

SPF BOOSTER: UN NUOVO APPROCCIO NELLO SVILUPPO DI PRODOTTI SOLARI

Valutazione di efficacia in vitro ed in vivo

Paola Ziosi, Stefano Manfredini

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Ferrara

Francesca Brazzo, Camilla Vaccarelli, Silvia Vertuani

AmbrosiaLab srl -- Università di Ferrara

Stefano Reggio, Silvia Bustacchini

IDI Farmaceutici srl, Direzione medica e degli Affari Regolatori, Pomezia (Roma)

INTRODUZIONE

La consapevolezza nella popolazione dei danni provocati dall'esposizione cronica al sole è in crescente aumento, grazie alla campagne di informazione e sensibilizzazione. (1,2) Un corretto impiego di filtri solari è in grado di prevenire non solo la semplice scottatura o l'eritema, ma anche gli effetti più gravi derivanti dalla fotoesposizione, quali il danneggiamento dei vasi sanguigni, la compromissione del sistema immunitario, il fotoinvecchiamento e fotocarcinogenesi. (3) Gli UVB sono i principali responsabili dell'eritema solare, mentre le radiazioni UVA sono responsabili di danni irreversibili e a lungo termine, che vanno dall'invecchiamento cutaneo precoce ai melanomi (4). La fotoprotezione moderna deve garantire una protezione dalla radiazione ultravioletta ad ampio spettro, ma deve anche porre attenzione alle problematiche di tossicità derivanti dall'applicazione topica di filtri solari. Un buon filtro solare dovrebbe garantire numerosi requisiti, tra cui la stabilità e la tollerabilità. In realtà alcuni filtri, specialmente quelli organici, possono presentare problemi di fotostabilità e tossicità. La forte energia di attivazione chimica prodotta dalla radiazione ultravioletta sul filtro solare induce una reazione di tipo idrolitico, con conseguente riduzione o perdita del proprio potere filtrante e protettivo. Una riduzione della capacità filtrante UVB porterebbe a una riduzione dell'SPF e quindi a un maggiore rischio di ustione, mentre una riduzione della capacità filtrante UVA potrebbe passare inosservata esponendo a un maggiore rischio degli effetti dannosi cronici caratteristici di queste bande. Inoltre dalla fotodegradazione della molecola del filtro solare si ottengono delle substrutture chimiche potenzialmente pericolose per la pelle, che possono indurre sensibilizzazione allergica o processi irritativi sulla pelle stessa (5,6), o fenomeni di tossicità dall'assorbimento trans-dermico (7-11). I filtri possono essere presenti in concentrazioni che raggiungono anche il 10% in un prodotto solare e vengono spesso applicati sull'intera superficie corporea. In un'ottica formulativa, andrebbero privilegiati quei filtri che

risultano sostantivi dello strato corneo e che non tendono ad essere ceduti sulla pelle o a penetrare in essa. Molto spesso a discapito della sicurezza, si impiegano più facilmente filtri organici perché di più facile formulazione e di maggiore gradevolezza per l'utilizzatore.

L'attenzione al problema della tossicità dei filtri si è notevolmente acuita in questi ultimi anni, al punto che i produttori di materie prime e i tecnici formulatori, hanno attuato diverse strategie, al fine di mettere a punto prodotti solari stabili e sicuri. (12) In questo ambito, l'utilizzo di materie prime ad effetto boosting rappresenta un approccio interessante nello sviluppo di prodotti solari. I cosiddetti "boosters di SPF", sono materie prime che, con meccanismi d'azione differenti, sono in grado di potenziare l'SPF di una formulazione solare, e di consentire così la riduzione della concentrazione dei filtri chimici e fisici. Al fine di ottenere un effetto boosting, fra le materie prime commercialmente disponibili si citano emollienti (ad es. esteri come l' Octyldodecyl neopentanoate o il C12-C15 alchil benzoate), in grado di favorire la dispersione dei filtri e quindi aumentarne l'efficacia o, in alternativa, copolimeri con proprietà filmogene e riflettenti le radiazioni ultraviolette, ad. es. Polytetrafluoroethylene o Tricontanyl PVP.

In questo lavoro sperimentale è stata presa in considerazione un polimero acrilico (Styrene/Acrylates copolymer) che agisce incrementando il fattore di protezione di un prodotto solare, grazie ad un'azione di scattering delle radiazioni ultraviolette. Si tratta di particelle di forma sferica (fig.1), vuote internamente, con un diametro esterno di appena 400 nm. L'aria contenuta all'interno della struttura sferica, che ha un indice di rifrazione diverso rispetto a quello del guscio polimerico, agisce come un centro di scattering per le radiazioni ultraviolette. E' importante sottolineare che il polimero da solo non assorbe le radiazioni ultraviolette, ma le sfere agiscono come efficienti centri di dispersione, che aumentano l'assorbimento di filtri solari organici e inorganici, aumentando la probabilità che la radiazione UV incidente incontri gli ingredienti UV attivi presenti (fig.2).

Al fine di valutare l'efficacia di formulazioni sviluppate sulla base di questo approccio, sono state realizzate sette emulsioni, diverse per composizione e concentrazione di filtri chimici e booster di SPF. La valutazione sperimentale del valore di SPF in vitro di ciascuna emulsione e dei relativi controlli, è stata determinata per via spettrofotometrica secondo il metodo internazionale Diffey e Robson. Inoltre, al fine di verificare l'attendibilità del dato ottenuto strumentalmente, su di una formulazione il fattore di protezione è stato valutato in vivo su volontari.

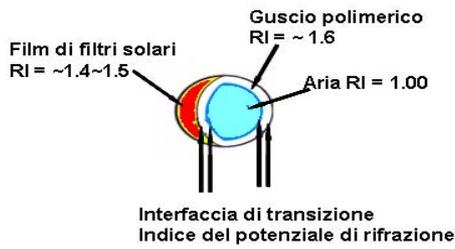


Fig.1

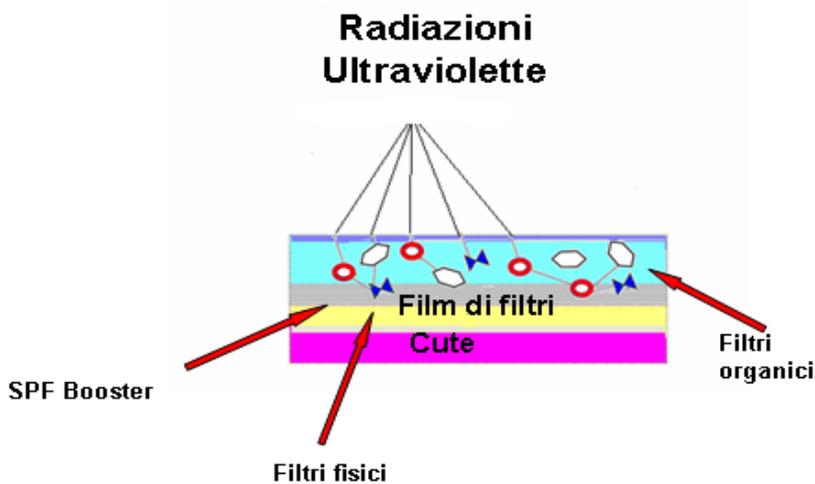


Fig.2

MATERIALI E METODI

FORMULAZIONI: (cfr. appendice)

Sono state preparate quattro formulazioni, denominate CV1, CV3, CV5 e CV7. La formulazione CV1 è un'emulsione O/A caratterizzata dalla presenza di pochi ingredienti e una coppia di filtri chimici, che assorbono prevalentemente le radiazioni UVB (Ethylhexylmethoxycinnamate, Oxybenzone, 9%). La formulazione CV3 differisce dalla CV1 per la maggior concentrazione di filtri (Ethylhexylmethoxycinnamate, Oxybenzone, 15%). CV5 è un'emulsione più complessa, dal punto di vista qualitativo, rispetto alle precedenti, e contiene una miscela costituita da due filtri UVA (Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate, Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate) e due UVB (Ethylhexylmethoxycinnamate, Oxybenzone). Le tre emulsioni sono caratterizzate da un contenuto di SPF booster pari al 5%. La formulazione CV7 ha una

composizione qualitativa analoga a CV1, ma doppia concentrazione di polimero (10%). Come confronto, sono state utilizzate emulsioni che differiscono dalle precedenti per la sola assenza di SPF booster, denominate rispettivamente CV2, CV4, CV6, CV8. Al fine di evidenziare l'efficacia dell'SPF booster nel ridurre la quantità di filtri necessari all'ottenimento di un determinato SPF sono state formulate altre 3 emulsioni, denominate CV9, CV10 e CV11, con un contenuto di filtri crescente (rispettivamente 5, 6 e 8%).

VALUTAZIONE DEL FATTORE DI PROTEZIONE SOLARE IN VITRO

La valutazione sperimentale del valore di SPF in vitro di ciascuna emulsione e dei relativi controlli, è stata calcolata secondo il metodo internazionale Diffey e Robson (13) utilizzando lo spettrofotometro a doppio raggio UV-VIS Jasco mod. V-530PC. Il preparato solare è stato applicato in modo uniforme su di un supporto costituito da un cerotto particolarmente poroso e permeabile ai raggi ultravioletti (Transpore™ 3M), alla dose di $2\text{mg}/\text{cm}^2$. E' stata misurata la curva di assorbimento spettrale relativa alla regione UVA e UVB (da 400 a 290nm). Dopo aver ripetuto la misura 6 volte variando opportunamente la posizione del cerotto rispetto alla radiazione spettrale per compensare la scarsa omogeneità di distribuzione del prodotto sul supporto, è stata effettuata la media delle varie misurazioni.

Infine, sono stati registrati i dati di assorbanza del valore medio, da 400 a 290nm, utilizzando i valori presi ad intervalli di 5nm ed elaborati utilizzando l'equazione di Diffey e Robson, ottenendo conseguentemente i valori di protezione solare. E' stato calcolato anche il valore di lambda critica (λ_c).

VALUTAZIONE DEL FATTORE DI PROTEZIONE SOLARE IN VIVO

Delle formulazioni CV1 e CV2 è stato valutato il valore di SPF in vivo. Il test è stato condotto su 6 volontari adulti di ambo i sessi. Per l'analisi è stato utilizzato un simulatore di luce solare (Multiport UV Solar Simulator Model 601, 150 W) che emana radiazioni ultraviolette nella regione compresa tra 290 e 400 nm, eliminando le componenti visibili e dell'infrarosso. E' costituito da sei uscite indipendenti che possono essere usate contemporaneamente durante il test. I prodotti da testare sono stati distribuiti su un'area di circa 35 cm^2 della schiena dei volontari partecipanti al test. La dose di prodotto applicata è di $2.00 \pm 0.04\text{ mg}/\text{cm}^2$.

La misurazione della MED è stata effettuata dopo 10-15 minuti dall'applicazione del prodotto solare. Nelle medesime quantità dei prodotti solari è stato applicato anche uno standard di riferimento con un SPF noto. Trascorse 24 ore dall'irraggiamento con la lampada è stata osservata la formazione o meno dell'eritema cutaneo fotoindotto. L'SPF per il prodotto è la media aritmetica

di tutti i valori di SPF individuale ottenuti dal panel di soggetti selezionati ed è espresso con un decimale dopo la virgola. E' stata calcolata la media dei valori SPF ottenuti dai volontari, la deviazione standard e il limite di confidenza al 95%.

RISULTATI

I dati relativi alla valutazione del valore di SPF in vitro delle emulsioni cosmetiche testate sono riportati in figura 3. Il grafico evidenzia che tutte le formulazioni contenenti il polimero ad effetto booster presentano un fattore di protezione solare superiore rispetto al controllo. La formulazione CV1 contenente un 5% di polimero SPF booster, possiede un valore di SPF in vitro pari a 24, ovvero del 37% maggiore rispetto alla stessa formulazione priva del booster (CV2). Il dato è confermato dal test in vivo, dal quale si riscontra un aumento del 45% (fig 4). La formulazione CV1 ha una composizione molto semplice ed è caratterizzata dalla presenza di una miscela binaria di filtri chimici, che assorbono prevalentemente le radiazioni UVB. Il calcolo della lambda critica (fig.5) effettuato dallo strumento evidenzia che, nonostante l'esigua concentrazione di filtri che assorbono nella parte UVA dello spettro, l'aggiunta delle sfere polimeriche ne innalza il valore (da 355 a 365,5). Analogamente, anche nel caso dell'emulsione CV3 si osserva un aumento del 54% di protezione rispetto a quello della formulazione CV4, priva del booster di SPF. Il valore di SPF in vitro della formulazione CV5, costituita da una miscela complessa di eccipienti e filtri, è circa 31. L' aumento del fattore di protezione è del 42% rispetto al controllo (CV6). Se nel caso delle emulsioni precedenti, è emerso che l'efficacia del copolimero è proporzionale alla concentrazione dei filtri presenti, questo ultimo dato potrebbe dimostrare che la complessità della formulazione non ne inficia l'effetto boosting.

Inoltre, è stato verificato il valore di SPF di una formulazione che differisce da CV1 unicamente per la concentrazione di polimero (10 anziché 5%). Il risultato ottenuto dimostra che all'aumentare del contenuto del booster di SPF, a parità di concentrazione di filtri, il fattore di protezione incrementa in modo significativo. Questo dimostra che all'aumentare della concentrazione di filtri presenti all'interno del prodotto solare, aumenta l'effetto boosting di SPF, e questa affermazione trova giustificazione nel fatto che, da un punto di vista statistico, quanto più la matrice cosmetica è "affollata" di filtri solari, maggiore è la probabilità che le radiazioni ultraviolette "deviate" dalla sferetta polimerica, li incontrino e da essi vengano riflesse (se fisici), o assorbite (se chimici). Infatti, se l'aumento di SPF di CV1 è del 37%, quello di CV7 è dell'86% rispetto al controllo (CV8). E' importante sottolineare che l'inserimento del 10% di polimero nella formulazione consente anche di

raggiungere un valore di λ critica $>$ di 370 nm (MORE), indice di una buona protezione su tutta la banda solare ultravioletta.

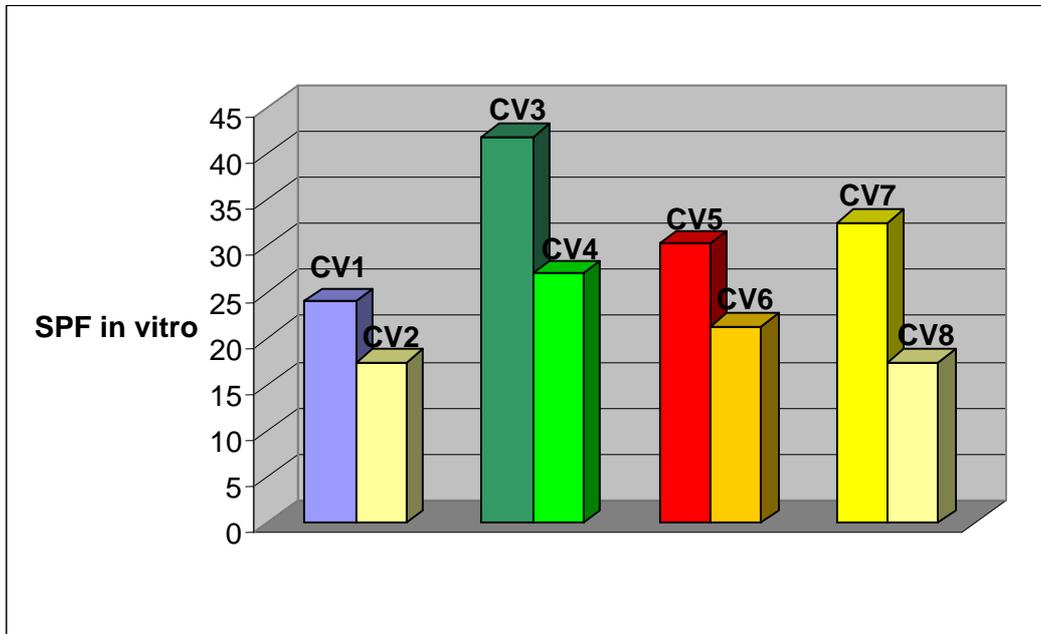


Fig.3 Valori di SPF (Sun Protection Factor) misurati in vitro relativi alle formulazioni solari e ai rispettivi controlli

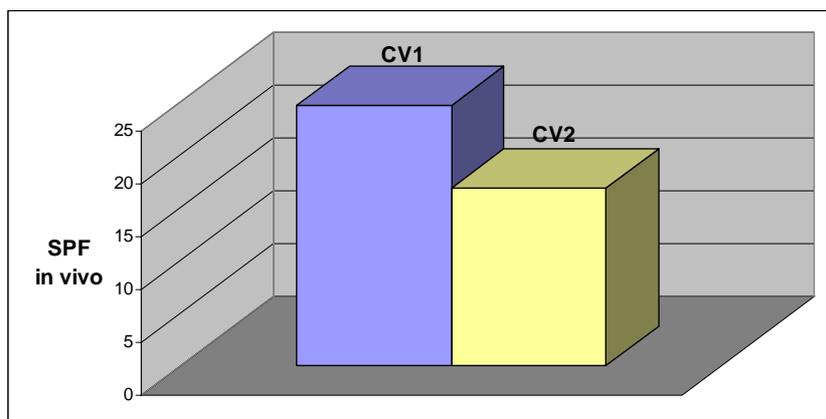


Fig.4 Valori di SPF (Sun Protection Factor) misurati in vivo relativi alla formulazione CV1 e rispettivo controllo

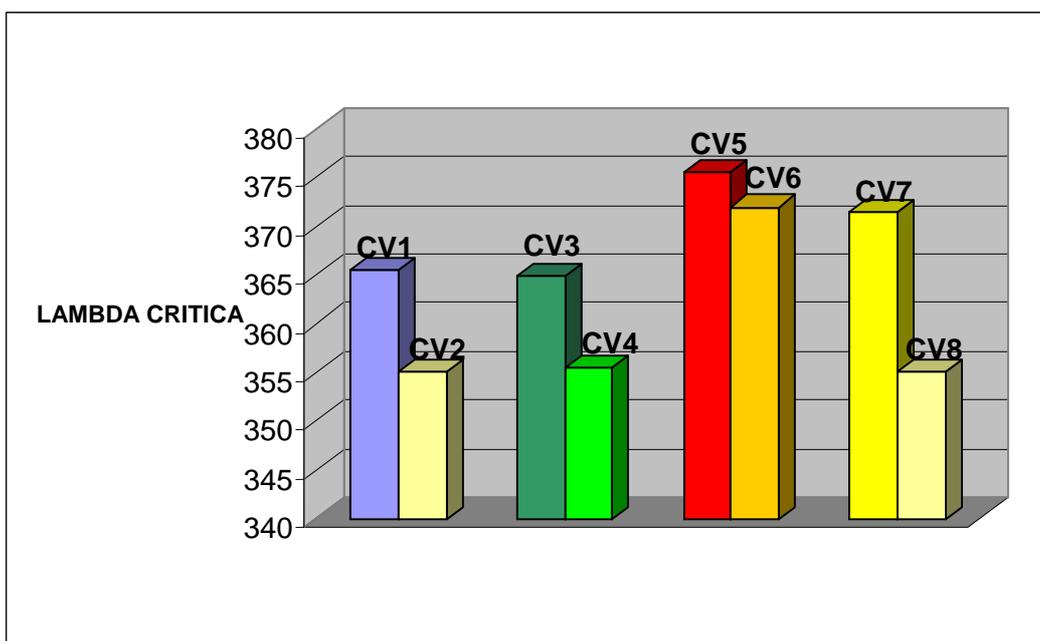


Fig.5 Valori di Lambda critica misurati in vitro relativi alle formulazioni solari e rispettivi controlli

Infine, è stato calcolato il valore di SPF in vitro di altre formulazioni (CV9, CV10, CV11), che differiscono dall'emulsione CV2 per la maggiore concentrazione di filtri (ne contengono rispettivamente 5, 6, 8% in più), per verificare la quantità di attivi necessaria per raggiungere il fattore di protezione solare della formulazione CV1 (analoga alla CV2 ma con 5% di copolimero).

Il valore di protezione solare dell'emulsione CV10 calcolato spettrofotometricamente è 24, analogo a quello della formulazione CV1. E' quindi lecito affermare che è necessario aggiungere il 6% di filtri chimici per avere lo stesso SPF dell'analogo emulsione contenente il 5% di polimero. In altre parole, relativamente alle formulazioni testate, l'inserimento di un 5% del booster di SPF oggetto dello studio, consente di ridurre drasticamente la concentrazione di filtri mantenendo le stesse performance protettive.

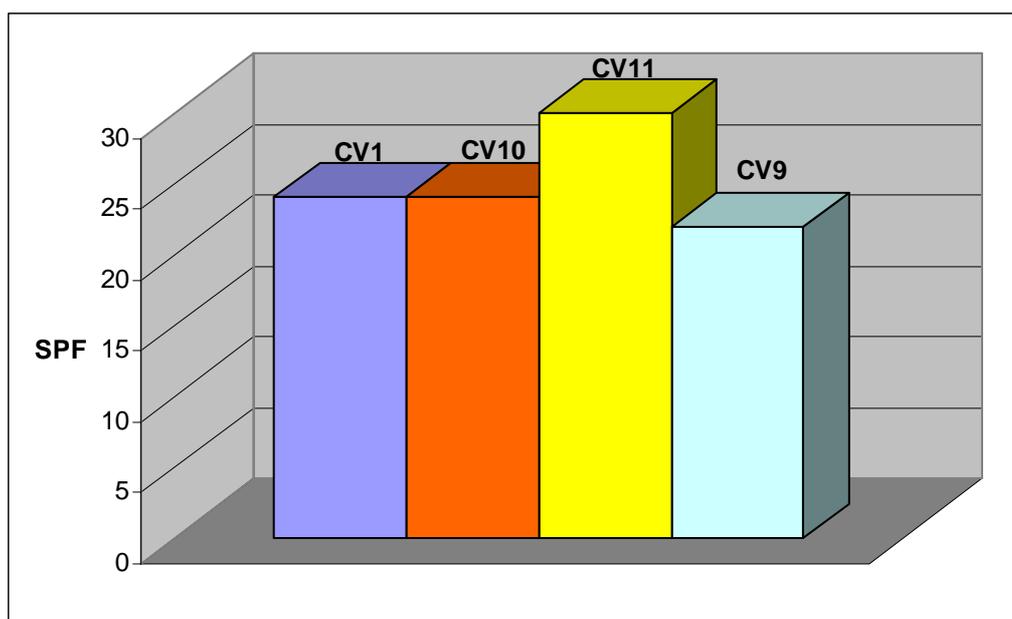


Fig.6 Valori di SPF (Sun Protection Factor) misurati in vivo relativi alle formulazioni CV9, CV10, CV11 a confronto con CV1

CONCLUSIONI

In questo lavoro è stata valutata l'efficacia di un copolimero acrilico ad effetto SPF booster, in grado di potenziare la capacità di assorbimento e riflessione dei filtri, permettendo di raggiungere la protezione desiderata (SPF) con una minore quantità di attivi. Le sfere polimeriche che non possiedono proprietà UV filtranti, agiscono come efficienti centri di dispersione, ottimizzando l'assorbimento di filtri solari organici e inorganici, grazie ad un'azione di scattering che aumenta la probabilità di incidenza della radiazione UV incidente verso i filtri solari presenti nella formula. L'approccio è stato confermato mediante valutazioni in vitro ed in vivo del valore di SPF delle formulazioni sviluppate. Alla luce dei risultati si ritiene che lo sviluppo di formule basate su questo approccio, è particolarmente adatto per prodotti ad alta protezione, in quanto aumenta l'efficienza di boosting dell' SPF, e si riduce la quota di filtri necessari al raggiungimento del SPF desiderato. Queste caratteristiche rendono questa strategia di particolare interesse nello sviluppo di prodotti destinati a pelli sensibili, e all'infanzia, laddove la sicurezza e l'efficacia devono essere requisiti primari del prodotto.

APPENDICE

1. CV1: emulsione solare O/W con 5% di SPF booster*

<i>Nome INCI</i>	<i>%p/p</i>
Acqua	q.b.
Phenoxyethanol, Benzyl alcohol, Potassium sorbate, Tocopherol	0,7
Disodium EDTA	0,1
Sodium dehydroacetate	0,1
Xanthan gum	0,3
Cetyl alcohol, Glyceryl stearate, Peg-75 stearate, Ceteth-20, Steareth-20	3
Cetearyl alcohol	1,5
Paraffinum liquidum	3
Cyclopentasiloxane	2
C12-15 alkyl benzoate	3
Ethylhexyl methoxycinnamate, Oxybenzone	9
Styrene/Acrylates copolymer*	5

2. CV2: analoga a CV1 ma priva di SPF booster

3. CV3: emulsione solare O/W con 5% di SPF booster* e concentrazione di filtri superiore a CV1

<i>Nome INCI</i>	<i>%p/p</i>
Acqua	q.b.
Phenoxyethanol, Benzyl alcohol, Potassium sorbate, Tocopherol	0,7
Disodium EDTA	0,1
Sodium dehydroacetate	0,1
Xanthan gum	0,3
Cetyl alcohol, Glyceryl stearate, Peg-75 stearate, Ceteth-20, Steareth-20	3
Cetearyl alcohol	1,5
Paraffinum liquidum	3
Cyclopentasiloxane	2
C12-15 alkyl benzoate	3
Ethylhexyl methoxycinnamate, Oxybenzone	15
Styrene/Acrylates copolymer*	5

4. CV4: analoga a CV3 ma priva di SPF booster

5. CV5: emulsione solare O/W con 5% di SPF booster e con miscela di filtri UVB e UVA lipo e idrosolubili

Nome INCI	%p/p
Acqua	q.b.
Phenoxyethanol, Benzyl alcohol, Potassium sorbate, Tocopherol	0,7
Disodium EDTA	0,1
Glycerin	3
Sodium dehydroacetate	0,1
Sodium polyacrilate	0,4
Sodium Hydroxide	0,2
Sodium Stearoyl Lactylate	2
Glyceryl stearate	2
Dimethicone	0,5
Cetearyl alcohol	1,5
Dicapryl ether	2
Decyl oleate	1,5
Ciclopentasiloxane	2
Persea Gratissima	1
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate	4
C12-15 alkyl benzoate	2,5
Ethylhexyl methoxycinnamate, Oxybenzone	8
Tocopheryl Acetate	1,5
Styrene/Acrylates copolymer*	5

6. CV6: emulsione analoga a CV5 ma priva di SPF booster

7. CV7: emulsione solare O/W con 10% di SPF booster*

Nome INCI	%p/p
Acqua	q.b.
Phenoxyethanol, Benzyl alcohol, Potassium sorbate, Tocopherol	0,7
Disodium EDTA	0,1
Sodium dehydroacetate	0,1
Xanthan gum	0,3
Cetyl alcohol, Glyceryl stearate, Peg-75 stearate, Ceteth-20, Steareth-20	3
Cetearyl alcohol	1,5
Paraffinum liquidum	3
Cyclopentasiloxane	2
C12-15 alkyl benzoate	3
Ethylhexyl methoxycinnamate, Oxybenzone	9
Styrene/Acrylates copolymer*	10

8. CV8: emulsione analoga a CV7 ma priva di SPF booster

9. CV9: emulsione solare O/W

<i>Nome INCI</i>	<i>%p/p</i>
Acqua	q.b.
Phenoxyethanol, Benzyl alcohol, Potassium sorbate, Tocopherol	0,7
Disodium EDTA	0,1
Sodium dehydroacetate	0,1
Xanthan gum	0,3
Cetyl alcohol, Glyceryl stearate, Peg-75 stearate, Ceteth-20, Steareth-20	3
Cetearyl alcohol	1,5
Paraffinum liquidum	3
Cyclopentasiloxane	2
C12-15 alkyl benzoate	3
Ethylhexyl methoxycinnamate, Oxybenzone	14

10. CV10, CV11: emulsioni solari analoghe a CV9, ma con 15 e 17% di filtri, rispettivamente

BIBLIOGRAFIA

1. Maier T (2005)

Sunscreens - which and what for?
Skin Pharmacol Physiol 18 : 253-262

2. Tuchinda C (2006)

Novel emerging sunscreen technologies.
Dermatol Clin 24: 105-117

3. Pattison DI (2006)

Actions of ultraviolet light on cellular structures
EXS 96:131-57

4. Moan J et al (1999)

Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation
Photochem Photobiol 70:243-247

5. Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen K, Thompson S (1993)

The frequency of reactions to sunscreens: The result of a longitudinal population- based study on the regular use of sunscreens in Australia.
Br J Dermatol 128 512-518.

6. Loprieno N, Loprieno G (1999)

La valutazione della fototossicità degli ingredienti nelle analisi della sicurezza dei cosmetici nell'Unione Europea
Cosm Dermatol 64 67-103

7. Hayden CGJ et al (1997)

Systemic absorption of sunscreen after topical application
Lancet 350 863-864.

8. Schlumpf M et al (2001)

In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens
Env H Persp 109(3) 239-244

9. Koda T et al (2005)

Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and a p-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens.
Enviromental Res 98 40-45

10. Benson HA (2000)

Assessment and clinical implications of absorption of sunscreens across skin
Am J Clin Dermatol 1(4):217-24

11. Gonzalez H, Farbroth A, Larko O, Wennberg A-M (2002)

Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens
Clin Exp Dermatol. 27(8):691-4.

12. Tanner PR (2006)

Sunscreen product formulation
Dermatol Clin 24: 53-62

13. Diffey BL, Robson J (1989)

J. Soc. Cosm. Chem 40: 127-133