Sebum korrespondiert grob mit den Sexualhormonspiegeln der Androgene bei Männern und der Östrogene bei Frauen. Daten zusammengestellt aus [5-8].

andauert (**Abb. 2**). Dann sinkt parallel zum Absinken des Testosterons auch die Sebumproduktion auf ein normales Niveau. Im Gegensatz dazu können Frauen im Laufe ihres Lebens ein duales Sebumproblem haben: Beginnend mit der Pubertät kann die Haut bis zur Menopause fettig werden. Dann kann die Sebumproduktion innerhalb sehr kurzer Zeit parallel zur Östrogenkonzentration absinken und ein so niedriges Niveau erreichen, dass die Haut trocken wird. Das steht im Gegensatz zu der bestehenden Annahme, Östrogene würden den Effekten des Testosterons entgegenwirken [5-8]. Dennoch ist klar, dass die Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase eines der wichtigsten Enzyme zur Sebumregulierung ist. Das Enzym wandelt Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) um. Dieses hoch aktive Steroid bindet an den Androgenrezeptor, der die entsprechenden Gene zur Steigerung der Sebumproduktion aktiviert. Daher leiden Männer normalerweise unter fettiger Haut. Viele Frauen erleben das während ihres Menstruationszyklus, weil der Hormonspiegel dabei ebenfalls schwankt [9].

### Ein erhöhter Entzündungsstatus liegt der zu Akne neigenden Haut zugrunde

Im Gegensatz zur früheren Auffassung ist es nicht die Besiedlung des Sebums mit *P. acnes*, die die Entstehung der Akne auslöst [10]. Das verschärft die Situation nur. Es wird angenommen, dass eine aufgrund des subliminalen Entzündungsstatus erhöhte Sebumproduktion ursächlich für die Entwicklung einer Akne ist. In zu Akne neigender Haut sind das induzierbare Enzym Cyclooxygenase 2 (COX-2) und 5-Lipoxygenase (5-LOX) in den Talgdrüsen erhöht [11]. Diese Enzyme (einschließlich COX-1) wandeln Arachidonsäure in die Entzündungsmediatoren Prostaglandine und Leukotriene um, von denen Ersterer vor allem Schmerzen und systemische Entzündungen verursachen und Letztere hauptsächlich Immunzellen anziehen. Prostaglandin E2 ist bekannt dafür, eine Hyperplasie der Talgdrüsen und eine überschießende Sebumproduktion zu induzieren. Nicht-steroidale Anti-Entzün-



## SEBOCLEAR™-MP

Balanced Microbiota in Ageless Skin



- Reduces signs of acne
- Rejuvenates skin



SWISS EXPERTISE

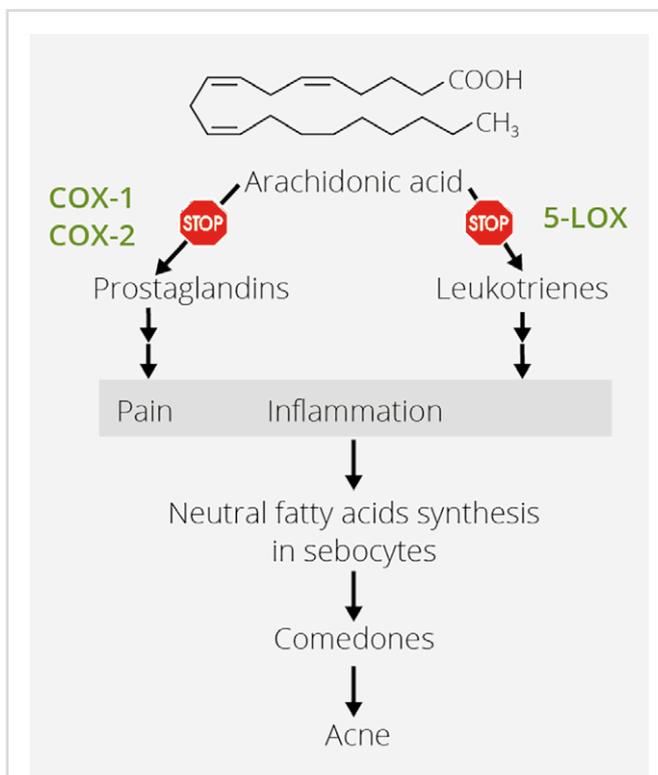


# RAHN

Your partner for excellence

dungsmedikamente (non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs) wie Aspirin, Ibuprofen oder Diclofenac blockieren nur den Signalweg für COX. In der Folge wird Arachidonsäure in Leukotriene umgewandelt, die hauptsächlich Immunzellen an den Ort der Synthese ziehen. Das verschlimmert die Situation der zu Akne neigenden Haut noch weiter. Um den Entzündungszustand vollständig zu unterdrücken, ist die Inhibition beider Signalwege – COX und 5-LPO – erforderlich (**Abb. 3**).

SEBOCLEAR™-MP ist ein Extrakt aus *Maclura cochinchinensis*, einer weit bekannten Heilpflanze aus Asien mit antimikrobiellen Eigenschaften. Rinde und Wurzeln der *Maclura* enthalten verschiedene Bioflavonoide mit entsprechender Wirkung. Wir haben zur Extraktion die Blätter verwendet, was einen nachhaltigen Umgang mit der Ressource gewährleistet. Wir konnten drei prenylierte Isoflavone als aktive Wirkstoffe (Bioflavonoide) finden. Neben ihrer antimikrobiellen Wirkung inhibieren solche Verbindungen auch die Produktion von Entzündungsmediatoren aus Arachidonsäure. Wir konnten tatsächlich nachweisen, dass diese Bioflavonoide die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 sowie 5-LPO blockieren können. Das setzt den Entzündungsstatus der Haut herab. Darüber hinaus inhibieren die prenylierten Isoflavone die Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase. Das macht sie zu hoch wirksamen Substanzen bei der Kontrolle der Sebumproduktion in den Talgdrüsen.



**Abb. 3** Die Inhibition der Arachidonsäureprozessierung wirkt der Entwicklung einer Akne entgegen. Die Entzündungsmediatoren Prostaglandine und Leukotriene werden von den Enzymen COX-1/COX-2 und 5-LPO aus Arachidonsäure hergestellt. Um die Entzündung herunterzufahren und einen für Akne anfälligen Hautzustand zu vermeiden, ist die Inhibition beider Signalwege erforderlich.

## Substanzen und Verfahren

### Inhibition der Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase

LC-MS-Analyse von 5 $\alpha$ -Androstendion, das durch rekombinanter humaner 5 $\alpha$ -Reduktase aus 4-Androsten-3,17-Dion gebildet wurde, siehe [12]. Kurz gesagt wurden Zellhomogenate von HEK-293 Zellen, die die Isoform I der menschlichen Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase dauerhaft exprimieren, in Probepuffern mit 4-Androsten-3,17-Dion in unterschiedlichen Konzentrationen der Wirkstoffe inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe der gleichen Menge Acetonitril gestoppt und die Konzentration von 5 $\alpha$ -Androstendion mithilfe der LC-MS-Analyse ermittelt.

### Inhibition von Arachidonsäure-produzierenden Enzymen

Fluorimetrischer Enzyminhibitionstest mit rekombinanten humanen COX-1, COX-2 und 5-Lipoxygenase (5-LOX oder ALOX5; 5-LPO) Enzymen. Für COX-1 und COX-2 wurde 10-Azetyl-3,7-Dihydroxyphenoxazin (ADHP) als Detektormolekül verwendet. Die Arachidonsäure wird durch COX-1 und COX-2 in Prostaglandin G2 (PGG2) umgewandelt. Die Peroxidase-Reaktion zwischen PGG2 und ADHP wird ebenfalls von den COX-Enzymen katalysiert und erzeugt die hoch fluoreszente Verbindung Resorufin aus supplementiertem Dihydroresorufin, das mit einer Erregungswellenlänge von 530 bis 540 nm und einer Emissionswellenlänge von 585 bis 595 nm analysiert wird [13].

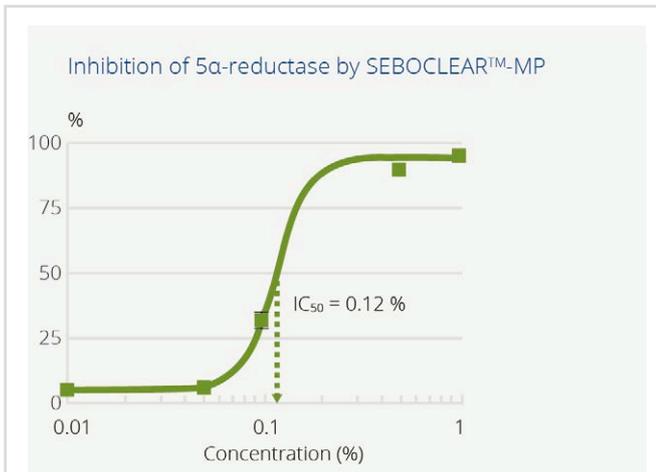
Zur Bestimmung der 5-LOX-Wirkung wurde fluoreszentes Rhodamin-123 auf gleiche Weise verwendet wie für die COX-Enzyme beschrieben. 5-LOX wandelt Arachidonsäure über einen Zwischenschritt der Peroxidation in Leukotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) um, wobei aus Dihydroresorufin-123 fluoreszierendes Rhodamin-123 gebildet wird [14].

### In-vivo-Studie

Die *in-vivo*-Studie wurde im Einklang mit den Prinzipien der guten Laborpraxis (GLP), der guten klinischen Praxis (good clinical practice – GCP) und entsprechend den Anforderungen des Qualitätssicherungssystems durchgeführt. Die Studie stimmte mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association's Declaration) überein. Alle Teilnehmer der Studie haben zu Beginn der Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet.

### Bioflavonoide reduzieren die Anzeichen von Akne (*in-vivo*-Studie)

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie am Gesicht haben 21 weibliche Probanden mit gesunder, fettiger kaukasischer Haut im Alter von 16 bis 24 Jahren (Durchschnitt 19,4) eine Emulsion mit 3 % oder 0 % (Placebo) *Maclura-cochinchinensis*-Extrakt zweimal täglich auf das halbe Gesicht aufgetragen. Die Rötungen wurden mit



**Abb. 4** Das Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* blockiert die Wirkung der Steroid-5α-Reduktase. Es verhindert die Bildung von hoch aktivem Dihydrotestosteron aus Testosteron.

Das Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* inhibiert die Steroid-5α-Reduktase (**Abb. 4**). Mit steigender Konzentration wird die Wirkung der Enzyme vollständig blockiert. Bei 0,1 % beträgt die Inhibition 32 %, bei 0,5 %-igem Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* schon 90 %. Der IC<sub>50</sub> liegt bei 0,12 %.

### Bioflavonoide verringern Entzündungen durch das Blockieren der Arachidonsäure-produzierenden Enzyme

Zur Untersuchung der anti-entzündlichen Wirkung der Bioflavonoide aus *Maclura cochinchinensis* auf die Schlüsselenzyme der Arachidonsäure-produzierenden Entzündungssignalwege wurden die Enzyme COX-1, COX-2 und 5-LOX untersucht. COX-2 ist ein induzierbares Enzym, das insbesondere bei Aknezuständen und alternder Haut herauf reguliert ist.

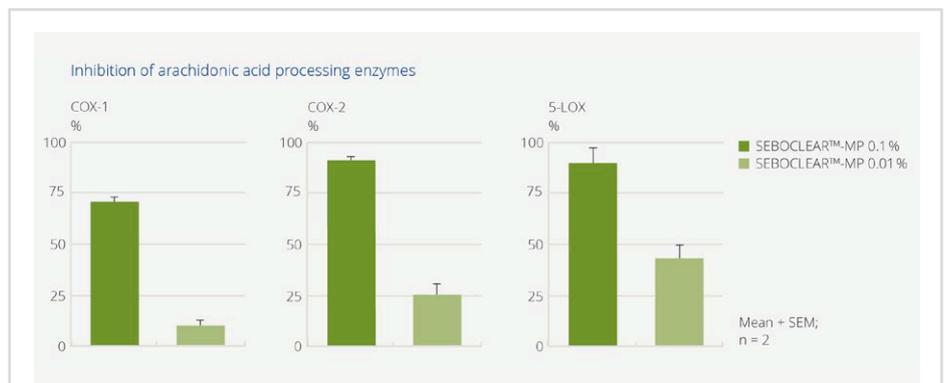
Die Bioflavonoide inhibieren beide Signalwege zur Erzeugung von Entzündungsmediatoren aus Arachidonsäure durch direkte Inhibition der beiden Schlüsselenzyme (siehe auch **Abb. 3**). Der 0,1 %-ige Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* verursacht eine signifikanten Inhibition von COX-1, COX-2 und 5-LOX zwischen 71 % und 91 % (**Abb. 5**).

dem Rotkanal eines VISIA Fotografiesystems ausgewertet; im UV-Kanal wurden Porphyrine gemessen. Läsionen im Gesicht wurden nach 28 und nach 84 Tagen der Anwendung von einem Dermatologen beurteilt. Die Anzahl der offenen Komedonen (Blackheads) und geschlossenen Komedonen (Whiteheads) sowie der Papeln und Pusteln wurde ermittelt.

## Ergebnisse

### Bioflavonoide inhibieren die Steroid-5α-Reduktase direkt

Sebozyten exprimieren die Typ-I-Isoform der Steroid-5α-Reduktase stark [15]. Das Enzym wandelt Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) um, das die androgenen Rezeptoren (AR) aktiviert. Die erhöhte DHT-Konzentration auf der Kopfhaut führt zu Alopezie. In Sebozyten fördern aktivierte AR die Überproduktion von Sebum.



**Abb. 5** *Maclura*-Bioflavonoide inhibieren beide Signalwege der Produktion von Entzündungsmediatoren aus Arachidonsäure. Bei einer Konzentration von 0,1 % inhibiert das Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* signifikant das exprimierte formulierte COX-1 ebenso wie das induzierbare COX-2, die in zu Akne neigender und alternder Haut erhöht sind. Die Wirkung von 5-Lipoxigenase (5-LOX) wird ebenfalls nahezu vollständig blockiert.

SOFW 7 days

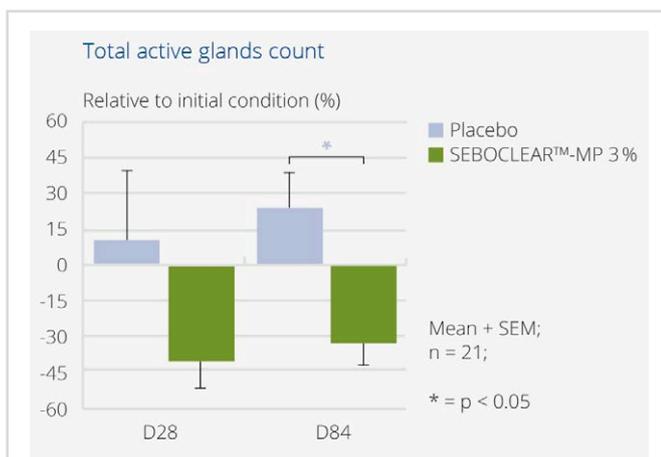
## The Weekly Newsletter for the Home & Personal Care Industry

- › Latest Product Innovations
- › Economic Trends › Business News

sign up for SOFW7days



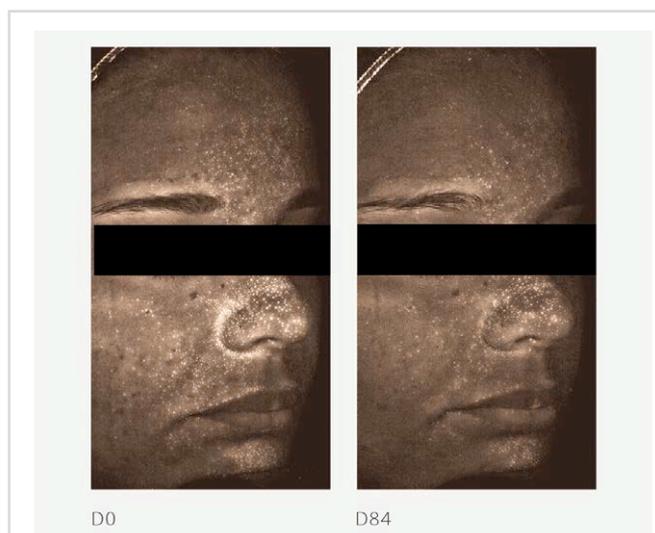
Get it. Read it. Use it.



**Abb. 6** *Maclura*-Bioflavonoide verringern die Anzahl der aktiven Talgdrüsen. Im Vergleich zum Placebo war die Anzahl der aktiven Talgdrüsen nach 84 Tagen signifikant verringert. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

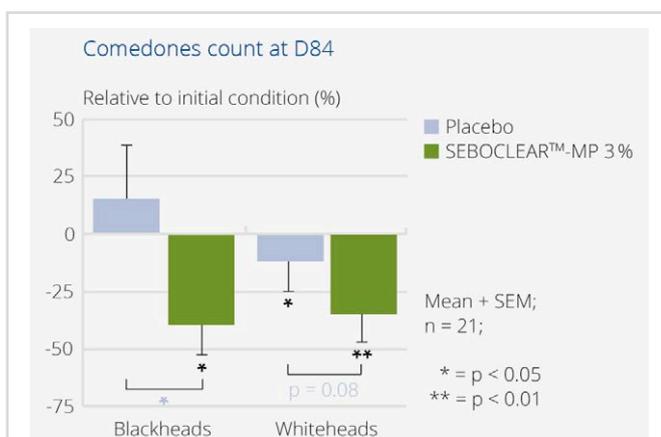
### Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* reduziert die Anzeichen von Akne (in-vivo-Studie)

Neben der Reduzierung von DHT und entzündlichen Reaktionen ist das Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* auch in der Lage, *P. acnes* und Coryneforme-Bakterien in der Microbiota der Haut selektiv zu reduzieren [16], wovon Erstere durch Besiedlung des Sebums in Komedonen für die Verschlimmerung der Akne und die Potenzierung des Entzündungszustands verantwortlich ist. Blackhead-Komedonen, die häufig durch die Wirkung der 5 $\alpha$ -Reduktase (Sebum-Überproduktion) gefördert werden, sowie Whitehead-Komedonen stellen bereits einen Aknezustand dar. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie am Gesicht haben 21 weibliche Probanden 84 Tage lang ein Placebo oder ein 3%-iges Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* aufgetragen. Die Komedonen wurden von einem Dermatologen evaluiert. Außerdem wurden Rötungen untersucht. Die Sebumproduktion wurde als Anzahl der aktiven Drüsen mit Sebumfix gemessen.

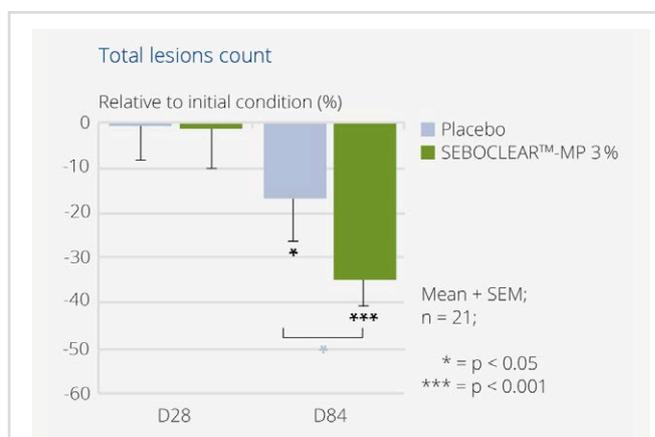


**Abb. 8** *Maclura*-Bioflavonoide reduzieren die Porphyrine. Nach 84 Tagen waren die Porphyrine signifikant reduziert was eine Reduktion des Sebums und Besiedlung mit *P. acnes* andeutet.

In der gesamten Gruppe sank die Anzahl der aktiven Drüsen nach 28 Anwendungstagen um 40 %, wobei die Anzahl auf der mit dem Placebo behandelten Gesichtshälfte stieg. Nach 84 Tagen hat sich die Reduzierung der Anzahl der aktiven Drüsen um 33,5 % signifikant gegenüber dem Placebo nivelliert (**Abb. 6**). Im Ergebnis war die Anzahl der Komedonen signifikant um 38 % gegenüber Initialwert und Placebo reduziert, was von einem Dermatologen beurteilt wurde (nicht gezeigt). Nach 84 Tagen waren 41 % der offenen (Blackheads) und 36 % der geschlossenen (Whiteheads) Komedonen verschwunden (**Abb. 7**). Der Effekt lag signifikant oder nahezu signifikant ( $p = 0,08$ ) gegenüber Placebo. Das zeigte sich auch in der Reduzierung der Porphyrinmenge (**Abb. 8**), einer Messgröße für die Stoffwechselaktivität von *P. acnes* im Sebum. Nach 84 Tagen betrug die Reduzierung der nicht-entzündlichen und entzündlichen Läsionen zusammen 35,4 %, was signifikant gegenüber Initialwert und Placebo (**Abb. 9**)



**Abb. 7** *Maclura*-Bioflavonoide sind gegen offene und geschlossene Komedonen wirksam. Nach 84 Tagen waren die offenen und geschlossenen Komedonen signifikant reduziert. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die statistischen Werte in Schwarz beziehen sich auf den Vergleich mit dem Initialwert und die Werte in Blau auf den Vergleich mit dem Placebo.



**Abb. 9** Die Gesamtzahl an Läsionen war nach der Anwendung eines 3%-igen Extrakts aus *Maclura cochinchinensis* signifikant reduziert. Nach 84 Tagen waren die Gesamtläsionen einschließlich der Rötungen um 35 % reduziert. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die statistischen Werte in Schwarz beziehen sich auf den Vergleich mit dem Initialwert und die Werte in Blau auf den Vergleich mit dem Placebo.

lag und sich mit den Beobachtungen durch das VISIA-Gerät deckt. Nach 28 Anwendungstagen haben die Bioflavonoide die Anzahl der geröteten Flecken bereits um 8 % verringert. Nach 84 Tagen waren diese Flecken gegenüber Initialwert und Placebo um 22 % signifikant reduziert, wobei sich der Zustand beim Placebo nicht signifikant geändert hat (**Abb. 10**).

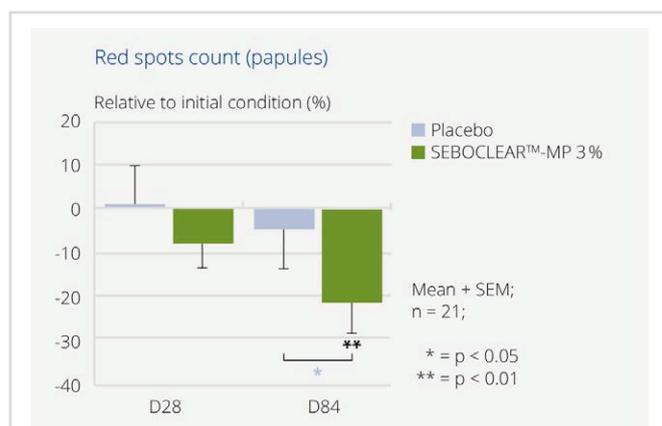
Die dermatologische Untersuchung unterschiedlicher Hautparameter in Verbindung mit fettiger und zu Akne neigender Haut erbrachte ein hervorragendes Ergebnis für das Extrakt aus *Maclura cochinchinensis* gegenüber dem Placebo. Die Sichtbarkeit der Poren war nach 84 Tagen um 15,6 % reduziert, die Sebummenge und der Glanz jeweils um 5,4 % bzw. 4,3 %.

## Diskussion

Fettige Haut ist anfällig für die Entwicklung von Rötungen und Pickeln. Die Pubertät, ein unausgeglichener Hormonstatus oder die westliche Ernährungsweise können eine erhöhte Sebumproduktion, Hyperkeratinisierung und das Verstopfen der Poren mit Sebum verursachen. Das Auftragen von komedogenen Kosmetika verstopft die Poren und schafft eine anaerobe Umgebung, die für

die Besiedlung mit *P. acnes* geeignet ist. Stress, UV-Strahlung und intrinsische Hautalterung führen zu einem erhöhten Entzündungsstatus aufgrund der Überexpression von COX-2. Dabei verschlimmern Prostaglandine und Leukotriene den Entzündungsstatus noch und erhöhen die Sebumproduktion und die Hyperkeratinisierung. Ist eine Pore verstopft, induziert *P. acnes* eine gesteigerte Anziehung von Immunzellen, was zu Rötungen führt. Das Ergebnis ist eine unreine und fettige Haut. Die prenylierten Isoflavone in SEBOCLEAR™-MP inhibieren nicht nur COX-1 und COX-2, sondern blockieren auch den möglichen Umweg über 5-LOX. Die Bildung der Pro-Entzündungsmediatoren Prostaglandine und Leukotriene wird somit blockiert. Darüber hinaus wird die Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase inhibiert. Das Ergebnis ist eine Normalisierung der Talgdrüsenaktivität. Die Retinoid-artige Wirkung der *Maclura*-Bioflavonoide fördert die nachhaltige Neuprogrammierung der Sebozyten und Keratinozyten zu einem normalen proliferativen Status (nicht gezeigt, [17]). Außerdem wird aufgrund der regulierenden Wirkung des Hautmikrobioms *Propionibacterium acnes* daran gehindert, verstopfte Poren zu besiedeln, was wiederum der Bildung von Aknepusteln vorbeugt (nicht gezeigt, [16]).

Insgesamt reduziert SEBOCLEAR™-MP Rötungen und Komedonen bei zu Akne neigender Haut. Die Anzahl der Porphyrine – eine Messgröße für die Besiedlung der Poren mit *P. acnes* – sowie die der aktiven Talgdrüsen wird ebenfalls reduziert. Das führt zu einer geringer belasteten Haut und einer Verringerung der Entwicklung der unästhetischen Anzeichen der Akne.



**Abb. 10** *Maclura*-Bioflavonoide reduzieren die Rötungen. Nach 84 Tagen waren die geröteten Flecken um 22 % gegenüber der Grundlinie und dem Placebo signifikant reduziert. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die statistischen Werte in Schwarz beziehen sich auf den Vergleich mit dem Initialwert und die Werte in Blau auf den Vergleich mit dem Placebo.

## Referenzen

- [1] *Elsaie ML*. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016, 9: 241-248.
- [2] *Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, Caproni M, Fabbri P*. Acne: a new model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease. *G Ital Dermatol Venereol* 2015, 150: 247-254.
- [3] *Ju Q, Tao T, Hu T, Karadag AS, Al-Khuzaei S, Chen W*. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol* 2017, 35: 130-137.
- [4] *Gilliver SC, Ashworth JJ, Mills SJ, Hardman MJ, Ashcroft GS*. Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing. *J Cell Sci* 2006, 119: 722-732.
- [5] *Pochi PE, Strauss JS, Downing DT*. Age-related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1979, 73: 108-111.
- [6] *Kim MK, Choi SY, Byun HJ, Huh CH, Park KC, Patel RA, et al*. Comparison of sebum secretion, skin type, pH in humans with and without acne. *Arch Dermatol Res* 2006, 298: 113-119.
- [7] *Dimitrakakis C, Bondy C*. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res* 2009, 11: 212.
- [8] *Vermeulen A*. Declining androgens with age: an overview. In: *Androgens and the ageing male*. Edited by Oddens BJ, Vermeulen A. New York: The Parthenon Publishing Group; 1996. pp. 3-12.
- [9] *Wajchenberg BL, Marcondes JA, Mathor MB, Achando SS, Germak OA, Kirschner MA*. Free testosterone levels during the menstrual cycle in obese versus normal women. *Fertil Steril* 1989, 51: 535-537.
- [10] *Picardo M, Eichenfield LF, Tan J*. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017, 7: 43-52.
- [11] *Ottaviani M, Camera E, Picardo M*. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* 2010, 2010.
- [12] *Fouad Mansour M, Pelletier M, Tchernof A*. Characterization of 5 $\alpha$ -reductase activity and isoenzymes in human abdominal adipose tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016, 161: 45-53.
- [13] *Vanachayangkul P, Tolleson WH*. Inhibition of heme peroxidases by melamine. *Enzyme Res* 2012, 2012: 416062.
- [14] *Pufahl RA, Kasten TP, Hills R, Gierse JK, Reitz BA, Weinberg RA, et al*. Development of a fluorescence-based enzyme assay of human 5-lipoxygenase. *Anal Biochem* 2007, 364: 204-212.
- [15] *Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Hornemann S, et al*. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998, 196: 21-31.
- [16] *Hettwer S, Besic-Gyenge E, Suter B, Breitenbach S, Obermayer B*. Controlling the skin's microflora for a better skin appearance. *Cosmetics and Toiletries* 2018, in press.
- [17] *Hettwer S, Besic-Gyenge E, Suter B, Breitenbach S, Obermayer B*. Natural alternatives for retinoid-acid-like anti-ageing treatment. *Personal Care Magazine* 2018, in press.

## Kontakt

Stefan Hettwer  
Emina Besic Gyenge  
Brigit Suter  
Sandra Breitenbach  
Barbara Obermayer

RAHN AG  
Dörflistrasse 120  
8050 Zurich | Switzerland