

AiF-Vorhaben-Nr. 13528N

Nicht-invasive *in vivo* Charakterisierung der Wechselwirkung von UVA-Strahlung, kosmetischen Wirkstoffen und Haut mittels Chemilumineszenz

1. Forschungsziel

Unter Berücksichtigung vorliegender Forschungsergebnisse (AiF Forschungsvorhaben 11881N) sollen mit Hilfe der UV-induzierten Chemilumineszenz an menschlicher Haut kosmetische Wirkstoffe, insbesondere Sonnenschutzfilter und Antioxidantien *in vivo* unter spezieller Berücksichtigung ihrer potentiellen UVA-Schutzeigenschaften charakterisiert werden, um eine Optimierung von Sonnenschutzprodukten im Hinblick auf Schutzleistung und eingesetzte Wirkstoffe zu erreichen. UV-induzierte Chemilumineszenz ermöglicht es, weit unterhalb von sichtbaren Veränderungen der Haut Erkenntnisse zu gewinnen.

Eigene Vorversuche haben gezeigt, dass durch *in vivo* Messungen der Haut nach UVA-Bestrahlung mit steigender Konzentration des eingesetzten UVA-Filters eine signifikante Signalabnahme der gemessenen integralen Photonenemission der Haut nachzuweisen ist. Die eingestrahlte UVA-Dosis von weniger als $0,5 \text{ J/cm}^2$ liegt dabei weit unterhalb der für PPD-Messungen benötigten Bestrahlungswerte ($15 - 20 \text{ J/cm}^2$). Das eingesetzte Gerät zur Messung der UV-induzierten Photonenemission der Haut (Induced Chemiluminescence of Human Skin, ICL-S) ist das im AiF Forschungsvorhaben 11881N genutzte Single-Photon-Counting-System. Mittels eines sehr empfindlichen Photomultipliers, mit hoher Sammeleffizienz, werden die von der Haut abgestrahlten Lichtquanten erfasst und verstärkt.

Im Rahmen dieses Forschungsvorhabens sollen für die, in der aktuellen Fassung der Kosmetikverordnung zugelassenen UVA-Filter, geeignete galenische Grundlagen für die geplanten Messungen entwickelt und optimiert werden. Diese sollen zunächst mit chemischen und physikalischen UVA-Filtern formuliert werden. Um die dermale Belastung durch Sonnenschutzfilter möglichst gering zu halten, soll deren optimale Wirksamkeit durch Konzentrationsreihen ermittelt werden. Im weiteren Verlauf sollen aufgrund der Praxisrelevanz auch Sonnenschutzformulierungen mit Breitbandfiltersystemen optimiert werden, die UVA- und UVB-Filter enthalten. Durch Kombination der UVA-Filter mit Antioxidantien sollen eventuelle synergistische Wechselwirkungen nachgewiesen werden.

2. Lösungsweg

Zum Erreichen des oben genannten Gesamtziels waren folgende Teilschritte vorgesehen:

- I. Optimierung der Bestrahlungseinheit durch die Kombination von Sonnensimulator und Monochromator, zur selektiven Stress-Generierung zur eindeutigen Zuordnung von erreichtem Hautschutz, gemessener Photonenemission und Bestrahlungsspektrum.
- II. Differenzierung der UVA-Schutzleistung unter dem Gesichtspunkt gleicher UVB-Schutzleistung (gleicher SPF) in einer Formulierung.
- III. In vivo Messung der UVA-Schutzleistung an Probanden mit gesunder Haut. Bestehende Methoden für den UVA-Bereich, wie Persistent Pigment Darkening (PPD) werden dabei ebenso zur Orientierung herangezogen wie in vitro-Prüfungen.
- IV. Differenzierung von physikalischen und chemischen UVA-Filtern, sowie entsprechenden Systemen.
- V. Entwicklung von galenischen Grundlagen, so dass Wirkstoffe gemäß ihres potentiellen Wirkpotentials (chemische, physikalische Filter – keine Penetration, Antioxidantien – gute Penetration) so eingebunden werden, dass ein optimiertes Produkt entsteht. Dies gilt insbesondere für antioxidativ wirksame Substanzen die gegebenenfalls in geeignete Vehikel eingeschlossen werden müssen.
- VI. Überprüfung eines zusätzlichen Hautschutzes durch Antioxidantien.

3. Forschungsergebnisse

Wie die Ergebnisse der Chemilumineszenz-Untersuchungen mit spektral differenzierter Anregung zeigen, **werden durch UVB-Bestrahlung keine Chemilumineszenz-Reaktionen induziert**. Folglich ist einerseits eine Quantifizierung der UVB-Schutzleistung eines Produktes nicht möglich, andererseits ist jedoch auch keine Wechselwirkung mit UVA-induzierten Ergebnissen zu erwarten. Soll dagegen die Schutzleistung von Sonnenschutzprodukten im UVA-Bereich mit Hilfe der *in vivo* Chemilumineszenz-Methode beschrieben werden, zeigen die Untersuchungen eine eindeutige Korrelation von Schutzleistung und Chemilumineszenz-Signal. **Die UVA-Schutzleistung kann dabei unabhängig von einem bestehenden UVB-Schutz der Formulierung charakterisiert werden** (s. Abb. 1). **Die Ergebnisse der Chemilumineszenz-Methode korrelieren linear mit der *in vivo* PPD-UVA-Bestimmungsmethode.**

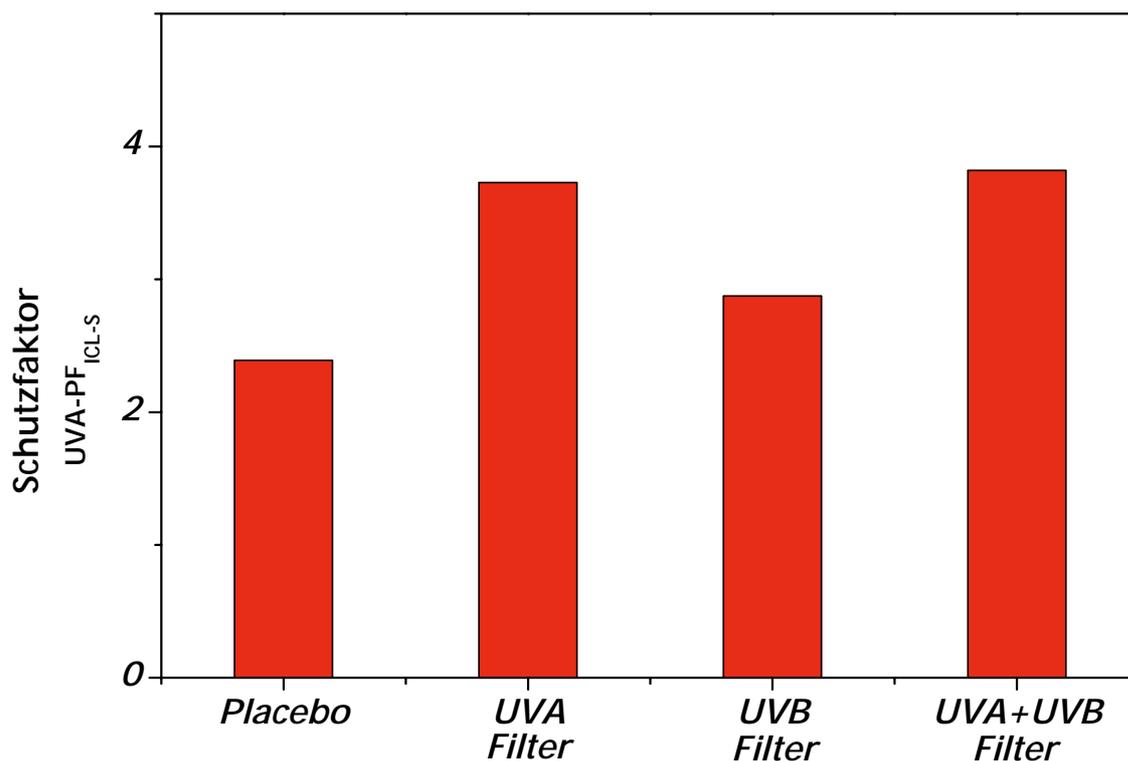


Abb. 1: UVA-Schutzfaktor (UVA-PF_{ICL-S}) von Formulierungen, die UVA und/oder UVB-Filter enthalten (n = 14).
UVA-Bestrahlung: 100 s, 3 mW/cm²

Es wurde gezeigt, dass nach UVA Bestrahlung die organischen UVA-Filter Bisethylhexyloxyphenolmethoxyphenyltriazin (Triazin) und Butylmethoxydibenzoylmethan (BMDBM) und der anorganische UVA-Filter Zinkoxid (ZnO) enthaltende Formulierungen eine konzentrationsabhängige Abnahme sowohl der Chemilumineszenz-Antwort der menschlichen Haut als auch der Transmission *in vitro* zeigen. Stellt man die *in vitro*-Transmissionsdaten den *in vivo*-Chemilumineszenz-Daten gegenüber, so ist eindeutig eine Beziehung zwischen der UVA-Transmission und den UVA-PF_{ICL-S}-Werten zu erkennen.

Eine klare Differenzierung zwischen dem anorganischen und den organischen UVA Filtern mittels UV-induzierter Chemilumineszenz der menschlichen Haut *in vivo* ist möglich (s. Abb.2). So vermag der anorganische Filter ZnO selbst in höherer Konzentration die Haut nicht so stark vor UVA-Strahlung zu schützen wie die organischen Filter Triazin und BMDBM. Dies gilt sowohl für die *in vivo*-Messung (ICL-S) als auch für die *in vitro*-Prüfung (Transmission). Während die beiden organischen Filter schon bei einer Konzentration von 3 % bezogen auf unbehandelte Haut einen mittleren bzw. hohen UVA-Schutz *in vivo* und eine Auslobung gemäß dem Australischen Standard von 1997 *in vitro* erzielen, erreicht eine 10 %ige ZnO-Formulierung nur einen geringen UVA-Schutz *in vivo* und keine Auslobung gemäß dem Australischen Standard von 1997. Die Abhängigkeit der

Schutzwirkung von der Filterkonzentration kann mittels einer einfachen exponentiellen Gleichung dargestellt werden.

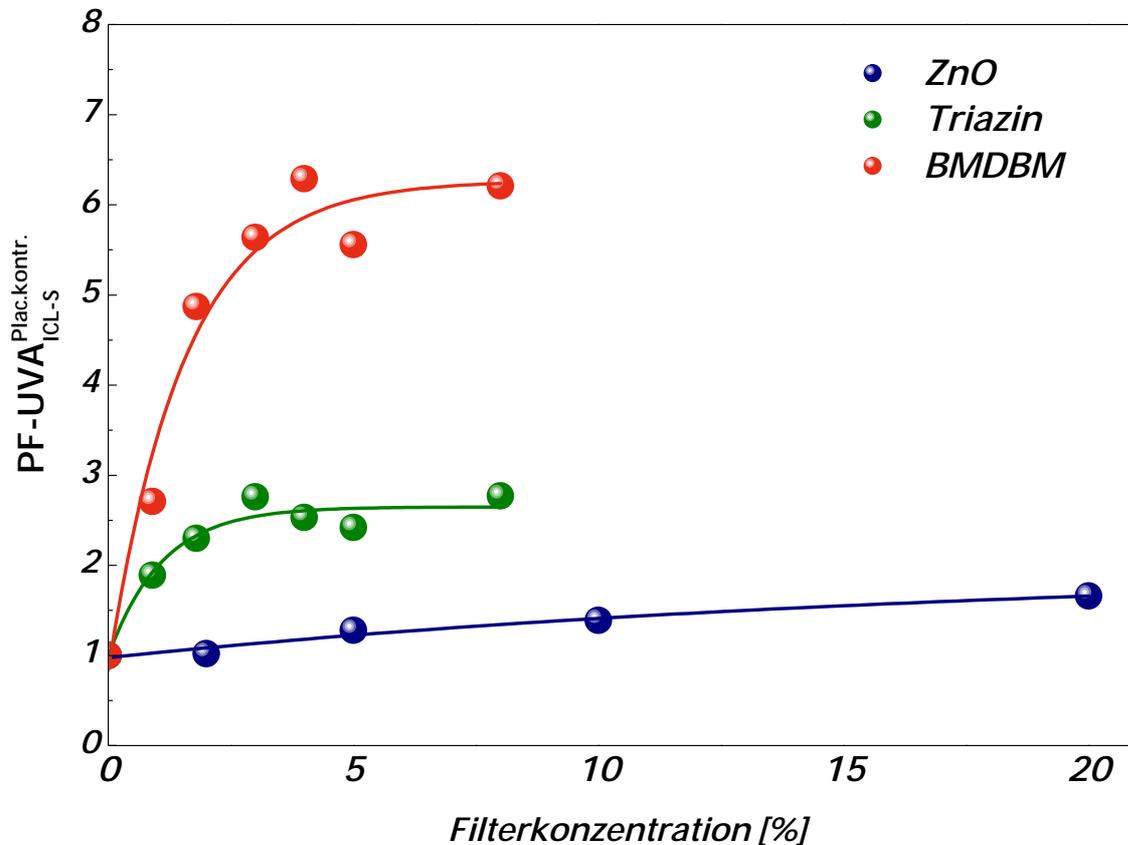


Abb. 2: Vergleich der erreichten UVA – PF_{ICL-S}^{Plac.kontr.}-Werte von Formulierungen, die verschiedene UVA-Filter enthalten in Abhängigkeit der Filterkonzentration. Die Werte können mittels einer exponentiellen Gleichung gefittet werden ($n = 10 - 20$).
 ZnO = Zinkoxid
 Triazin = Bisethylhexyloxyphenolmethoxyphenyltriazin
 BMDBM = Butylmethoxydibenzoylmethan

Zusätzlich wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Chemilumineszenzsignal untersucht. Während die geprüften Öle und Emulgatoren einer Formulierung nur einen geringen oder keinen Einfluss auf die Höhe des Signals haben, wird bei steigenden Glycerinkonzentrationen eine Verminderung des Signals gemessen (s. Abb. 3).

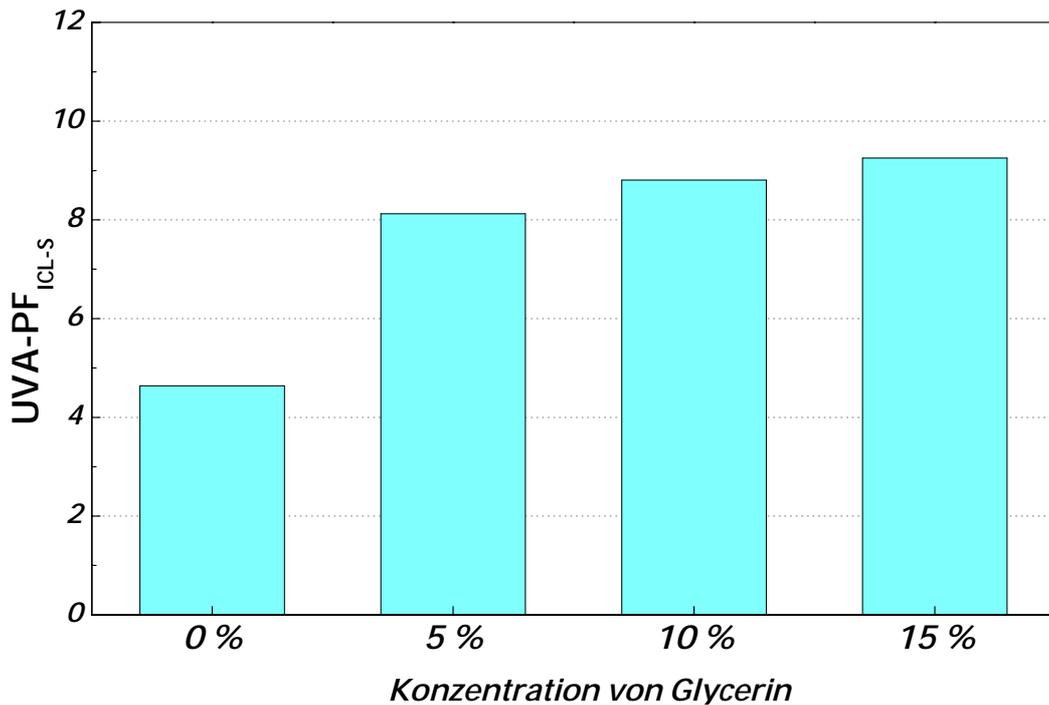


Abb. 3: UVA-Schutzwirkung ($UVA-PF_{ICL-S}$) für Formulierungen, die verschiedene Glycerinanteile sowie eine gleichbleibende Kombination aus UVA- und UVB-Filtern besitzen ($n = 15$).

Ferner wurde gezeigt, dass **die untersuchten Antioxidantien bei einmaliger Anwendung und kurzfristiger Einwirkzeit keinen UVA-Schutz für die Haut bieten. Somit ist es möglich, den UVA-Schutz von Formulierungen unabhängig vom Zusatz von Antioxidantien mittels Chemilumineszenz zu messen.**

4. Anmerkungen

Dieses Projekt (FV-Nr. 13528N) wurde aus Haushaltsmitteln des Bundesministeriums für Wirtschaft und Arbeit (BMWA) über die Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen „Otto von Guericke“ e.V. (AIF) gefördert.



Forschungsstelle: Wissenschaftliches Institut der FKI e.V.
 Max-Planck-Str. 6,
 37603 Holzminden

Auf Wunsch wird der Abschlussbericht versandt. Bitte wenden Sie sich hierzu an die Geschäftsstelle der FKI.