B 5045

Szegedi Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika

A BENZTRIAZOL SZÁRMAZÉKOK FÉNYVÉDŐHATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Doktori értekezés

Joó Imre
okl. vegyész és szakmérnök

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED

SZEGED
1972

B 5045

SZTE Egyetemi Könyvtár 14 SZEGED

ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM KÖNYVTÁRA Szeged

E 1.120

Értekezésünkben A Magyar Helyesirás Szabályai /MTA 197o/ c. kiadvány előirásait vesszük alapul. A kémiai szakszókincs kifejezéseit A Magyar Tudományos Akadémia Helyesirási Szabályzata /MTA Közlöny 1962/ alapján irjuk. Táblázatokban és receptúrákban a kenőcskészitmények, oldószerek és kenőcsalapanyagok VI. Magyar Gyógyszerkönyvben alkalmazott latin, egyéb esetekben a magyar elnevezését és irásmódját használjuk.

A disszertáció a Szegedi Orvostudományi Egyetem Bőr és Nemikórtani Klinikáján készült.

Ezen a helyen is szeretnék köszönetet mondani Dr SIMON MIKLÓS egyetemi tanárnak, a klinika igazgatójának a téma adásáért, a munkám során nyujtott segitségéért, mind a laboratóriumi és biológiai vizsgálatokkal, mind a klinikai kipróbálással kapcsolatban tanusitott érdeklődéséért és értékes tanácsaiért.

Köszönettel tartozom Dr SZALAY LÁSZLÓ egyetemi tanárnak, a JATE Biofizikai Intézet igazgatójának amiért lehetővé tette, hogy méréseim egy részét - megfelelő müszer hiányában - intézetében végezhessem.

Külön köszönetemet fejezem ki Dr HEVESI JÁNOS docens urnak /JATE Biofizikai Intézet/, aki a kisérletek megtervezésében, az előfeltételek megteremtésében és az eredmények értékelésében igen nagy segitségemre volt.

Köszönetet mondok Dr DOBOZY ATTILA tanársegéd urnak /Bőrklinika/ a dermatológiai -, Dr REGDON GÉZA adjunktus urnak /SZOTE Gyógyszertechnológiai Intézet/ gyógyszerészeti -, Dr MINKER EMIL adjunktus urnak /SZOTE Gyógyszertani Intézet/ pharmacológiai -,

Dr SZABÓ JÓZSEF adjunktus urnak /JATE Szerveskémiai Intézet/ spektroszkópiai-, Dr PACZKÓ ÁGNES tanársegédnőnek /JATE Kolloidkémiai Intézet/ kolloidikai vonatkozásu szakvéleményéért.

Köszönet illeti Dr VÁRKONYI ZOLTÁN adjunktus urat /JATE Biofizikai Intézet/, Dr VÁRKONYI ZOLTÁNNÉ tanársegédnőt /JATE Biofizikai Intézet/ és SZÖRÉNYI TAMÁS tudományos munkatársat /MTA Lumineszcencia és Félvezető Kutató Csoport Szeged/ a reflexiós és lumineszcencia vizsgálatoknál nyujtott segitségükért.

Elismerés és köszönet illeti PASKUJ IVÁN-t /Bőrklinika/ és a többi adminisztrativ és technikai munkatársat az értekezés formai kivitelezésével kapcsolatban kifejtett fáradságos, gondos munkájukért.

B E V E Z E T É S

A nap elektromágneses sugárzásának ultraibolya tartománya jelentős hatást gyakorol az élő szervezetre. Az ultraibolya sugarak és a szerves molekulák kötési energiáinak nagyságrendje megegyezik /52/. Ezért a fenti sugártartomány számtalan gyökös és ionos biokémiai folyamatot eredményez /131, 132/.

Az ultraibolya sugárzás - főleg az UVB tartomány - hatására erythema képződik /38, 44, 6o, 61/. A sugárzás behatol az epidermis sejtjeibe, és sejtpusztulást hoz létre. Az ultraibolya sugárzás hatására létrejövő sejt proliferáció a keratinizáció. Ezt a folyamatot vazoaktiv anyagok, pl. hisztamin, polipeptidek felszabadulása kiséri. Ezek az anyagok értágitó hatásuak és a permeabilitást növelik.

Az indirekt pigmentáció az erythema, azaz egy gyulladásos folyamat következménye. Ez a folyamat néhány nap mulva éri el maximumát és néhány hét alatt szünik meg. A reakció biokémiai háttere az, hogy a melanocytákban levő tirozinból réz tartalmú tirozináz hatására oxidációval 3,4-dihidroxifenilalanin /dopa/ képződik és ez dopachinonná oxidálódik. Ebből a melanin több szines és szintelen közbülső terméken keresztül szintetizálódik. A melanin képződését a tirozináz szulfhidril csoportjának blokkolásával gátolni lehet. Ha ez a gátlás pl. ultraibolya sugárzás hatására megszünik, megindul a pigmentáció.

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED

A direkt pigmentáció erythema és latencia idő nélkül UVA sugárzás hatására jön létre. Ekkor a bazal sejtben levő praepigment oxidációs folyamat következtében sötétedik. A reakció hosszabb időn átt fennáll, mint az indirekt pigmentáció.

A fotobiológiai folyamatok egy része az élő szervezet számára fontos /D-vitamin szintézis/, más része viszont káros /elastosis, atrophia, hyper- és depigmentáció, keratosis, praecancerosis, bőrrák, stb./.

A káros sugárzással szemben az élő szervezet bonyolult és hatékony védelmi mechanizmust alakitott ki. Az ember természetes fényvédelmében a bőrnek van a legnagyobb szerepe /136/.

A bőr aktiv védelmi mechanizmusa a szaruréteg, kis mértékben az egész epidermis, az urocanin-sav és a melanin együttes fényvédő hatására vezethető vissza.

A szaruréteg /16, 2o, 35, 67, 68, 76, 82, 95, 1o4, 126, 127/ vastagsága individuálisan és regionálisan különböző /MISCHER/. Döntően befolyásolja a mélyebb bőrrétegekbe jutó sugárzást, mivel 1o μ vastag szaruréteg a rövidhullám-hosszú ultraibolya sugárzás felét már kiszüri /95/. A szaruréteg fényvédő hatása vastagságán kivül nedvességtartalmától és hőmérsékletétől is függ /67/.

Ma még nem ismert, hogy a szaruréteg mely vegyülete fejt ki effektiv specifikus abszorpciót az ultraibolya tartományban. A melanin /1o5, 12o,/ és a praemelanin fényvédő hatása ismert, ugyanakkor azonban az ultraibolya tartományban bizonyos abszorpcióval rendelkező zsirok, amino-

savak, nukleogén anyagok /pl. purin származékok/ biológiai hatása sem elhanyagolható /132/.

A szaruréteg vizes extraktumában az urocaninsavat /26, 82, 111, 118, 148, 149/ néhány évvel ezelőtt már kimutatták. Beigazolódott, hogy a vegyületnek igen jelentős ultraibolya abszorpciója és bőrben levő magas koncentrációja miatt a természetes fényvédelemben jelentős szerepe van. A vegyületet a későbbiek során a szarurétegen kivül a bőr-barrierben és a veritékben is kimutatták /111/. Az emberi bőr friss sulyra vonatkoztatva 22 mg % urocaninsavat tartalmaz /26/.

A természetes fényvédelem mértéke ezért a szaruréteg eltérő vastagsága és a fenti UV-abszorberek változó koncentrációja miatt különböző. A bőr aktiv védekező mechanizmusa /28, 46, 47, 48, 69, 76/ abban nyilvánul meg, hogy tartós besugárzás hatására az elszarusodás, az acanthosis és hyperpigmentáció fokozódik, az urocaninsav-szint viszont e mellett csökken /2/.

Igy ugyanazon fényhatás különböző egyéneken, illetve egy személy különböző testtájain más-más fotobiológiai folyamatot eredményezhet.

A fény, mint kiváltó, fenntartó és sulyosbitó faktor számos bőrbetegség pathomechanizmusában szerepet játszhat /49/. A fotodermatózisok /11, 54, 55, 56, 57, 62/ három nagy csoportba oszthatók. Az elsőbe sorolhatók a fototraumás reakciók, amelyek normális fényérzékenységü személyek bőrfelületén fokozott besugárzásra jönnek létre /pl. Dermatitis solaris/.

A második csoportba a fotodinámiás reakciók tartoznak. Ezen kórképeknél a kóros elváltozás olyan dozisu és hullámhosszú ultraibolya sugárzás hatására jön létre, amely a legtöbb embernél semmiféle reakciót nem hoz létre. A csoporton belül a fototoxikus reakció obligált reakció, amely minden embernél fellép előkezelés után. Normál fényérzékenység és normál dózis esetén szenzibilizáló anyag hatására jön létre /pl. Kátránydermatitis, Nehézolajmelanosis/. A fotoallergiás reakció akkor jön létre, ha besugárzás után a bőrbe kivülről, vagy belülről szenzibilizáló anyag jut. /pl. szulfonamid, fenotiazin és tetraciklin származékok belső szedése hatására/.

A harmadik csoportba a fotoanafilaxiás reakciók tartoznak, amelyek fokozott fényérzékenységgel járnak együtt, de patomechanizmusuk pontosan nem ismert. Ebben az esetben a normál dózissal szemben a bőrérzékenység priméren fokozott. Az érzékenység a teljes ultraibolya és látható tartományra fennáll /pl. Fényurticaria, Polymorph fényexanthema/.

A fotodermatózisok és általában a kóros dermális fotobiológiai folyamatok pathogenezise nem tisztázott minden vonatkozásban /1, 4, 15, 36, 7o, 75, 96, 117, 142, 143, 147/. A bőrben az ultraibolya fény által közvetlenül kiváltott fotobiológiai folyamatok mechanizmusával kapcsolatos elméletek ma még nem egyértelmüek /25, 5o/. Ennek megfelelően a fotodermatózisok oki terápiája is megoldatlan.

A fokozottan fényérzékeny egyének, illetve fénybete-

gek terápiájában fontos szerepet tölt be a mesterséges fényvédelem, amelynek több módja ismeretes. Már a ruházkodás is egy - az ultraibolya tartományban - nem szelektiv fényszürő hatást eredményez. Régóta ismeretes - főleg TRONNIER munkája alapján - az ultraibolya tartományban nem abszorbeáló vegyületek /antihisztaminok /lo8/, szulfhidril csoportot tartalmazó vegyületek, cisztin, cisztein /125/, szerotonin /144/, aszkorbinsav /125/, B-vitamin és származékai /128/, szteroidok /loo, 128, 13o, 133//külső és belső alkalmazásának hatása az erythema lefolyására.

Leghatékonyabbnak a preventive, lokálisan alkalmazott UV-abszorbert tartalmazó fényvédőkészitmények bizonyultak /9o/.

A fényvédőkészitményekkel szemben támasztott elsődleges követelmény, hogy abszorbeáljon a káros hatású sugártartományban. Az erythema hatékonysági görbe maximuma normál fényérzékenység esetén 297 nm-nél van /27, 93, 94, 121/. Az irodalomban a legtöbb szerző ezt a hullámhosszat tartja erythema szempontjából a leghatékonyabbnak. IPPEN mutatott rá arra /5o/, hogy a föld felszinére érkező napfénysugárzás csupán 5 %-ban tartalmaz 3oo nm-nél rövidebb hullámhosszú sugarakat, igy az abszolut erythema hatékonysági görbét korrigálni kell a napfénysugárzás effektiv spektrális eloszlásának megfelelően. Erythema szempontjából tehát a 31o nm körüli sugártartomány a leghatékonyabb.

A normál fényérzékenységgel rendelkező egyéneket az un. kozmetikai célokat szolgáló készitményekkel szükséges az UVB tartomány káros sugárzásától megvédeni. Igy ezek a fényvédők az UVA tartomány sugárzása által kiváltott D-vitamin szintézist és a direkt pigmentációt nem gátolják.

Eddig többszáz-féle kozmetikai célt szolgáló készitményt alkalmaztak eredményesen /1o, 21, 32, 53, 62, 71, 72, 74, 81, 83, 1o3, 115, 122, 123, 124, 139/. A leggyakrabban felhasznált UV-abszorberek a p-aminobenzoesav, szalicilsav és benzimidazol /5o/.

A fokozottan fényérzékeny, illetve fénybeteg egyéneket nemcsak az UVB tartomány sugárzásától kell megvédenünk /7, 9, 12, 58, 77, 78, 144/, mert az érzékenységet okozó hullámhossz tartomány kórképenként különböző, és legtöbb esetben a föld felszinére érkező teljes ultraibolya tartományra kiterjed /18, 19, 24, 51, 89, 1o6, 114, 115, 122, 123, 124, 137, 145/. Bizonyos fotodermatózisokat a látható fény vált ki. A fokozottan fényérzékeny, illetve fénybeteg egyének lokalis preventiv fényvédelmét az un. terápiás célt szolgáló készitmények biztositják.

A fenti készitmények UV-abszorbereinek a föld felszinére érkező teljes ultraibolya tartományban abszorbeálniok kell a sugárzást, viszont a látható tartományban nem abszorbeálhatnak, mert esztetikai okokból a készitmény szines nem lehet. Az abszorpciós szinképnek a látható tartomány alsó határán meredeken kell nulláro csök-

kennie.

Az ideális UV-abszorbernek a fenti legfontosabb spektroszkópiai követelmények mellett még számtalan feltételnek kell megfelelnie /1, 5, 1o, 21, 23, 29, 32, 4o, 41, 42, 43, 45, 47, 58, 62, 65, 74, 1o3, 1o6, 115, 135, 139/.

Az UV-abszorber a sugárzás abszorbeálásakor élettani szempontból káros sugarakat nem emittálhat, oldódnia kell az alapanyagban, összeférhetőnek kell lennie a kenőcskomponensekkel, jelentős fotokémiai -, hő-, és kémiai állandósággal kell rendelkeznie. A hatóanyag a készitmény pH-ját a semleges tartományból lényegesen nem tolhatja el, toxikus nem lehet, nem szenzibilizálhat, biológiai szempontból aktiv anyagot nem tartalmazhat,stb.

Éppen a sokrétü követelmények következtében a terápiás fényvédőkészitmények száma lényegesen kevesebb, mint a kozmetikai készitményeké. A jelenleg forgalombanlevő készitmények egyike sem felel meg valamennyi előirásnak /45, 46, 47, 141/.

Az első terápiás célt szolgáló készitményt 1928-ban hozták forgalomba, amely benzilszalicilátot és benzilcinnamátot tartalmazott /9o/. A későbbiek során számtalan szervetlen és szerves vegyületet alkalmaztak fényvédőkészitményekben.

A benzofenon származékok abszorpciós tulajdonságait először ALLAN és TINKER vizsgálta /23/. Ezek a vegyületek, mint UV-abszorberek, először - 1954-ben - a müanyagiparban nyertek alkalmazást /6, 13, 14, 17, 22, 37, 66, 85/.

Terápiás felhasználásukat 1957-ben először KNOX javasolta /65/. Jelenleg is a benzofenon származékokat alkalmazzák a legszélesebb körben /29, 4o, 41, 43, 62, 73, 88/ annak ellenére, hogy UVB tartományban nem nyujtanak elegendő fényvédelmet, és abszorpciójuk 37o nm körül nullára csökken. Ezért, a jelenleg talán leghatékonyabbnak ismert Contralumban a hidroximetoxibenzofenon származékok mellett még az UVB tartományban jól abszorbeáló p- vagy o-aminobenzoesavat, vagy etilészterét, vagy 3,4-dimetoxi--fenil-glioxilsav nátriumsóját alkalmazzák.

A dermatológusok egybehangzó véleménye szerint a Contralum igen jó hatásu készitmény, bár csak 36o-37o nmig abszorbeálja a sugárzást /42, 43, 135, 138, 141, 142/.

Napjainkban kisérleti jelleggel alkalmazzák a rezacetofenont /5/, antranilsavat, illetve annak sóját, de ezek a készitmények sem nyujtanak védelmet a teljes ultraibolya tartományban /11o/.

A terápiás célt szolgáló készitmény tehát gátolja az UVA tartomány sugárzása által kiváltott direkt pigmentációt. Ezért kozmetikai szempontból több készitmény dihidroxiacetont is tartalmaz /5, 45, 12o/.

Az UV-abszorbereket és fényvédőkészitményeket fizikai és biológiai módszerekkel lehet vizsgálni. A készitmény hatékonyságát végső soron csak a klinikai kipróbálás igazolhatja.

A fizikai vizsgálatok az abszorpciós képesség mérésére korlátozódnak. A hatóanyag oldatának, illetőleg a készitmény metanolos szuszpenziójának abszorpciós vizs-

gálatai a legelterjedtebbek /21, 43, 47, 62, 65, 71/. A szakirodalomban a kenőcsalapanyagok speciális hatásával, és az emulzió célszerü összeállitásának problémájával aránylag kevés szerző foglalkozik /42, 73, 87/.

A készitmény hatékonyságát a sikeres müszeres mérések után célszerü állatokon /tengerimalac, patkány/ és embereken is vizsgálni. A mesterséges fényforrás alkalmazásánál a legfontosabb szempont az, hogy a lámpa és a föld felszinére érkező napfény spektrális eloszlása a lehető legnagyobb mértékben megfeleljen egymásnak. A vizsgálatokhoz a Xenon és az Osram Ultra Vitalux égők a legalkalmasabbak /12, 18, 24, 3o, 54/. A különböző napfényen végzett kisérletek eredményei a változó spektrális eloszlás, intenzitás és különböző technikai problémák miatt nagyon nehezen hasonlithatók össze /97, 98, 112, 116/.

Az utóbbi években a fotodermás betegek száma hazánkban és világviszonylatban is egyre nő /89/. Ennek oka a fotokémiai szempontból aktiv gyógyszerek és vegyszerek fokozott alkalmazása, a turizmus és vizisportok egyre szélesebbkörü elterjedése, mesterséges fényforrások mind gyakoribb alkalmazása, illetve a ruházkodási változások. Az ultraibolya sugarak nagy és tartós dózis esetén rákkeltő hatásuak. A lokálisan alkalmazott megfelelő hatásu fényvédőszerek nagymértékben csökkentik az ultraibolyasugárzásban gazdag területeken /déli tengerpartok, magas hegyek/ egyre nagyobb számban jelentkező carcinomás esetek számát is. A terápiás célt szolgáló fényvédőkészitmények

harmadik fontos alkalmazási területe a fokozottan fényérzékeny egyének fototraumás gyulladást okozó sugarakkal szembeni védelme.

A terápiás készitményekkel szemben fokozottan felmerülő igény és a világviszonylatban jelenleg forgalomban levő készitmények csupán korlátozott hatása indokolja, hogy jelen munkánkban a terápiás célt szolgáló fényvédőkészitményekkel foglalkozunk.

Vizsgálataink szorosan kapcsolódnak SIMON MIKLÓS több mint 2o évvel ezelőtt megkezdett fotodermatózisokkal és azok terápiájával kapcsolatos kutatásaihoz /5, 1o7, 1o8, 1o9, 11o/.

A fényvédelemmel kapcsolatos elméleti és gyakorlati problémák megoldását tüzzük ki célul:

Behatóan tanulmányozzuk az UV-abszorberekkel, illetve fényvédőszerekkel szemben támasztott követelményeket. Ezek alapján a jelenleg alkalmazott készitményeknél hatékonyabbat kivánunk előállitani. Részletesen megvizsgáljuk a molekulaszerkezet és az abszorpció-képesség összefüggését. Választ igyekszünk adni az alkalmazott uj hatóanyag abszorpciójának mechanizmusára. A készitmény reflexióját befolyásoló egyes tényezőket is megvizsgáljuk. Összehasonlitjuk az abszorpció és reflexió fényvédő hatásának arányát. Az uj UV-abszorber hatékonyságának változását tanulmányozzuk különböző kenőcsalapanyagokban és emulziós készitményekben. A fizikai mérésekkel hatékonynak talált UV-abszorberek toxicitási vizsgálatait is elvégezzük. Az uj UV-abszorbereket tartalmazó készitmé-

nyeink hatékonyságát biológiai módszerekkel is megvizsgáljuk.

Doktori értekezésünk a 2-hidroxifenil benztriazol származékok első terápiás célt szolgáló felhasználásával foglalkozik. Röviden beszámolunk uj készitményeink több éves klinikai terápiás felhasználásának eredményeiről is.

A N Y A G

A hidroxifenil-benztriazol származékok /GEIGY Basel/ közül három vegyület állt rendelkezésünkre. Az 1. ábrán tüntetjük fel a vizsgált UV-abszorbereket.

A fenti vegyületekkel kapcsolatban jelen munkánkban a következő jelöléseket alkalmazzuk:

a 2-/2'-hidroxi-5'-metilfenil/-benztriazol-t — BT 1-gyel,

a 2-/2'-hidroxi-3'-terc.-butil-5'-metilfenil/-5-klórbenztriazol-t — BT 2-vel,

és a 2-/2'-hidroxi-3'5'-di terc.-butilfenil/-5-klórbenztriazol-t — BT 3-mal

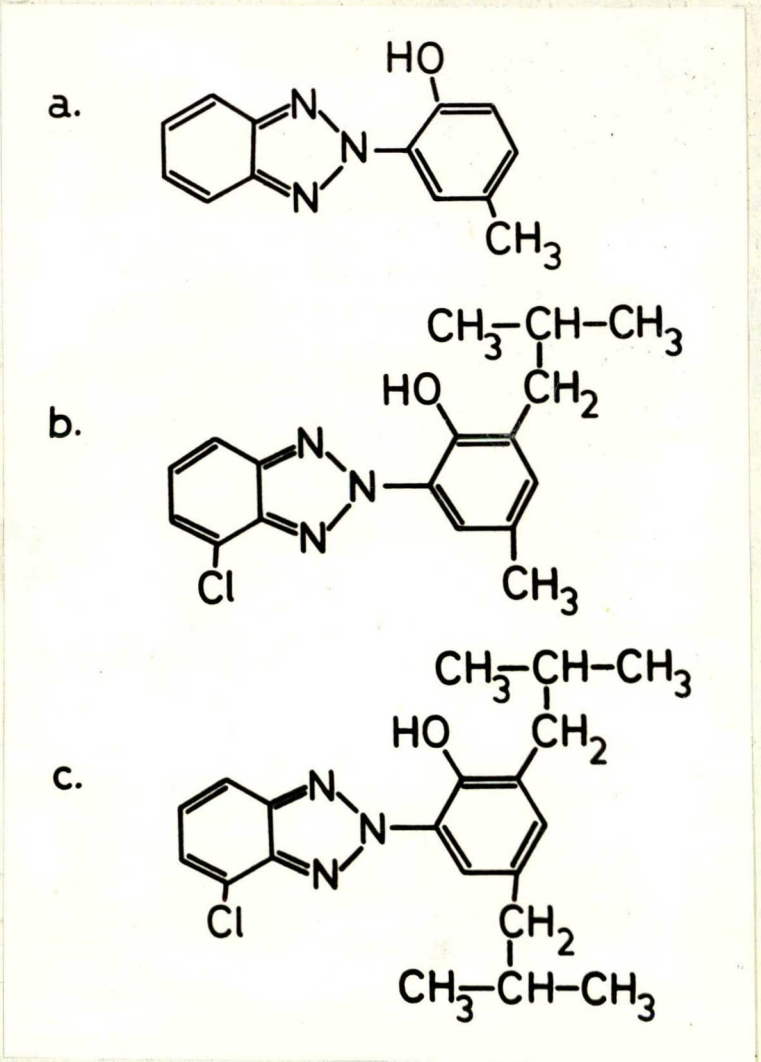
jelöljük.

Vizsgálatainkhoz benzofenon származékokat is felhasználtunk. A vegyületeket a Borsodi Vegyikombinát Kutatási és Fejlesztési Osztályáról szereztük be. Értekezésünkben a későbbiek során

a 2-hidroxi-4-metoxibenzofenon-t — HMB-vel,

és a 2-hidroxi-4-oktiloxibenzofenon-t — HOB-val

jelöljük.



1. ábra

A vizsgált benztriazol származékok

a/ 2-/2'-hidroxi-5'-metilfenil/-benztriazol
b/ 2-/2'-hidroxi-3'-terc.-butil-5'-metilfenil/--5-klórbenztriazol
c/ 2-/2,-hidroxi-3,5,-di terc.-butifelnil/-5--klórbenztriazol

A VI. Magyar Gyógyszerkönyvben szereplő kenőcsalapanyagokon és oldószereken kivül több, külföldön széleskörben ismert emulgeátort és oldószert is alkalmaztunk. A felhasznált anyagokat az I. táblázatban tüntet jük fel.

Vizsgálataink során a VI. Magyar Gyógyszerkönyv következő hivatalos kenőcskészitményeit használtuk:

Ung. emulsificans anionicum	/anionikus emulgeáló-kenőcs/
Ung. emulsificans non-ionicum	/nem ionikus emulgeáló kenőcs/
Ung. hydrophilicum anionicum	/anionikus hidrofil-kenőcs/
Ung. hydrophilicum non-ionicum	/nem ionikus hidrofil-kenőcs/
Ung. hydrosum	/viztartalmú kenőcs/
Ung. oleosum	/olajos kenőcs/
Ung. polyoxaetheni	/polioxeténes kenőcs/
Ung. simplex	/egyszerü kenőcs/

A terápiás fényvédőkészitményekkel szemben támasztott követelmények, illetve a fenti benztriazol származékok tulajdonságainak vizsgálata alapján különböző összetételü kenőcs-, illetve lakk-készitményeket állitottunk össze.

Kenőcsalapanyagok és oldószerek elnevezése		
latin	magyar	kereskedelmi
+Adeps lanae	gyapjúzsir	
+Alcohol cetilsteary-licus	cetilsztearil alkohol	
+Cera alba	fehér viasz	
+Lanalcolum	lanalkol	
+Oleum helianthi	napraforgóolaj	
+Oleum lini	lenolaj	
+Oleum ricini	ricinusolaj	
+Oleylum oleinicum	oleiloleát	
+Paraffinum liquidum	folyékony paraffin	
+Polyoxaethenum-4oo	polietilénglikol	Carbowax 4oo
++Sorbitan-monolauri-nicum	szorbitánmonolaurát	Span 2o
++Sorbitan-monopalmiti-cum	szorbitánmonppalmitát	Span 4o
+Sorboxaethenum laurini-cum	szorboxeténlaurát	Tween 2o
+Sorboxaethenum steari-nicum	szorboxeténsztearát	Tween 6o
+Sorboxaethenum oleini-cum	szorboxeténoleát	Tween 8o
+Vaselinum album	fehér vazelin	
+Aluminium aceticum tartaricum solutum	aluminiumacetát-tartarát-oldat	
+++Miglyol 812		

I. táblázat

A felhasznált kenőcsalapanyagok és oldószerek

\+ : A VI. Magyar Gyógyszerkönyvben alkalmazást nyer

++ : Gyártó Cég: Atlas Goldschmidt Essen

+++: Gyártó cég: Chemische Werke Witten/Ruhr

Ezen készitmények közül a következő hármat találtuk a leghatékonyabbnak:

1/ I. jelzésü készitmény /kenőcs/

BT 1	5 %
BT 3	15 %
Sorboxaethenum laurinicum	1o %
Sorbitan-mono palmiticum	1o %
Cera alba	15 %
Adeps lanae	5 %
Oleylum oleinicum	5 %
Aqua dest.	35 %

2/ II. jelzésü készitmény /kenőcs/

BT 1	5 %
HOB	15 %
Sorboxaethenum laurinicum	1o %
Paraffinum liquidum	4 %
Alcohol cetylstearylicus	12 %
Vaselinum album	8 %
Aqua dest.	46 %

3/ III. jelzésü készitmény /lakk/

BT 1	1,5 sulyrész
Polivinil butirál /ROVINÁL B1o-2o/	15 sulyrész
Poliwax /POLIDIOL 6ooo/	1 sulyrész
Aerosil 38o	1,5 sulyrész
Etilcellosolv	75 sulyrész

A készitmények hatékonyságát több bel- és külföldi fényvédőszerrel hasonlitottuk össze. A vizsgált készitményeket a II. táblázatban tüntetjük fel.

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14.

Készitmény neve	Hatóanyag	Gyártó cég
Unguentum antierythematum solare+	fenilszalicilát	
Harmat szeplőkrém	bázisos bizmut-nitrát	KHV. Budapest
	bázisos bizmut-szalicilát	
Exotic fényvédőkrém	bázisos bizmut-nitrát	KHV. Budapest
Sugár Parasol napozó-krém	Parasol Ultra /Givandan/	KHV. Budapest
Napozó emulzió	benzalanin Parasol Ultra	KHV. Budapest
Ch o4o 569 kisérleti gyártmány	rezacetofenon anästhesin	Biogal Debrecen
Contralum	hidroximetoxi-benzofenon	
	metoxilált p--amino-benzoe-sav	Hermal-Chemie Kurt Hermann Hamburg
Solbar	oxibenzon dioxibenzon	Persol & Covey. Inc.Glendale. Calif.

II. táblázat

A felhasznált fényvédőkészitmények

Biológiai kisérletekhez egereket, R Amszterdam törzshöz tartozó patkányokat és tengerimalacokat használtunk fel.

A fényabszorpciót, illetve fényáteresztést SPECORD UV VIS /ZEISS/, illetve SPEKTROMOM 2o1 /MOM/ spektrofotométeren mértük. A lumineszcencia vizsgálatokat az MTA Lumineszcencia és Félvezető Kutató Csoport házigyártmányú lumineszcencia spektrofotométerén végeztük. A reflexiót a JATE Biofizikai Intézetében lévő kétsugaras reflexiós-feltétellel ellátott OPTICA MILANO CF-4 DR spektrofotométeren mértük.

+Formulae Normales V.-ben leirt készitmény

A biológiai kísérletekhez mesterséges fényforrásként Hg lámpát /MEDICOR; 500 W/, illetve Osram Ultra Vitalux lámpát /typ: GUR 53; 300 W/ használtunk.

Az oldékonyság határkoncentrációját Zeiss kutató-mikroszkóppal határoztuk meg.

M Ó D S Z E R

I. Az UV-abszorberek vizsgálatának módszerei

A/ Spektroszkópiai tulajdonságok vizsgálata

1. Az abszorpciós vizsgálatokat SPECORD UV VIS, illetve SPEKTROMOM 2o1 spektrofotométeren végeztük. A mérés hullámhossztartományát úgy választottuk meg, hogy az megegyezzen a földfelszinre érkező sugárzás ultraibolya spektrumával. Tehát a 28o nm alatti tartomány vizsgálatának nincs gyakorlati jelentősége. A legcélszerübb kvarcküvettaméret alkalmazása mellett minden esetben a müszer optimális mérési tartományán /o,8-o,3 optikai denzitás/ belül tudtunk maradni. A különböző rétegvastagság esetén kapott extinkcióértékeket a spektrumok ábrázolásánál 1 mm-es - esetenként 1 cm-es - rétegvastagságra számoltuk át.

A hatóanyagok vizsgálatakor a BT 1, BT 2 és BT 3 vegyületek kloroformos oldatának ultraibolya abszorpciós spektrumait a következő koncentrációkban vettük fel: 5 mg %, 1o mg %, 25 mg %, 5o mg %, 25o mg %, 5oo mg %, 2,5 gr % és 5 gr %.

A hatóanyagok után az egyes kenőcsalapanyagok és oldószerek abszorpcióját mértük. A következő komponensek ultraibolya szinképét vizsgáltuk: napraforgóolaj, lenolaj, ricinusolaj, Tween 2o, Tween 6o, Tween 8o, Span 2o, Miglyol 812,

polietilénglikol, folyékony paraffin, oleiloleát, aluminiumacetát-tartarátoldat.

Megvizsgáltuk azt, hogy az UV-abszorberek szerves oldószerben felvett spektrumai megváltoznak-e kenőcsalapanyagokban. A BT 1, BT 2, és BT 3 vegyületeket lo mg %-os koncentrációban feloldottuk folyékony paraffinban, Tween 8oban, polietilénglikolban, lenolajban és oleiloleátban. A fenti oldatok abszorpcióját vizsgáltuk ultraibolya tartományban.

Az UV-abszorberek abszorpciós szinképét az oldószer változó polaritásának függvényében is megvizsgáltuk. Ennél a kisérletsorozatnál a különböző polaritást a következő oldószerkeverékekkel állitottuk elő: benzol; o,1 M metanolos benzol; 1 M metanolos benzol; lo M metanolos benzol. Ezen oldószerek mindegyikében feloldottuk a BT 1, BT 2, és BT 3 vegyületeket lo mg %-os koncentrációban. Az igy elkészitett oldatok abszorpciós spektrumainak változását vizsgáltuk.

2. Az UV-abszorberek <u>lumineszcencia vizsgálatánál</u> a három benztriazol származék kloroformos oldatát /25o mg %/ HBO 5oo W-os Xenon lámpa folytonos fényéből SPM 2-es prizmás monokromátorral /Zeiss/ nyert 35o nm-es sugárral gerjesztettük. A müszerben kvarc optikát alkalmaztunk. Merőleges megfigyelés mellett SPM 2 rácsos monokromátor választotta ki a lumineszcencia fényből a megfigyelésre kerülő hullámhossz-sávot.

A Budó-féle módszert /8/ alkalmaztuk az esetlegesen fellépő szekunder emisszió elhanyagolható mértéküre történő csökkentésénél. Ennek megfelelően a küvettavastagságot ugy

választottuk meg, hogy $d < 0,5/k$, ahol d = küvettavastagság, k = dekadikus extinkciós koefficiens.

Mivel a k értéke BT 1-nél $\sim$ 3; BT 2-nél $\sim$ 2,6 és BT 3-nál szintén $\sim$ 2,6, az abszorpciós maximumnál /34o nm-nél/ 1 mm vastag küvettával dolgoztunk.

3. A reflexiós vizsgálatokat OPTICA MILANO CF 4 DR regisztráló spektrofotométeren végeztük. A mérésekhez a gyári kétsugaras reflexiómérő-feltétet használtuk. Ezzel a módszerrel csak a relativ reflexiófokot tudtuk mérni. Az abszolut reflexióképességet úgy kaptuk meg, hogy a mért értékeket megszoroztuk az MgO abszolut reflexiófokával. Az MgO abszolut reflexiós értékeit %-ban a III. táblázatban tüntetjük fel /59/.

Hullámhossz /nm/	MgO reflexiófok /%/
350	0,95
360	0,95
370	0,96
380	0,965
390	0,97
400	0,97
410	0,975
420	0,98
430	0,98
440	0,98

III. táblázat

Az MgO abszolut reflexiós értékei

A szilárd diszperz rendszer, azaz a hatóanyag mérete és a reflexió közötti összefüggést úgy vizsgáltuk, hogy golyósmalomban és achátmozsárban megőröltük az UV-abszorbereket,

és szitálással a következő frakciókra bontottuk:

BT 1 : 64 μ alatt; 64-loo μ ; loo-25oμ

BT 2 :25oμ alatt; 25o-315 μ ; 315-63oμ ; 63oμ felett

BT 3 : 64μ alatt; 64-looμ ; loo-25cμ ; 25oμ felett

és felvettük az igy nyert frakciók reflexiós görbéit.

Az abszorpció és reflexió fényvédőhatásának összehasonlitását úgy vizsgáltuk, hogy a BT 1 UV-abszorberből /64-looμ/ lo, 2o, 5o, illetve loo mg %-os egyenletes eloszlású szilárd diszperz rendszert hoztunk létre glicerinben. Az igy elkészitett minták fényáteresztését spektrofotométerben 1 cm-es küvettában mértük. A BT 1-ből 1 mg %-os kloroformos oldatot is készitettünk és ugyancsak 1 cm-es rétegvastagságban felvettük az oldat abszorpciós spektrumát. Az igy nyert görbék kiértékelése alapján következtetni tudunk az abszorpció és reflexió fényvédőhatásának mértékére.

4. Az UV-abszorberek szinével szemben támasztott követelményeket exakt fizikai módon vizsgáltuk. A vegyületek alkalmazhatóságát spektroszkópiai tulajdonságaikra vezettük vissza. Felvettük a BT 1, BT 2, és BT 3 vegyületek UV abszorpciós szinképeit a specifikus extinkció koefficiens / k = D/dc, ahol k = specifikus extinkciós koefficiens, D = optikai denzitás, c = koncentráció g/l, d = rétegvastagság cm/ logaritmusa és a hullámhossz függvényében. A görbék adatait összevetettük a fényáteresztés, a rétegvastagság és a koncentráció összefüggését szemléltető görbesorral, és igy kvantitativ összefüggést tudtunk felállitani az UV-abszorberek spektroszkópiai tulajdonsága és felhasználásukat döntően befolyásoló szine között.

B/ Egyéb tulajdonságok vizsgálata

1. Az UV-abszorberek oldékonyságának határkoncentrációját kenőcsalapanyagokban és oldószerekben úgy határoztuk meg, hogy növekvő koncentrációban mindhárom vizsgált vegyületből különböző mintákat készitettünk. Az egyes mintákat 3o C°-ra melegitettük termosztátban, és szobahőmérsékletre való lehülés után az oldékonyság határkoncentrációját 26o-szoros nagyitással mikroszkópos vizsgálattal határoztuk meg. Az UV-abszorberek oldékonyságának mértékét a kenőcsalapanyagokon és gyógyszeripari oldószereken kivül a VI. Magyar Gyógyszerkönyv hivatalos kenőcskészitményeiben is megállapitottuk. Az oldékonyságot a következő alapanyagokban, oldószerekben és kenőcskészitményekben határoztuk meg: gyapjúzsir, cetilsztearilalkohol, aluminiumacetát-tartarát-oldat, Miglyol 812, lanolkol, napraforgóolaj, lenolaj, ricinusolaj, oleiloleát, folyékony paraffin, polietilénglikol, Span 2o, Span 4o, Tween 2o, Tween 6o, Tween 8o, fehér vazelin, illetve anionikus emulgeáló-kenőcs, nem-ionikus emulgeáló-kenőcs, anionikus hidrofil-kenőcs, nem-ionikus hidrofil-kenőcs, viztartalmú kenőcs, olajos kenőcs, polioxeténes kenőcs és egyszerü kenőcs.

Az UV-abszorberek oldékonyságát vizben pH függvényében is megvizsgáltuk. A viz enyhe savanyitásával - sósavval - illetve lugositásával - nátriumhidroxiddal - 4, 5, 6, 7, 8, 9-es pH-ju oldatokat állitottunk elő. Fenti oldószerekben az ismertetett módon vizsgáltuk a hatóanyagok oldékonyságát.

2. A fotokémiai állandóságot úgy vizsgáltuk, hogy folyékony paraffinban elkészitettük mindhárom UV-abszorber lo mg %-os oldatát. A mintákat egy hónapon keresztül naponta

3 órán át 6o cm távolságból Hg lámpával sugároztuk be. Az első besugárzás előtt és a hónap végén is felvettük a vizsgált oldatok abszorpciós görbéit.

3. A hőállóság vizsgálatánál az UV-abszorbereket folyékony paraffinban oldottuk /konc.: 1o mg %/ és a mintákat 1 órán át 5o, illetve 8o C°-on tartottuk. Az UV-abszorpciós szinképeket melegités előtt és után egyaránt felvettük.

4. A kémiai állandóság vizsgálatánál úgy jártunk el, hogy a benztriazol származékokat folyékony paraffinban oldottuk /1o mg %-os koncentrációban/, és az oldatokat 2 hónapon át szobahőmérsékleten laboratóriumban szabadon tartottuk. Az ultraibolya abszorpció esetleges változását az első és az utolsó napon vizsgáltuk.

5. A kémhatás vizsgálatát az MSz 2o 571 szabványnak megfelelően végeztük. 1 g kenőcsöt 1oo ml desztillált vizben oldottunk, a nyert oldatot szürtük és a szürletet indikátor papirral vizsgáltuk.

6. A toxicitási vizsgálatok közül az LD_{50}-et egereken határoztuk meg. A 1o állatból álló csportoknak a benztriazol származékokat 5oo mg/testsúly kg-tól 5ooo mg/testsúly kg-ig adagoltuk per os. Az adagolást 5oo mg-onként növeltük.

A krónikus toxicitást R Amszterdam törzshöz tartozó patkányokon vizsgáltuk. A 1o állatból álló csoportokat 8 héten át mérgeztük napi 25oo mg UV-abszorberrel per os.

A későbbiek során az R Amszterdam törzshöz tartozó patkányokba a benztriazol származékokat folyékony paraffinban oldva szubkután és peritoneálisan is befecskendeztük. Az oldószer mennyisége 1, illetve 1,5 ml volt. A hatóanyag koncentrációját emeltük a vizsgálat során. Egy csoport 1o

állatból állt.

A rátevési próbákat először R Amszterdam törzshöz tartozó patkányokon végeztük. A benztriazol származékokat 5 %-os koncentrációban arabmézganyákban oldottuk. A vizsgálandó oldatot az állatok szőrtelenitése után egy nappal a hátbőr 5 cm átmérőjü felületére vittük fel. A fenti próbát 4 héten át napi egy alkalommal megismételtük.

A benztriazol származékok hatását később 3oo egészséges, illetve különféle bőrbeteg egyénen vizsgáltuk. Az UV-abszorbereket 4 héten át naponta 2o %-os koncentrációban kenőcsalapanyagokban oldva, illetve a teljes készitmény formájában vittük fel a bőrfelületre. A próbát az alkar belső felszinén occlusiv kötésben 5 cm-es átmérőjü felületen végeztük. Az eredményt 24 óra mulva olvastuk le.

A fotoszenzibilizáló hatást 5o egészséges, illetve különféle bőrbeteg egyénen vizsgáltuk. Az UV-abszorbereket /2o % konc./ teljes kenőcs formájában az alkar belső felszinére vittük fel, és a bekent felületet 3, illetve 5 órás napfény expoziciónak tettük ki.

II. <u>A készitmények müszeres vizsgálatának módszerei</u>

1. A készitmények <u>abszorpcióját</u> úgy vizsgáltuk, hogy a fényvédőkészitményeket 1:1o ooo arányban metanolban oldottuk. Az igy elkészitett minták abszorpcióját spektrofotométeren mértük. Ezzel a módszerrel az I. és II. jelzésü készitményeket több hazai és Külföldi készitménnyel /Unguentum antierythematum solare, Harmat szeplőkrém, Exotic fényvédőkrém, Sugár Parasol napozókrém, Napozó emulzió, Ch o4o 569 kisérleti gyártmány, Contralum, Solbar/ is összehasonli-

tottuk.

2. A szilárd alapanyagok reflexióját OPTICA MILANO CF 4 DR spektrofotométeren reflexiós feltéttel vizsgáltuk. A következő kenőcsalapanyagok ultraibolya reflexiós szinképeit vettük fel: gyapjúzsir, cetilsztearil alkohol, fehér viasz, lanalkol, Span 4o, fehér vazelin és polioxeténes kenőcs.

Hasonló módon felvettük a hatóanyag nélküli készitmények és az I. ill. II. jelzésü fényvédőkenőcs ultraibolya reflexiós görbéit is.

3. A teljes készitmény fényáteresztésének vizsgálatát a "Napfényvédő krém vizsgálata" c. MSz 2434 sz. szabványnak megfelelően végeztük. A készitményt vékony, párhuzamos kvarclemezek közé vittük, párhuzamosan összepréseltük, és igy a két lemez között egyenletes, légzárványmentes réteget nyertünk. Spektrofotométerben monokromatikus fényt bocsátottunk át a mintán, és az egyes hullámhosszakhoz tartozó extinkciót mértük. A lemez felületének, a kenőcs fajsúlyának és a kenőcsminta súlyának ismeretében kiszámoltuk a krémfilm vastagságát. Az értékelésnél három mérés átlagát vettük alapul. Ezzel a szabványos módszerrel is összehasonlitottuk az I. és II. jelzésü készitményt a hazai ill. külföldi készitményekkel.

III. A készitmény biológiai hatékonyságát vizsgáló módszerek

A/ Az UV-abszorberek fényvédőhatásának biológiai vizsgálatát először állatokon végeztük:

1. A báriumszulfid pasztával szőrtelenitett tengerimalacok hasbőrét szőrtelenités után 3 nappal 6o cm távol-

ságból Osram Ultra Vitalux lámpával sugaraztuk be különböző ideig. Az erythema leolvasást 8 órával a besugárzás után végeztük. Az erythema értékelése kisérleteink során minden esetben szabad szemmel történt. A minimális erythema dózis /MED/ értékét 1o állatnál határoztuk meg.

2. A fényvédelem mértékének koncentrációfüggését a következő kisérletsorozattal vizsgáltuk:
Szőrtelenitett tengerimalac hasbőrére 4 db lapos, 5 mm vastag kvarcküvettát rögzitettünk. Az első kisérlet során ezek mindegyikét ugyanazon UV-abszorber 1 mg %-os szerves oldószeres oldatával töltöttük meg. A vizsgálatra előkészitett felületen az egyes küvettákat különböző ideig sugaraztuk be Osram Ultra Vitalux lámpával 6o cm távolságból. A fényvédelem mértékét a védőfaktorral, azaz a fényvédővel bekent felületen, és a nem védett felületen kapott MED értékek hányadosával fejeztük ki. A MED értéknek körülbelül megfelelő besugárzási időket előkisérletekkel határoztuk meg. A fenti kisérletsorozatot mindhárom vizsgálandó UV-abszorber 2 és 3 mg %-os oldatával is megismételtük. A VI. sz. táblázatban feltüntetett eredményeket 5 biológiai kisérlet átlagából számitottuk.

3. A különböző hatóanyagkoncentrációju fényvédőkészitményeket 5 db tengerimalac borotvált hasbőrére vittük fel. A készitmények felviteli sorrendje minden esetben különböző volt azért, hogy ezzel is csökkentsük az erythemaleolvasás során adódó szubjektiv és technikai hibát. Az egész felületet egységesen 6 percig - ami kb 6-szoros MED értéknek felel meg - sugaraztuk be 6o cm távolságból Osram Ultra

Vitalux lámpával. A készitmények között hatékonysági sorrendet állapitottunk meg.

B/ A biológiai kisérleteket embereken folytattuk:

1. A laboratóriumi és az előző biológiai vizsgálatok során leghatékonyabbnak talált I. és II. jelzésü készitményeket különböző bel - és külföldi fényvédőszerekkel párhuzamosan vizsgáltuk /Unguentum antierythematum solare, Harmat szeplőkrém, Exotic fényvédőkrém, Sugar Parasol napozókrém, Napozó emulzió, Ch o4o 569 kisérleti gyártmány, Contralum, Solbar/. A készitményeket fényérzékeny, illetve fénybeteg egyének hátára vittük fel, rendszerint különböző sorrendben. Az egyéneket 6o cm távolságból Osram Ultra Vitalux lámpával sugaraztuk be. A MED értékét a fényvédővel bekent, illetve a nem védett bőrfelületen mértük, és a két érték hányadosát, mint védőfaktort értékeltük. Az erythemaleolvasást a szubjektiv hiba csökkentése céljából rendszerint a kisérlettől független személy végezte.

2. Napfényen nyári délidőben is vizsgáltuk a készitmények hatékonyságát fényérzékeny, illetve fénybeteg egyéneken a comb feszitő, illetve az alkar belső felszinén. Ebben a kisérleti sorozatban már csak a leghatékonyabbnak talált fényvédőszereket hasonlitottuk össze. Minden alkalommal ugyanazt az 5 fényvédőszert /I., II., III. jelzésü készitmény, Contralum, illetve Ch o4o 569 kisérleti készitmény/ vittük fel. A teljes vizsgált felületet azonos ideig exponáltuk napfénnyel. A fényvédőképesség alapján hatékonysági sorrendet állapitottunk meg a fényvédőszerek között. Az értékelés során /VIII. táblázat/ a leghatékonyabbat az

I., a legkevésbé hatékonyat az V. oszlopban tüntettük fel. Az I. oszlopban levő készitmény 5 pontot, a legkevésbé hatékony V. oszlopban levő készitmény 1 pontot kapott. A kisérletet 2o egyénen végeztük el, és a pontokat összesitettük. Igy a készitmények között objektiv hatékonysági sorrendet tudtunk felállitani. Az erythema-leolvasást ennél a kisérletnél is rendszerint kivülálló személy végezte.

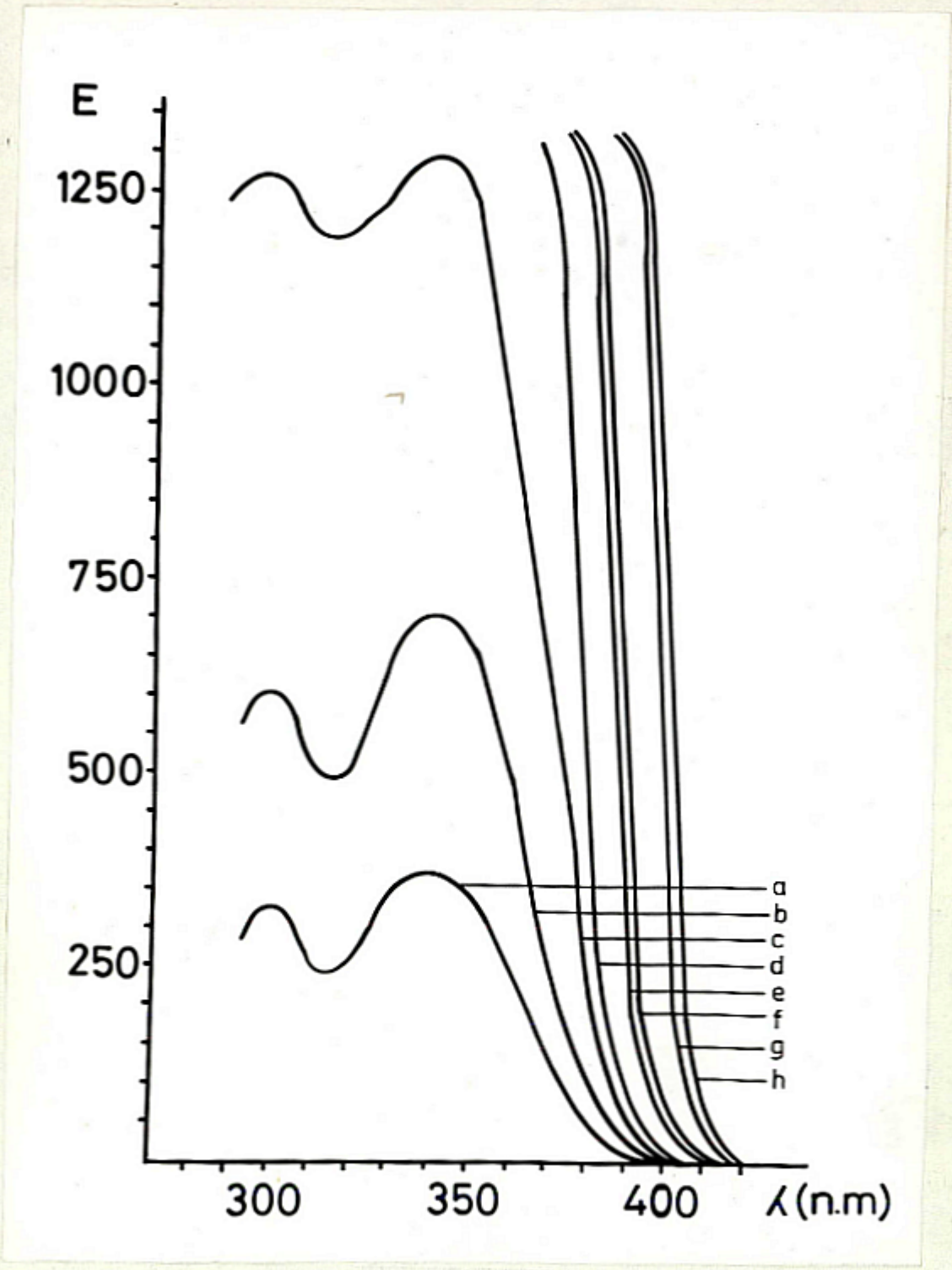
E R E D M É N Y E K

I. Az UV-abszorberek vizsgálata

A/ Spektroszkópiai tulajdonságok

1. A fényvédőkészitmények hatóanyagaival szemben támasztott legfontosabb követelmény a megfelelő abszorpciós tulajdonság. A terápiás fényvédőkészitményekben alkalmazott UV-abszorbereknek a föld felszinére érkező teljes ultraibolya sugártartományt abszorbeálniok kell. A 2., 3., 4. ábra mutatja a BT 1, BT 2, illetve BT 3 UV-abszorberek ultraibolya abszorpciós szinképét különböző koncentrációk esetén. A három abszorpciós görbesor jellegében hasonlit egymáshoz. Megfelelő koncentráció esetén a specifikus extinkciókoefficiens értéke nagy, az abszorpciós görbe eléri a látható sugártartomány alsó határát. A három benztriazol származék magas koncentráció esetén sem abszorbeál lényegesen mértékben a látható sugártartományban.

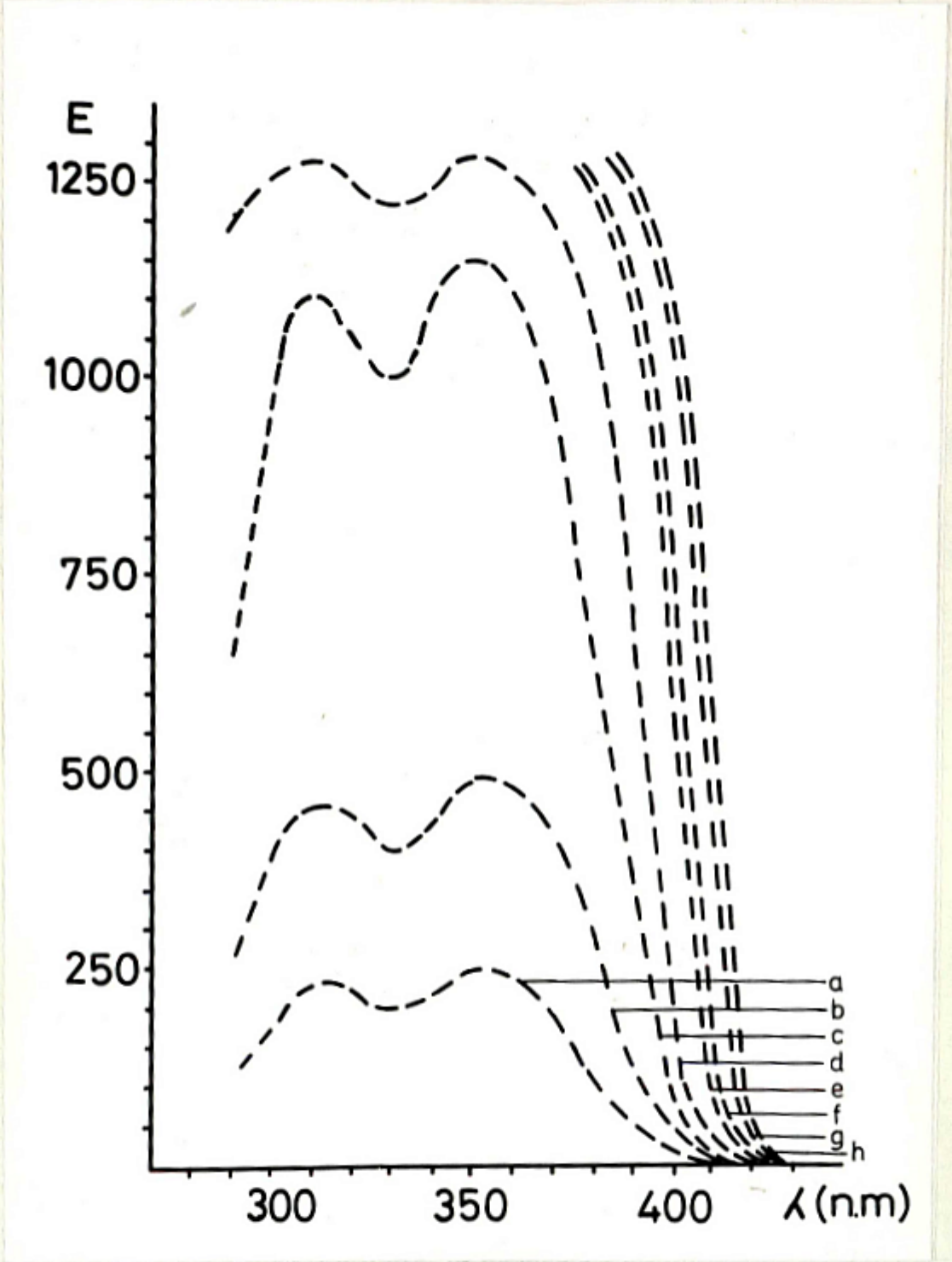
A fényvédőkészitmény abszorpciós képességét az UV-abszorberen kivül a kenőcsalapanyag és az alkalmazott oldószer is befolyásolja. A rendelkezésünkre álló valamennyi kenőcsalapanyag és oldószer UV-abszorpciós görbéjét felvettük, és arra szerettünk volna választ kapni, hogy a kémiailag általában egységesen nem deffiniálható kenőcsalapanyagok összetétele és ultraibolya abszorpciója között van-e bizonyos összefüggés. Azt is megvizsgáltuk, hogy ultra-



2. ábra

A BT 1 ultraibolya abszorpciós spektruma

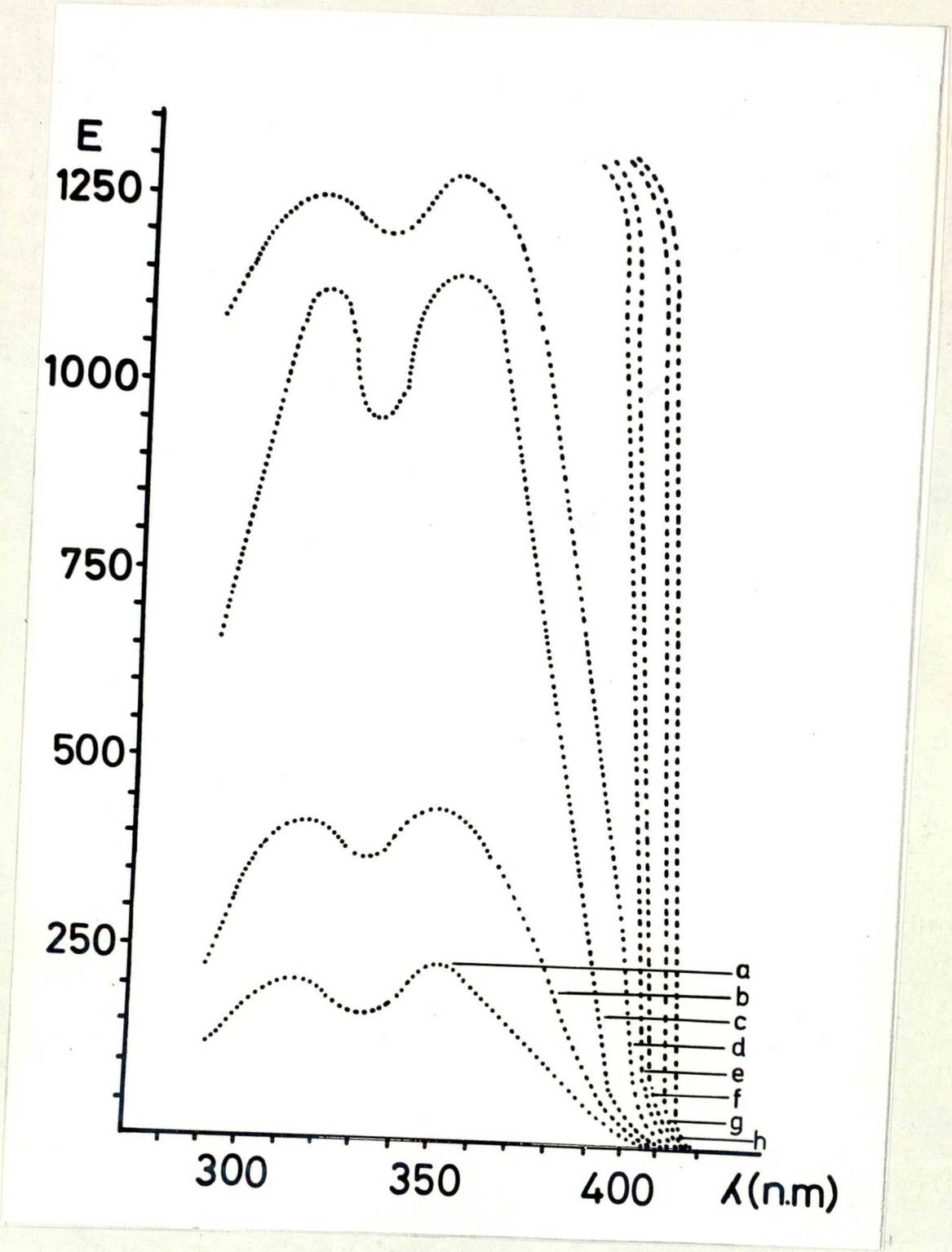
a: 5 mg %, b: 1o mg %, c: 25 mg %, d: 5o mg %, e: 25o mg %; f: 5oo mg %; g: 2,5 gr %; h: 5 gr %. Oldószer: kloroform. Rétegvastagság: 1 mm



3. ábra

A BT 2 ultraibolya abszorpciós spektruma

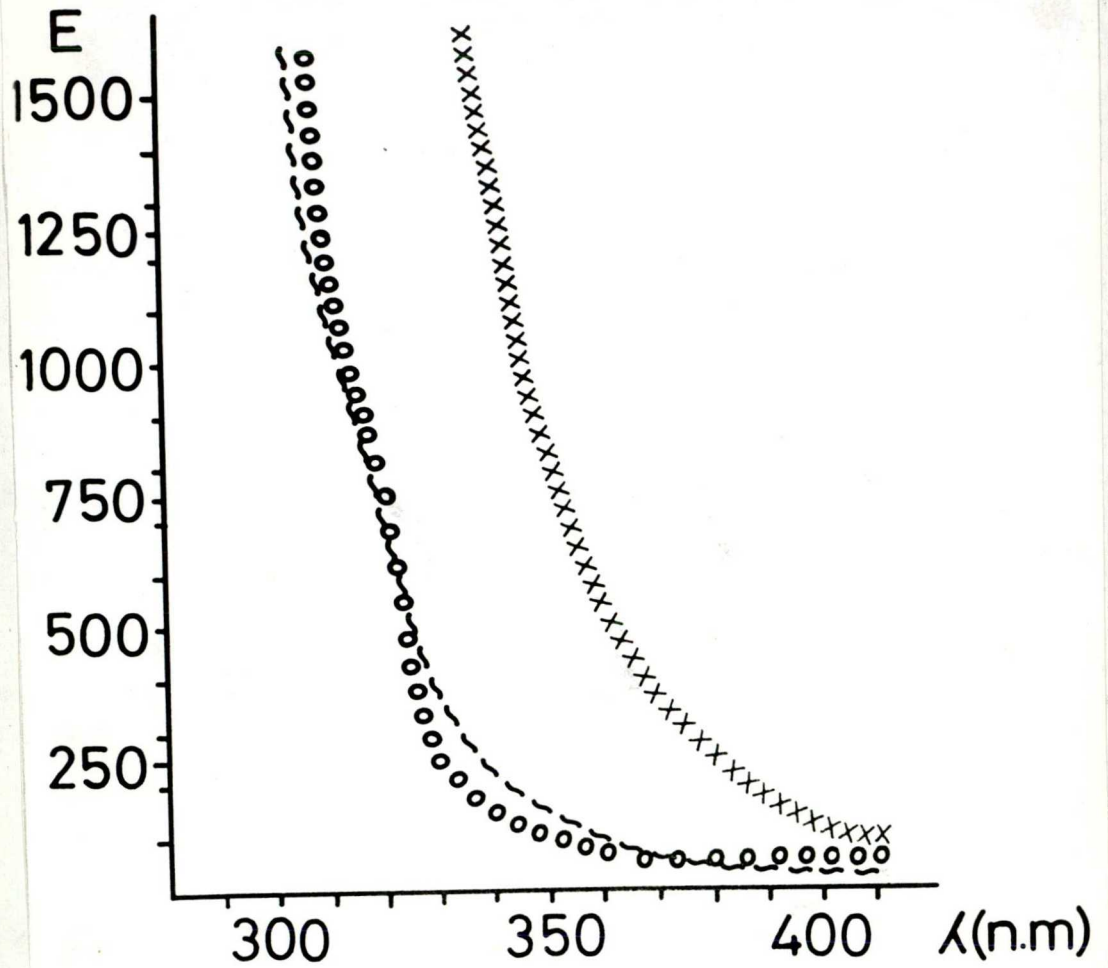
a: 5 mg %, b: 1o mg %, c: 25 mg %, d: 5o mg %, e: 25o mg %; f: 5oo mg %, g: 2,5 gr %; h: 5 gr %. Oldószer: kloroform. Rétegvastagság: 1 mm



4. ábra

A BT 3 ultraibolya abszorpciós spektruma

a: 5 mg %; b: 1o mg %; c: 25 mg %, d: 5o mg %, e: 25o mg %; f: 5oo mg %, g: 2,5 gr %, h: 5 gr %. Oldószer: kloroform. Rétegvastagság: 1 mm



5. ábra

Különböző olajok ultraibolya abszorpciós spektruma

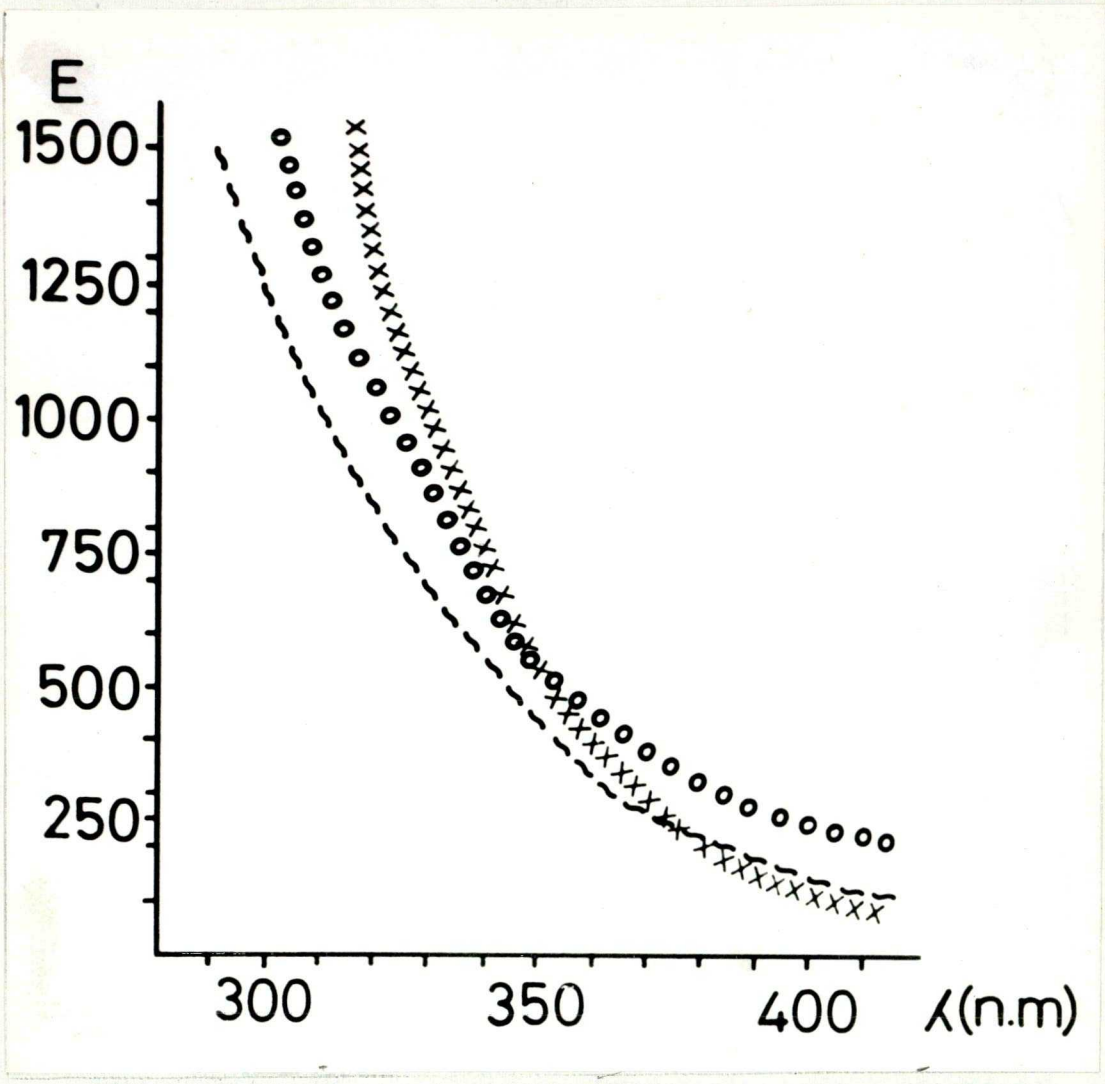
ooooooo : ricinusolaj ∿∿∿∿ : napraforgóolaj;
xxxxxxx : lenolaj. Rétegvastagság: 1 mm

ibolya abszorpció szempontjából melyik alapanyagkomponensek a leghatékonyabbak. Az abszorpciós szinképeket az 5., 6., 7., 8. ábrán tüntetjük fel.

A vizsgálatok értékeléséből látható, hogy a Tweenek és a Span 2o rendelkezik a legnagyobb abszorpciós képességgel ultraibolya tartományban.

Olajok közül a lenolaj abszorpciója a legnagyobb. Még

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED



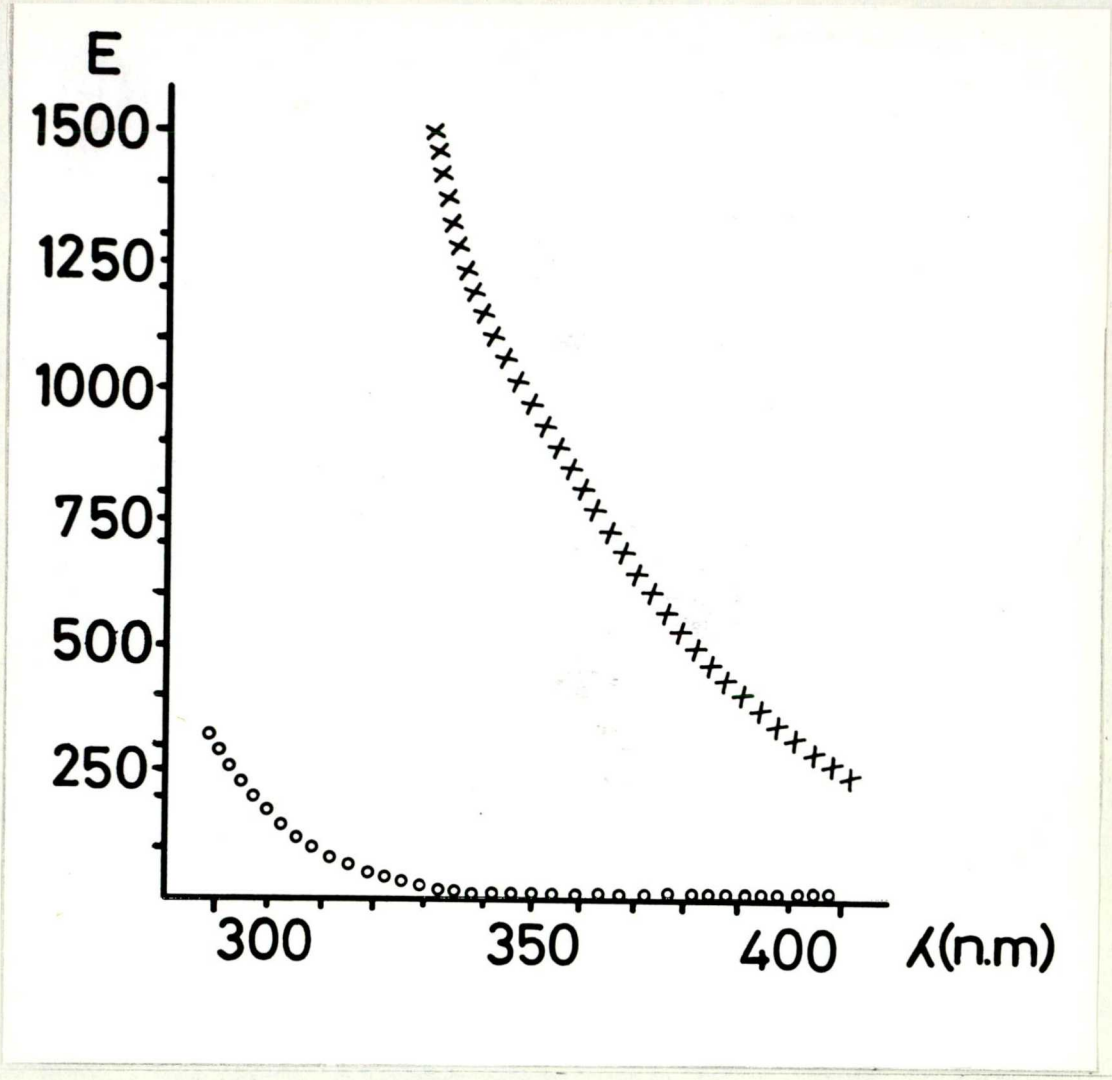
6. ábra

Különböző Tweenek ultraibolya abszorpciós spektruma

o o o o o o : Tween 2o; ∽ ∽ ∽ ∽ : Tween 6o;
x x x x x x : Tween 8o. Rétegvastagság: 1 mm

az UVB tartományban legjobban abszorbeáló kenőcsalapanyagok is az UVA tartományban egészen minimális abszorpciós képességet mutatnak. Egyes anyagok abszorpciója a vizsgált teljes ultraibolya tartományban gyakorlatilag elhanyagolható.

Egy rendszer abszorpcióját nem lehet minden esetben csupán a komponensek - pl. valódi oldat esetén az oldott szilárd anyag és az oldószer - saját abszorpciójának össze-

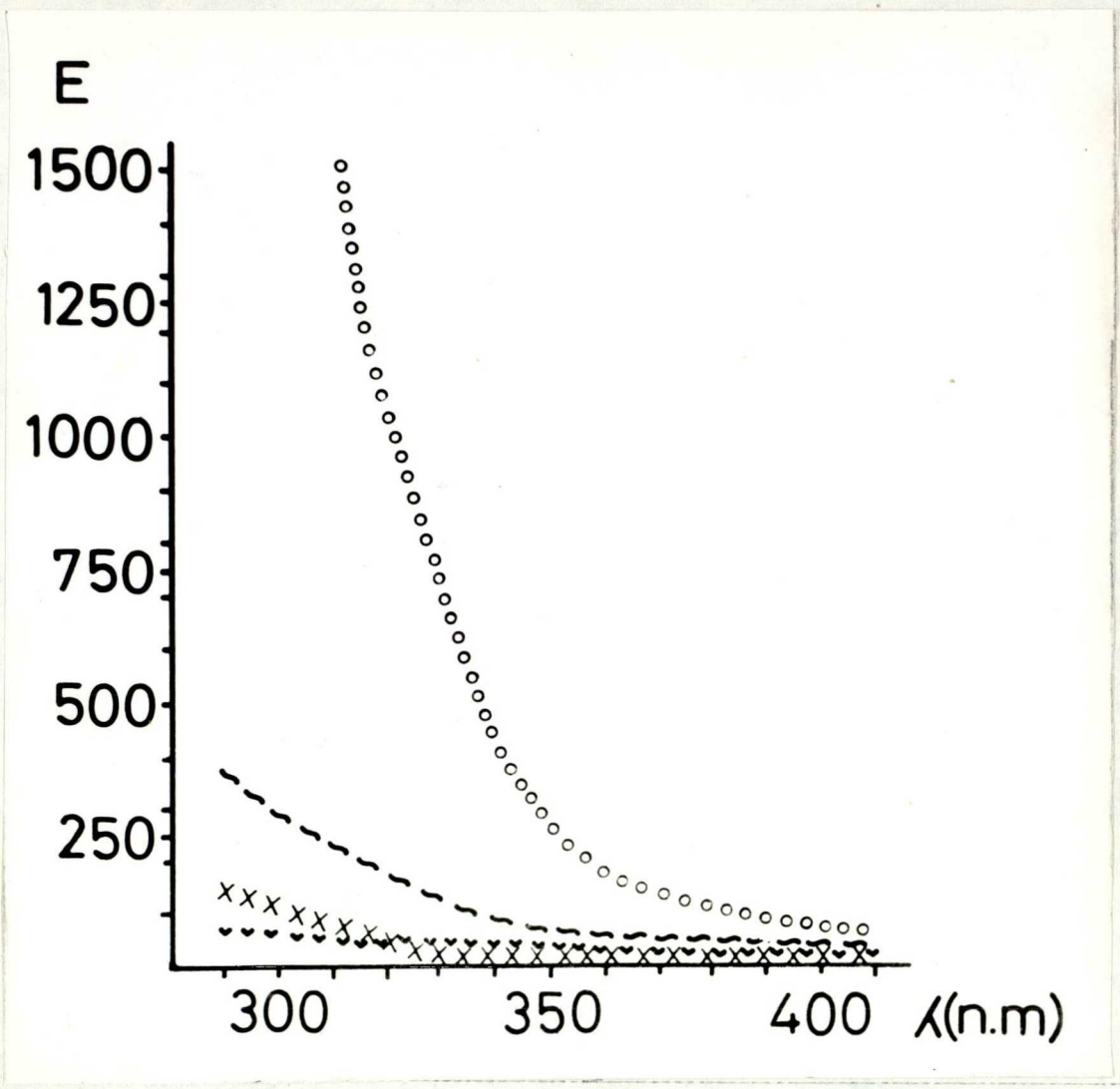


7. ábra

Különböző emulgeátorok és oldószerek ultraibolya abszorpciós spektruma

o o o o o o : Myglyol 812; x x x x x x : Span 2o. Rétegvastagság: 1 mm

gére visszavezetni. Ha egy folyadékhoz szilárd anyagot adunk, számtalan összetett fizikai-kémiai és kolloidikai folyamat játszódhat le /valódi oldat, kolloid oldat, emulzió, szuszpenzió képződés, stb./, ami lényegesen befolyásolja a rendszer abszorpcióját. Az UV-abszorberek és kenőcsalapanyagok vegyitése esetén is feltételezhető, hogy valódi oldat jön létre, de számolni kell esetleges sóképződéssel, transzpa-



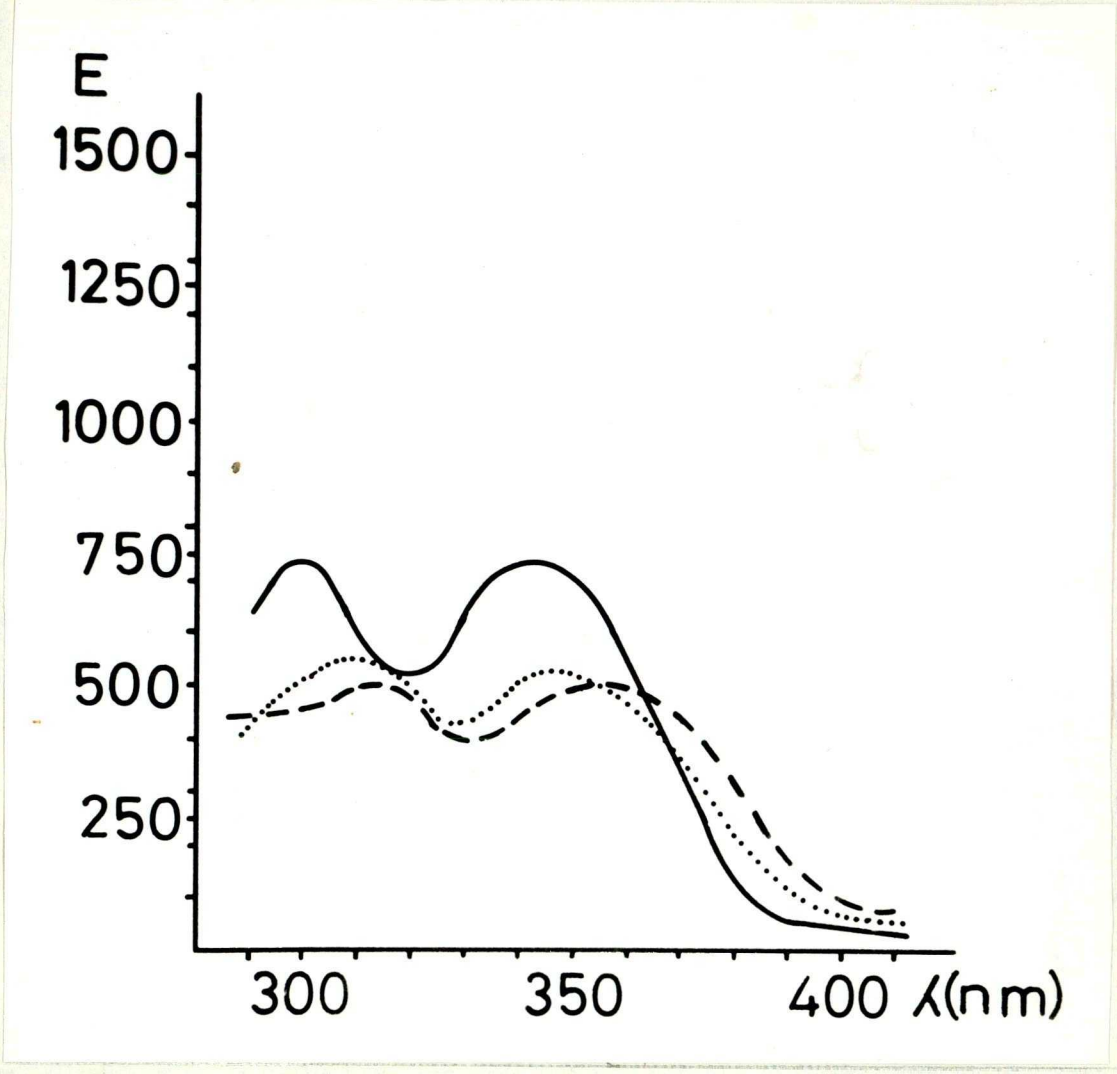
8. ábra

Különböző kenőcsalapanyagok és oldószerek ultraibolya abszorpciós spektruma

○○○○○○○ : oleiloleát; XXXXXXX : polietilénglikol; ∽∽∽∽∽ : folyékony paraffin; VVVVVV : aluminium-acetát-tartarát-oldat. Rétegvastagság: 1 mm

rens, vagy valódi emulzió képződéssel, szolubilizációval, stb.

Ezért különböző kenőcsalapanyagokban és oldószerekben is célszerűnek tartottuk a benztriazol származékok abszorpciós spektrumának felvételét. Az abszorpciós szinképeket a 9., 1o., 11., 12., illetve 13. ábra szemlélteti.

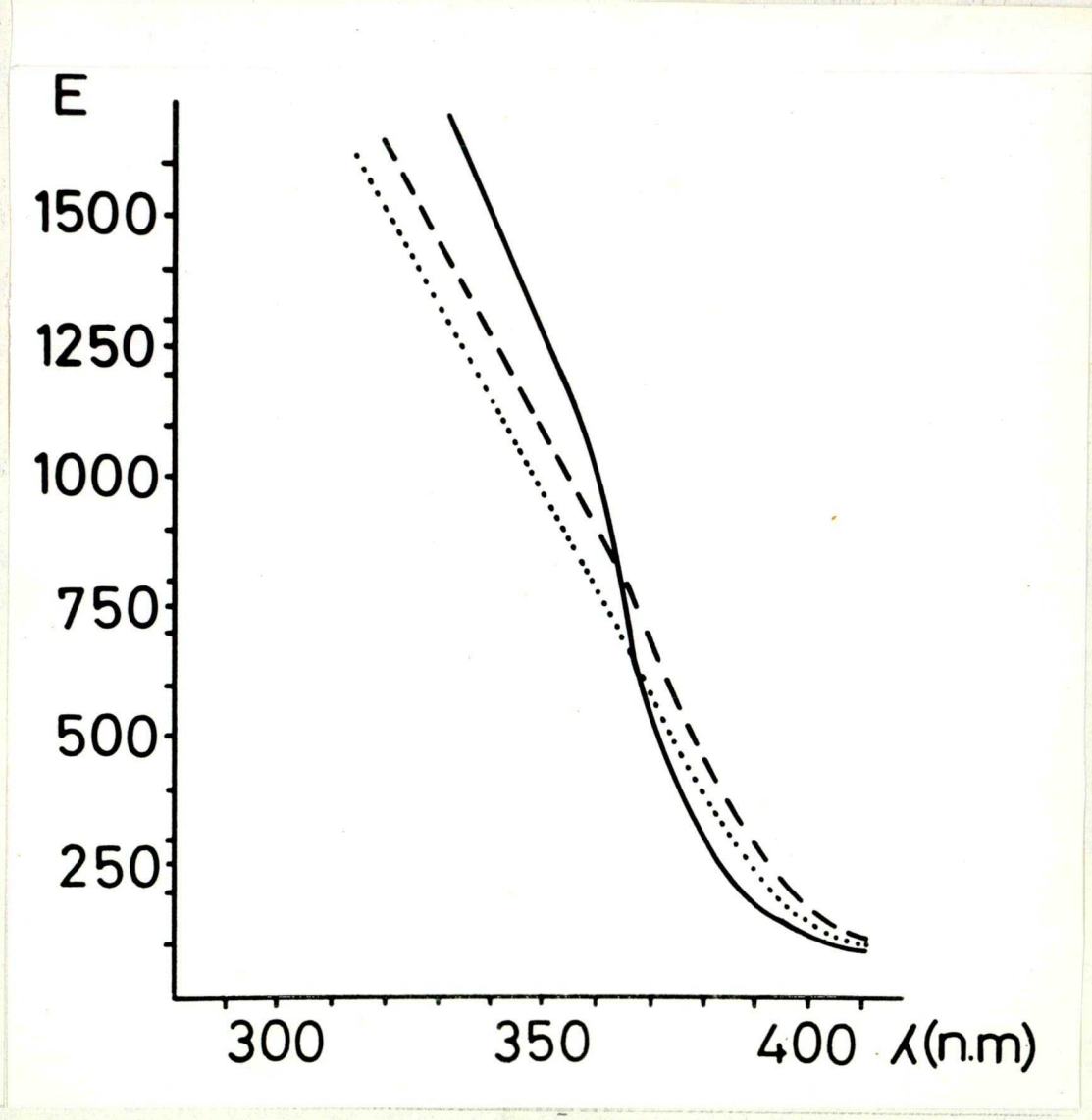


9. ábra

Folyékony paraffinban oldott benztriazol származékok ultraibolya abszorpciós spektruma

_____ : BT 1; - - - - - - - : BT 2; ..... : BT 3.
Koncentráció: lo mg %. Rétegvastagság: 1 mm

Fenti ábrákból látható, hogy folyékony paraffin, Tween 8o, illetve lenolaj alkalmazása esetén, ha az UV-abszorber koncentrációja lo mg %, valódi oldat jön létre, mert az oldat abszorpciója a vizsgált ultraibolya tartományban az oldott anyag és az oldószer saját abszorpciójából additiven tevődik össze.

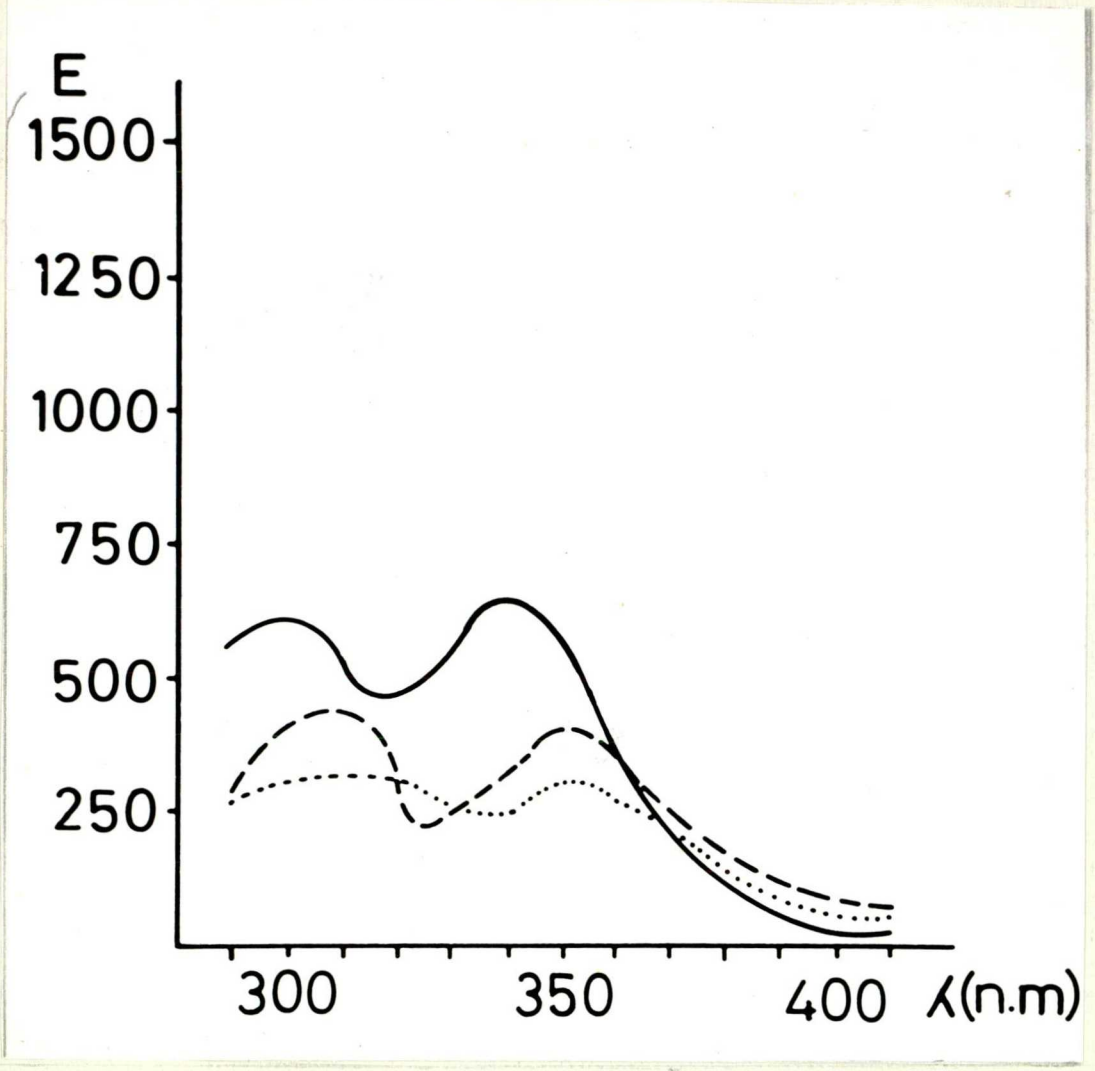


1o. ábra

Tween 8o-ban oldott benztriazol származékok ultraibolya abszorpciós spektruma

——— : BT 1; _ _ _ _ _ : BT 2; . . . . . : BT 3.
Koncentráció: 1o mg %. Rétegvastagság: 1 mm

A polietilénglikol és az oleiloleát alkalmazása esetén az additivitás nem áll fenn. A BT 1 és BT 3 spektrumának maximuma polietilénglikolban csökken, minimuma emelkedik. A görbe felbontottsága csökken. Az ultraibolya sugárzás hosszúhullámú tartományában a fényelnyelés kis mértékben megemel-



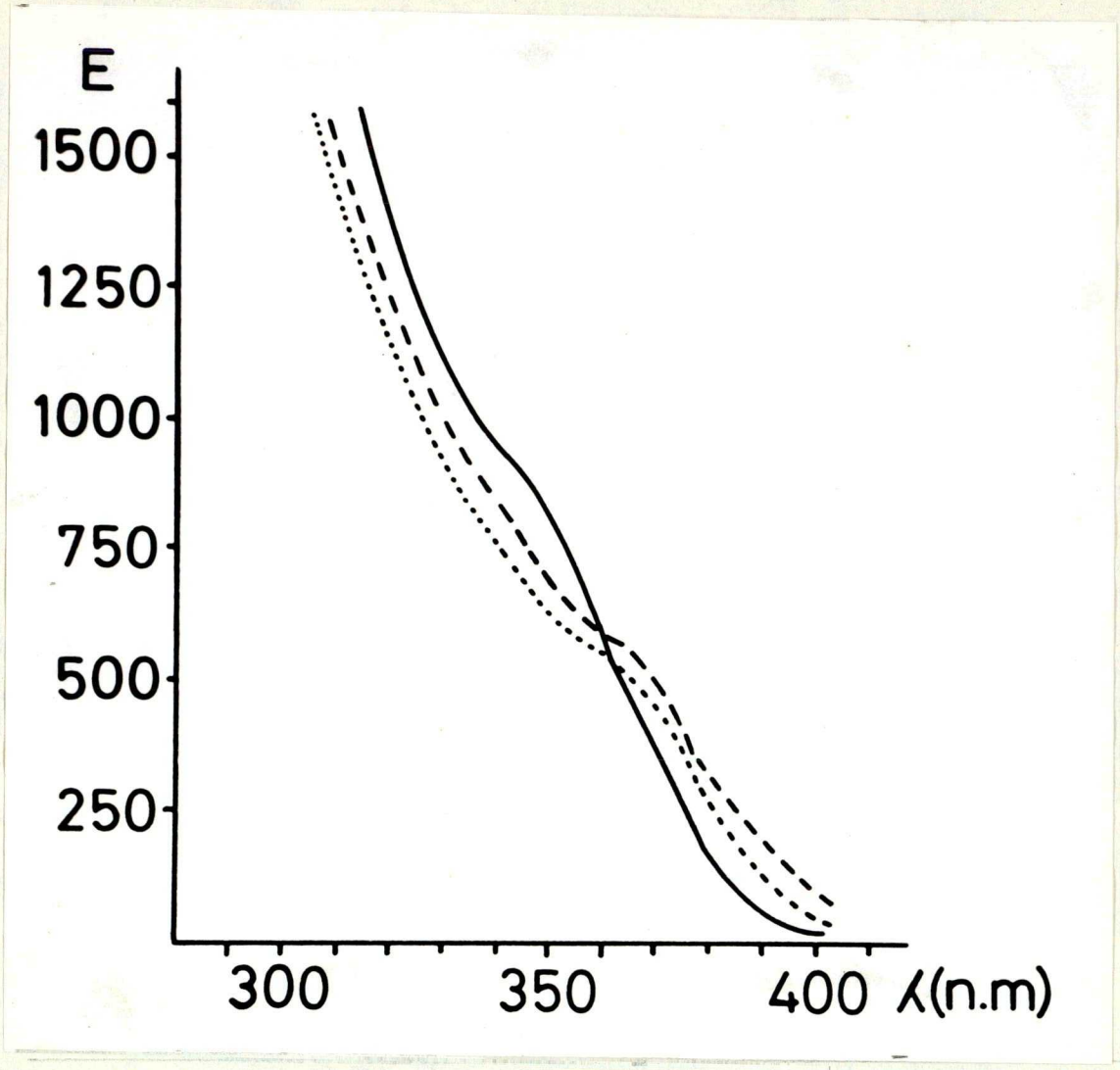
11. ábra

Polietilénglikolban oldott benztriazol származékok ultraibolya abszorpciós spektruma

_____ : BT 1; _ _ _ _ _ : BT 2; . . . . . : BT 3.
Koncentráció: 1o mg %. Rétegvastagság: 1 mm

kedik. A BT 2 spektruma polietilénglikolban jellegében erősebben megváltozik, mint az előző két vegyület abszorpciós szinképe. Az extinkció minden hullámhossznál kisebb, mint az az additivitás esetén várható lenne.

Ha a három UV-abszorbert oleiloleátban oldottuk, 35o nm alatt mindhárom spektrum laposabb lefutást mutatott. A

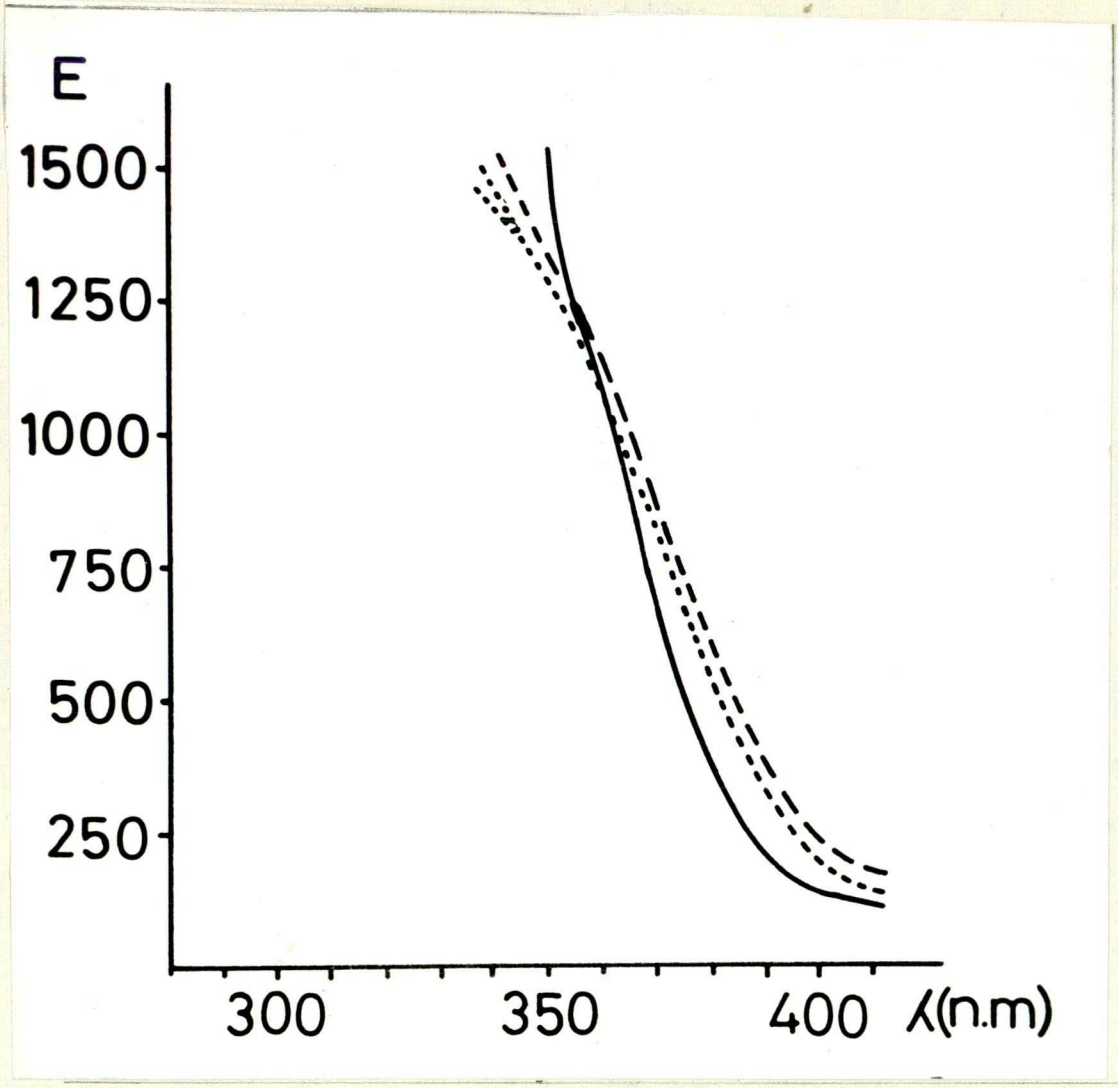


12. ábra

Oleiloleátban oldott benztriazol származékok ultraibolya abszorpciós spektruma

_____ : BT 1; _ _ _ _ _ : BT 2; . . . . . : BT 3.
Koncentráció: lo mg %. Rétegvastagság: 1 mm

látható tartomány határán a BT 2 és BT 3 abszorpció növekedést mutat az elméleti additiv spektrumhoz viszonyitva. Az additivitástól való eltérés az egyes benztriazol származékoknál annak tulajdonitható, hogy a vegyületek polárossága, térbeli elhelyezkedése, azaz a molekulák energiaszintrendszere különböző.



13. ábra

Lenolajban oldott benztriazol származékok ultraibolya abszorpciós spektruma

_____ : BT 1; _ _ _ _ _ _ : BT 2; . . . . . : BT 3.
Koncentráció: lo mg %. Rétegvastagság: 1 mm

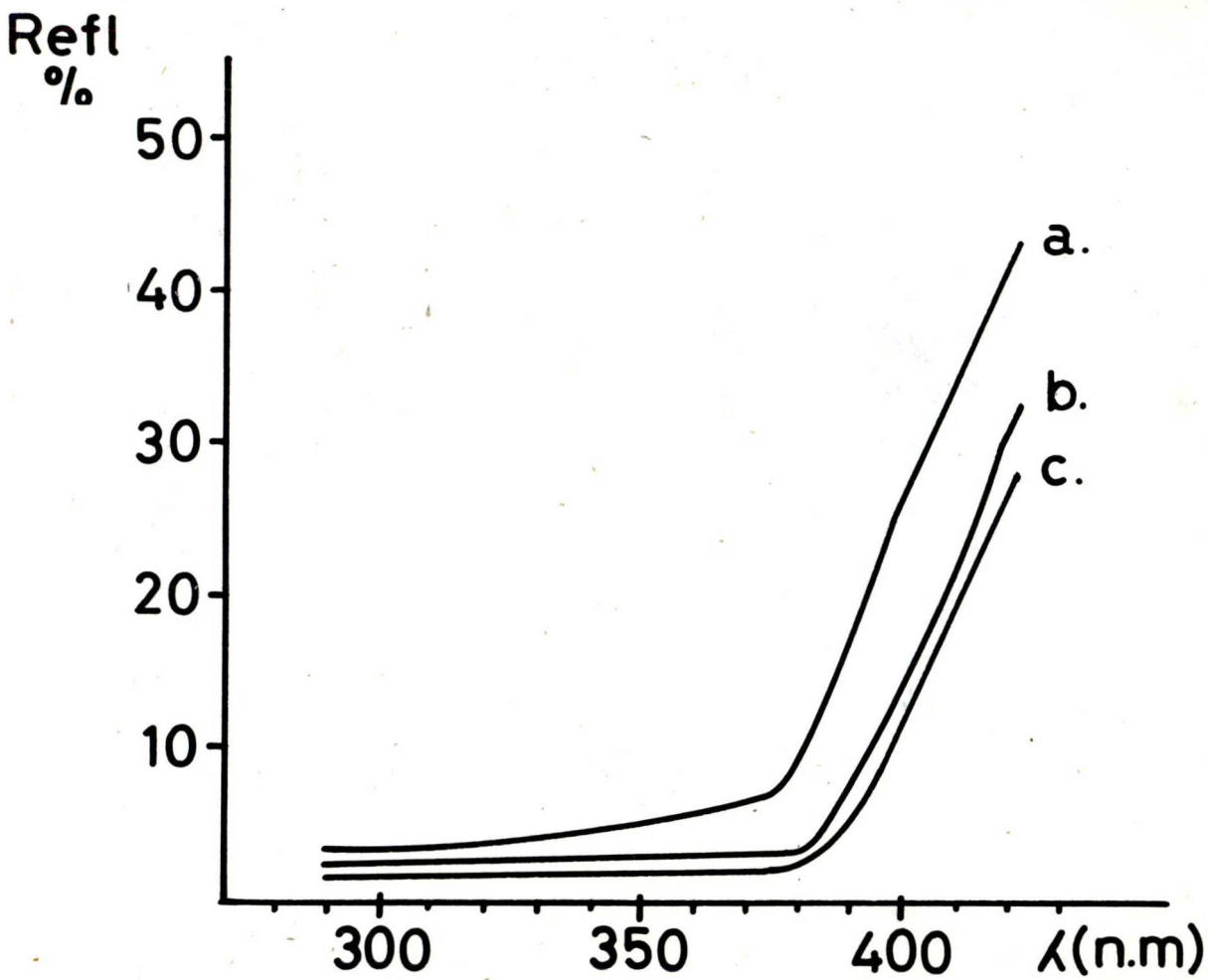
A folyadékrendszer többféle módon befolyásolhatja az oldott, illetve emulgeált molekulák energiaszintjét. Ezen hatások egy részét - az oldószer polárosságának befolyását - modellkisérlettel vizsgáltuk a három benztriazol származéknál. Az apoláros benzolhoz különböző koncentrációban poláros metanolt adtunk. Az igy elkészitett oldószer-keverékekben felvettük az UV-abszorberek szinképét. Ezek a görbék a vizs-

gált oldószerkeverékekben - benzol; o,1 M, metanolos benzol; 1 M metanolos benzol; 1o M metanolos benzol - változást, eltolódást nem mutattak.

2. A lumineszcencia vizsgálatokkal arra akartunk választ kapni, hogy a molekula az abszorbeált kvantumot hogyan alakitja át, bocsát-e ki lumineszcencia sugárzást, és ha igen, milyen tartományban.

A vizsgált benztriazol származékok különböző koncentrációju oldatait különböző rétegvastagságban vizsgáltuk. A spektrumot 36o-85o nm-ig kiséreltük meg felvenni 25o mg %-, illetve 5 gr %-os koncentrációban, és 1 mm, illetve 1 cm-es rétegvastagságú küvettában. Az abszorpciós szinkép maximumának megfelelő hullámhosszú fénnyel történt gerjesztés során nem kaptunk értékelhető lumineszcencia spektrumot sem ultraibolya, sem látható tartományban.

3. Fényvédelem szempontjából az abszorpciós vizsgálatok mellett a reflexiós vizsgálatok eredményeit is figyelembe kell venni. Az UV-abszorber kristályok reflexiófokát szemcseméret és kristályforma függvényében vizsgáltuk. A vizsgált UV-abszorbereket örlés után szitálással 64-63o μ-ig több szemcseméret szerinti frakcióra osztottuk és felvettük az egyes frakciók ultraibolya reflexiós spektrumait. Méréseink eredményeit a 14. és 15. ábra szemlélteti. A 14. ábra a különféle szemcseméretü BT 1 frakciók reflexiós görbéit mutatja. A spektrumokból látható, hogy ultraibolya tar-

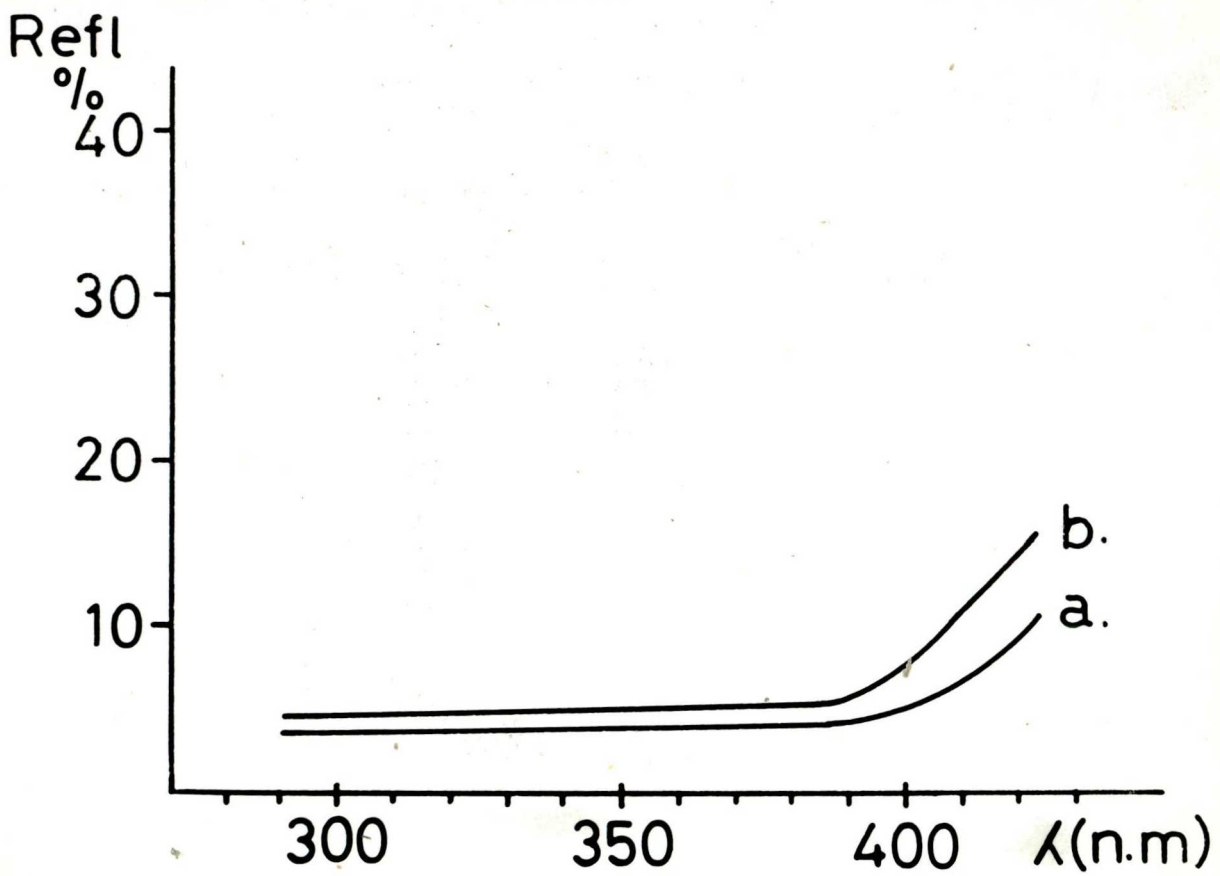


14. ábra

A BT 1 ultraibolya reflexiós spektruma

a: 64 μ alatt; b: 64-loo μ ; c: loo-25o μ

tományban a reflexió gyakorlatilag elhanyagolható. A kristályok reflexiós görbéi 39o-4oo nm-es tartományban emelkedni kezdenek csupán a BT 1 ultraibolya reflexiós görbéje mutat változást különböző szemcseméret esetén. A 64 μ alatti frakció reflexiós görbéje kb lo nm-rel alacsonyabb hullámhossznál kezd növekedni, mint a 64-loo μ közötti frakció



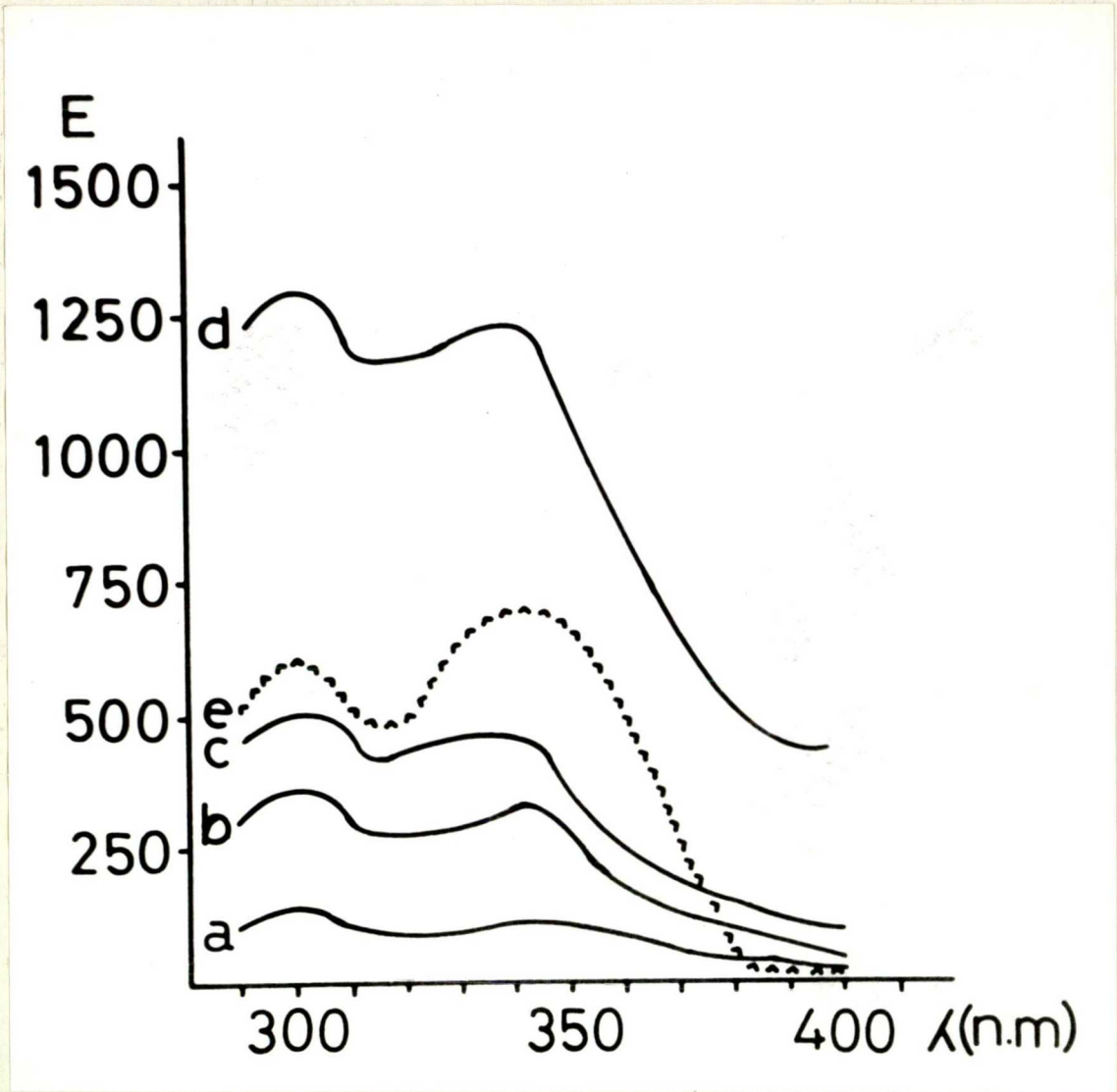
15. ábra

A BT 2 és BT 3 ultraibolya reflexiós spektruma

a: BT 2 /25o μ alatt; 25o-315 μ -ig; 315-63o μ ; 63o μ felett/
b: BT 3 /64 μ alatt; 64-1oo μ -ig; 1oo-25o μ .

spektruma. A legkisebb reflexiót a 1oo-25o μ közötti szemcseméretü frakció mutatja. A BT 2 és BT 3 reflexiófoka nem mutat változást a szemcseméretel.

A 15. ábrából látható, hogy a BT 2 és BT 3 spektruma az ultraibolya tartományban elhanyagolható reflexiót mutat. A látható tartomány alsó határán a reflexiófok növekedni kezd.



16. ábra

Az abszorpció és reflexió fényvédő hatásának összehasonlitása

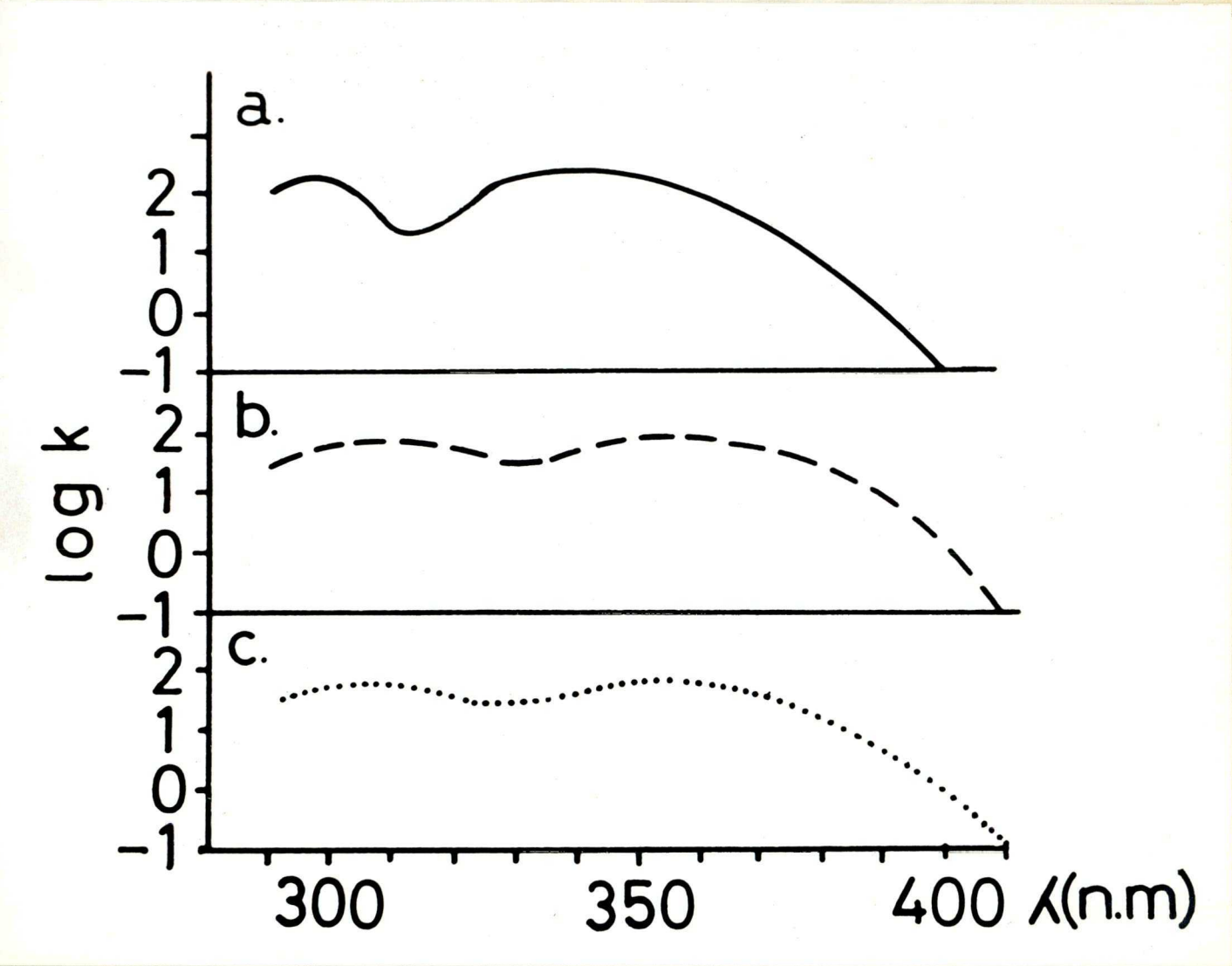
BT 1 szuszpenzió /64-100 μ/ glicerinben: a: 10 mg %; b: 20 mg %; c: 50 mg %; d: 100 mg %
BT 1 oldat kloroformban: e: 1 mg %. Rétegvastagság: 1 cm

A BT 1 tűs, a BT 2 és BT 3 rombos kristályszerkezetű. A két kristálytipus ultraibolya reflexió szempontjából nem mutat lényeges eltérést.

Megvizsgáltuk, hogy fényvédelem szempontjából mennyivel hatékonyabb a kristály, ha oldatban van és abszorbeálja a fényt, mint ha szilárd diszperz rendszert képez, és a szemcse felületéről csak reflektálja a sugárzást. BT 1 /64-loo μ /-ből különböző koncentrációban egyenletes eloszlásu szilárd diszperz rendszert hoztunk létre glicerinben. A minták fényáteresztését spektrofotométeren mértük. Ugyanakkor felvettük a BT 1 1 mg %-os szerves oldószeres oldatának abszorpciós görbéjét is. Ez a görbe az 5o-loo mg %-os szuszpenzió fényáteresztési görbéje között helyezkedett el. Méréseink eredményét a 16. ábrán szemléltetjük

4. A vegyület UV-abszorberként történő alkalmazását szine is befolyásolja. A készitmény élénk szinü nem lehet. Kozmetikai szempontok miatt csak fehér, vagy a bőr színének megfelelő halvány árnyalatu készitmény alkalmazható. Az UV-abszorber spektroszkópiai tulajdonságainak ismeretében az optika törvényeinek felhasználásával előre meghatározhatjuk, hogy az illető vegyület alkalmazható-e kozmetikai, vagy terápiás készitményekben - és ha igen, milyen feltételek mellett.

Ezért a három benztriazol származék ultraibolya abszorpciós görbéjét a log. specifikus extinkciós koefficiens és a hullámhossz függvényében is ábrázoltuk /17 ábra/. Az igy felvett abszorpciós spektrumokat összefüggésbe tudtuk hozni a fényáteresztés log. specifikus extinkciós kokoefficiens rétegvastagság és koncentráció kapcsolatát kifejező fizikai törvénnyel /18. ábra/. Ennek megfelelően kvantitativ összefüggéssel tudtuk kifejezni az UV-abszorber

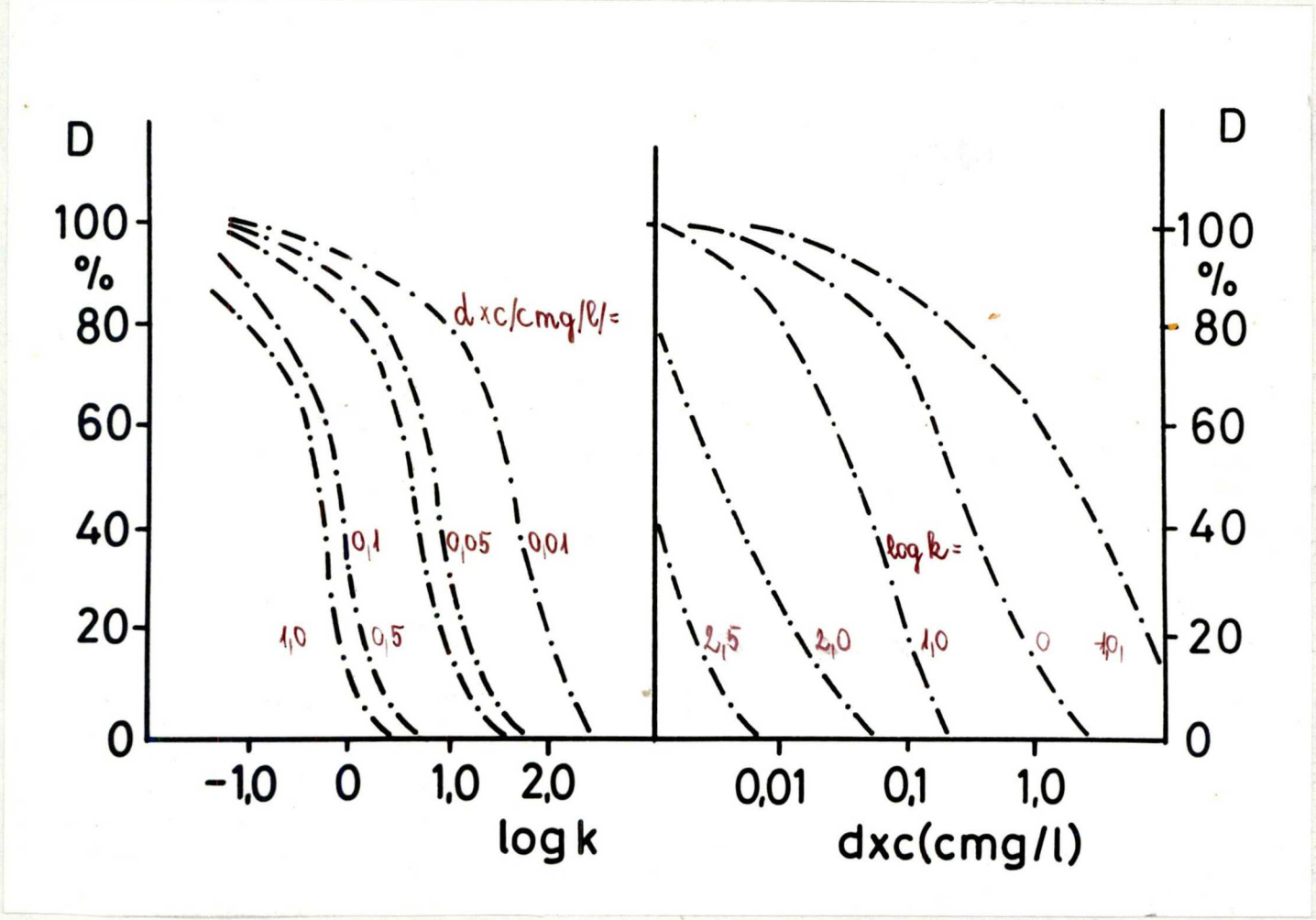


17. ábra

A benztriazol származékok ultraibolya abszorpciós spektruma

k: specifikus extinkciós koefficiens
a: BT 1; b: BT 2; c: BT 3

szinével szemben támasztott követelményt. A módszer előnye az, hogy az UV-abszorber spektroszkópiai tulajdonságainak ismeretében előre meghatározható, hogy a vizsgált vegyület alkalmazható-e, és ha igen, milyen koncentrációban, illetve rétegvastagságban.



18. ábra

A specifikus extinkciós koefficiens /k/, a fényáteresztés /D/, a réteg-vastagság /d/ és a koncentráció /c/ összefüggése

B/ Egyéb tulajdonságok

1. Ahhoz, hogy a fényvédőkészitmény optimális fényvédőhatást fejtsen ki, a hatóanyagnak maximálisan abszorbeálnia kell az elektromágneses sugárzás megfelelő ultraibolya tartományában. Ez a követelmény csak akkor valósul meg, ha olyan kenőcsalapanyagokat és oldószereket alkalmazunk, melyekben a hatóanyag jelentős mértékben oldódik.

Első közelitésben itt is felhasználható az oldhatóság fizikai-kémiai alaptörvénye, amelynek értelmében egy szilárd anyag oldékonysága a hozzá hasonló polaritásu - poláros, vagy apoláros - oldószerben nagyobb.

Kémiailag egységesen nem deffiniált, több komponensből felépitett és változó összetételü kenőcsalapanyagok esetén azonban egy vegyület várható oldékonyságát illetően nem lehet megbizható következtetést levonni.

A rendelkezésünkre álló valamennyi kenőcsalapanyagban, oldószerben és a hivatalos gyógyszerkönyvben alkalmazott kenőcsben meghatároztuk mindhárom benztriazol származék oldékonysági határkoncentrációját. Eredményeinket a IV. táblázatban foglaljuk össze.

A táblázat adatai azt mutatják, hogy a vizsgált vegyületek oldékonysága a fenti folyadékrendszerekben és emulziókban elég csekély. A hatóanyagok vizben teljesen oldhatatlanok.

Megvizsgáltuk, hogy az oldékonyság a viz pH-jának eltolásával növelhető-e? A három benztriazol származék a vizsgált 4, 5, 6, 7, 8 és 9-es pH-ju oldatokban sem oldódott.

Oldószerek	UV-abszorberek oldékonysága		
	BT 1 %	BT 2 %	BT 3 %
Adeps lanae	8	4	4
Aqua dest.	0	0	0
Alcohol cetylstearylicus	4	2	2
Aluminium aceticum tartaricum sol.	0	0	0
Cera alba	12	12	35
Lanalcolum	5	5	5
Miglyol 812	2	1	1
Oleum helianthi	3	3	3
Oleum lini	3	3	4
Oleum ricini	1	1	1
Oleylum oleinicum	2	3	3
Paraffinum liquidum	1	o,5	2
Polyoxaethenum-4oo	2	o,5	1
Sorbitan-monolaurinicum /Span 2o/	5	5	4
Sorbitan-monopalmiticum /Span 4o/	1o	6	6
Sorboxaethenum laurinicum /Tween 2o/	4	1	1
Sorboxaethenum stearinicum /Tween 6o/	4	1	1
Sorboxaethenum oleinicum /Tween 8o/	4	2	1
Vaselinum album	3	1	1
Unguentum emulsificans anionicum	2	2	2
Unguentum emulsificans non-ionicum	2	1	1
Unguentum hydrophilicum anionicum	1	1	1
Unguentum hydrophilicum non-ionicum	1	1	1
Unguentum hydrosum	3	2	2
Unguentum oleosum	7	2	4
Unguentum polyoxaetheni	3	2	2
Unguentum simplex	2	3	3

IV. táblázat

A benztriazol származékok oldékonysága kenőcsalapanyagokban, oldószerekben és hivatalos kenőcskészitményekben

SZTE Bölcsészettudományi Könyvtár SZEGED 14.

2., 3., 4. A fotokémiai állandóság, hőállóság és kémiai állandóság vizsgálati módszereit a várható igénybevételnek megfelelően határoztuk meg. A vegyületek spektruma a hőállóság, a fotokémiai, és kémiai állandóság vizsgálata során nem mutatott változást az ultraibolya szinképben. Az eredmények azt támasztják alá, hogy a vizsgált benztriazol származékok a felhasználás során várható fény- és hőhatásra kémiai összetételükben nem változnak meg. A kémiai stabilitás is megfelel a követelményeknek.

5. A készitmény pH-ja a bőr kémhatását nem változtathatja meg lényegesen. A bőrfelszin pH-ja 4,5 - 6,5 között változik. A fényvédőkészitmény kémhatása tehát a fenti pH tartománytól nem térhet el lényegesen /61, 62/.
A vizsgált I. és II. jelzésü készitmény kémhatás szempontjából megfelelő, mert pH-ja 6,4, illetve, 5,6.

6. A toxicitás és irritáló hatás vizsgálatát egereken, tengerimalacokon és embereken végeztük. A toxicitási próbák során a benztriazol származékokat per os, szubkután és peritoneálisan juttattuk az állatokba. Az irritáló hatást patkányokon és embereken vizsgáltuk. Eredményeinket az V. táblázatban tüntetjük fel.

A táblázat eredményei azt mutatják, hogy a három benztriazol származék nem toxikus, nem irritál, gyógyászati felhasználásra alkalmas.

Az LD_{50} mindhárom vegyület esetén 5000 mg/testsúly kg felett volt. Ez olyan magas értéknek felel meg, hogy a per os beadott mennyiség további növelését nem tartottuk célszerünek. A benztriazol származékokat szubkután és peri-

Vizsgálati módszerek	UV-abszorberek		
	BT 1	BT 2	BT 3
Toxicitás vizsgálata per os beadagolással /LD_{50}/	<5ooo mg/kg	<5ooo mg/kg	<5ooo mg/kg
Toxicitás vizsgálata szubkután beadagolással	<15o mg	<15o mg	<15o mg
Toxicitás vizsgálata peritoneális beadagolással	<15o mg	<15o mg	<15o mg
Krónikus toxicitás vizsgálata	nincs elváltozás	nincs elváltozás	nincs elváltozás
Irritáló hatás vizsgálata patkányon	nem irritál	nem irritál	nem irritál
Irritáló hatás vizsgálata emberen	egy esetben irritál	nem irritál	nem irritál
Fotoszenzibilizáló hatás vizsgálata	nem szenzibilizál	nem szenzibilizál	nem szenzibilizál

V. táblázat

A toxicitás és irritáló hatás vizsgálata

toneálisan is bejuttattuk az állatokba. A beadagolt mennyiséget mindhárom vegyület esetén 15o mg-ig emeltük. Nem láttuk gyakorlati jelentőségét annak, hogy ezt a mennyiséget még tovább növeljük, miután ez az érték már biztonsággal mutatja, hogy az anyagok nem toxikusak. A későbbiek során az állatokat krónikusan 8 héten át mérgeztük, elváltozást egy állatnál sem tapasztaltunk.

Az irritáló hatást először patkányokon vizsgáltuk. A rátevési próbák 4 hét alatt egyik vegyületnél sem mutattak irritativ hatást. Az ismételt rátevési próbákat embereken is elvégeztük. A vizsgálandó anyagokat 3oo egészséges, illetve különféle bőrbeteg egyénre vittük fel 4 héten át.

A BT 2 és BT 3 vegyületeknél egy esetben sem találtunk irritativ hatást. A rátevési próba BT 1 felvitelekor egy esetben pozitiv volt. A későbbiek során 5o különféle bőrbetegnél vizsgáltuk, hogy a benztriazol származékok alkalmazásakor fény hatására létrejön-e szenzibilizáció. A próba egy esetben sem volt pozitiv.

Az I. és II. jelzésü készitmény klinikai kipróbálása során 145 beteg közül 2 esetben /eryt. chr. disc., illetve polymorph fényexanthema/ találtunk érzékenységet. Rátevési próbával csak az egyik esetben tudtuk igazolni a BT 1-gyel szembeni érzékenységet. Mindkét beteg az eddig használt valamennyi kozmetikumra és gyógyszertári kenőcskészitményre érzékeny volt.

II. A készitmények müszeres vizsgálata

1. A készitmények abszorpcióját széleskörüen alkalmazott módszer szerint /122, 123, 141/ vizsgáltuk. A fényvédőszereket metanolban oldottuk 1:1o.ooo higitásban, és spektrofotométeren mértük az oldat abszorpcióját. Ezzel a módszerrel összehasonlitottuk a rendelkezésünkre álló valamennyi készitmény: Unguentum antierythematum solare, Harmat szeplőkrém, Exotic fényvédőkrém, Sugár Parasol napozókrém, Napozó emulzió, Ch o4o 569 kisérleti gyártmány, Contralum, valamint Solbar.

A vizsgált kereskedelmi készitmények közül a Contralum mutatta a legszélesebb spektrumu abszorpciós képességet ultraibolya tartományban, ezért a 19. ábrán csak a Contralum és az I. és II. jelzésü saját fényvédő emulzió abszorp-

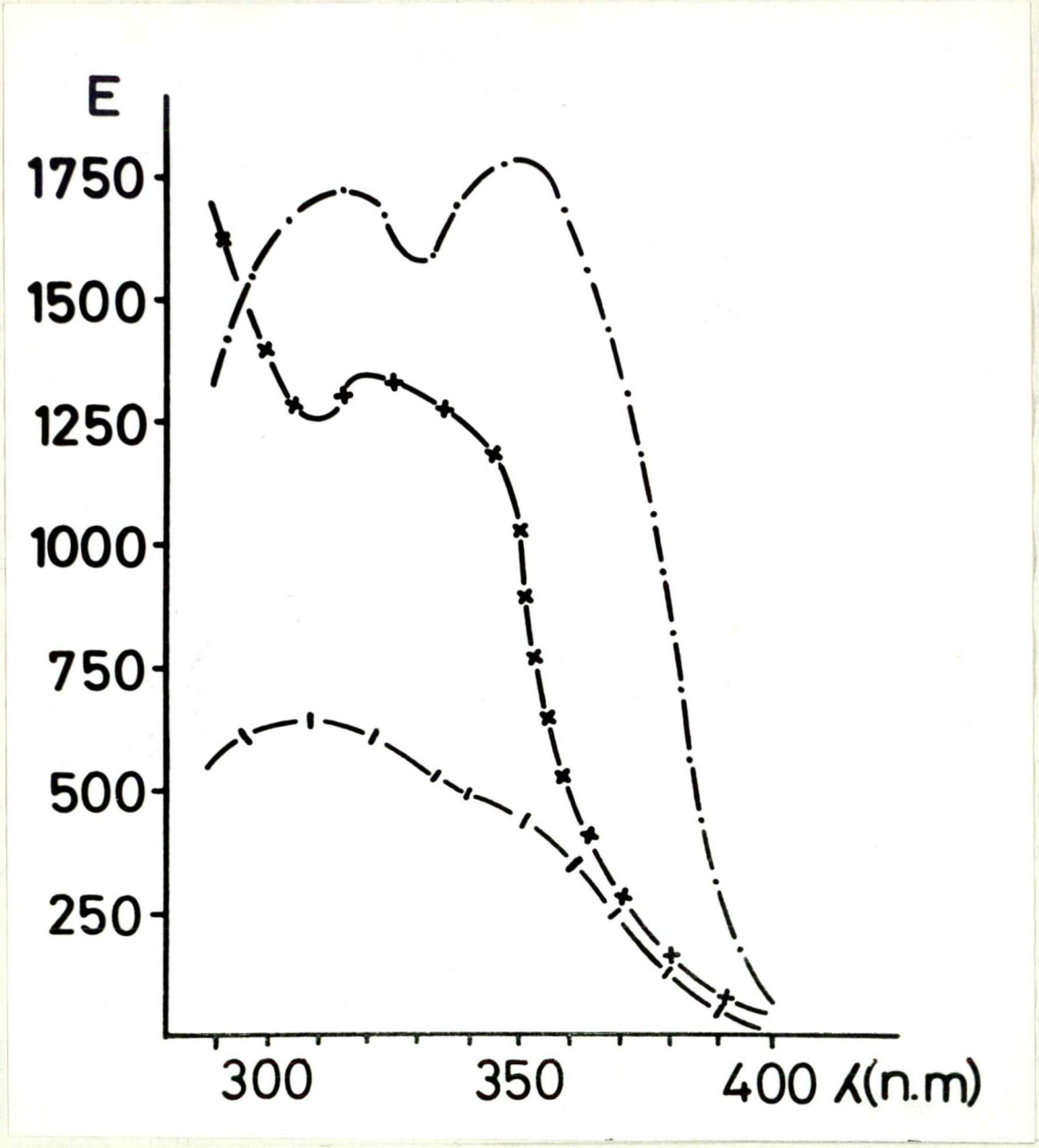
ciós görbéit tünetjük fel. A többi kereskedelmi fényvédőszer kozmetikai készitménynek tekinthető, mert csak az UVB tartományban abszorbeál, bár a Harmat szeplőkrémnek - rendeltetésének megfelelően - az UVA tartományban is abszorbeálnia kellene a káros ultraibolya sugarakat.

A Contralum abszorpciós maximuma sokkal kisebb, mint az I. és II. jelzésű készitményeké. A benztriazol származékokat tartalmazó fényvédőszerek görbéi a várakozásnak megfelelően szélesebb tartományban mutatnak abszorpciót.

2. A teljes készitmény reflexiójának vizsgálata rendkivül összetett probléma. A reflexiót több tényező befolyásolja: a hatóanyag szemcsenagysága, kristályszerkezete, az alapanyag fizikai és kémiai tulajdonságai, a kenőcs teljes lipofil fázisának összetétele, a hidrofil és lipofil fázis aránya, az emulgeálás folyamatának technológiája, azaz a kenőcs "habosságának" foka, a bezárt légzárványok nagysága, mennyisége, stb.

A fenti komplex kérdés csupán egyes vonatkozásait állt módunkban vizsgálni. Felvettük valamennyi rendelkezésünkre álló kenőcsalapanyag reflexiós görbéjét. Méréseink eredményét a 2o., 21. ábra szemlélteti.

Méréseinkből látható, hogy az alapanyagok ultraibolya tartományban jelentéktelen reflexiót mutatnak. Az eredmények alapján a szilárd kenőcsalapanyagokat két csoportba oszthatjuk. Az I. csoportba tartozó anyagok reflexiófoka gyakorlatilag elhanyagolható ultraibolya tartományban /Span 4o, gyapjúzsir, lanolkol/. A II. csoportba tartozó anyagok

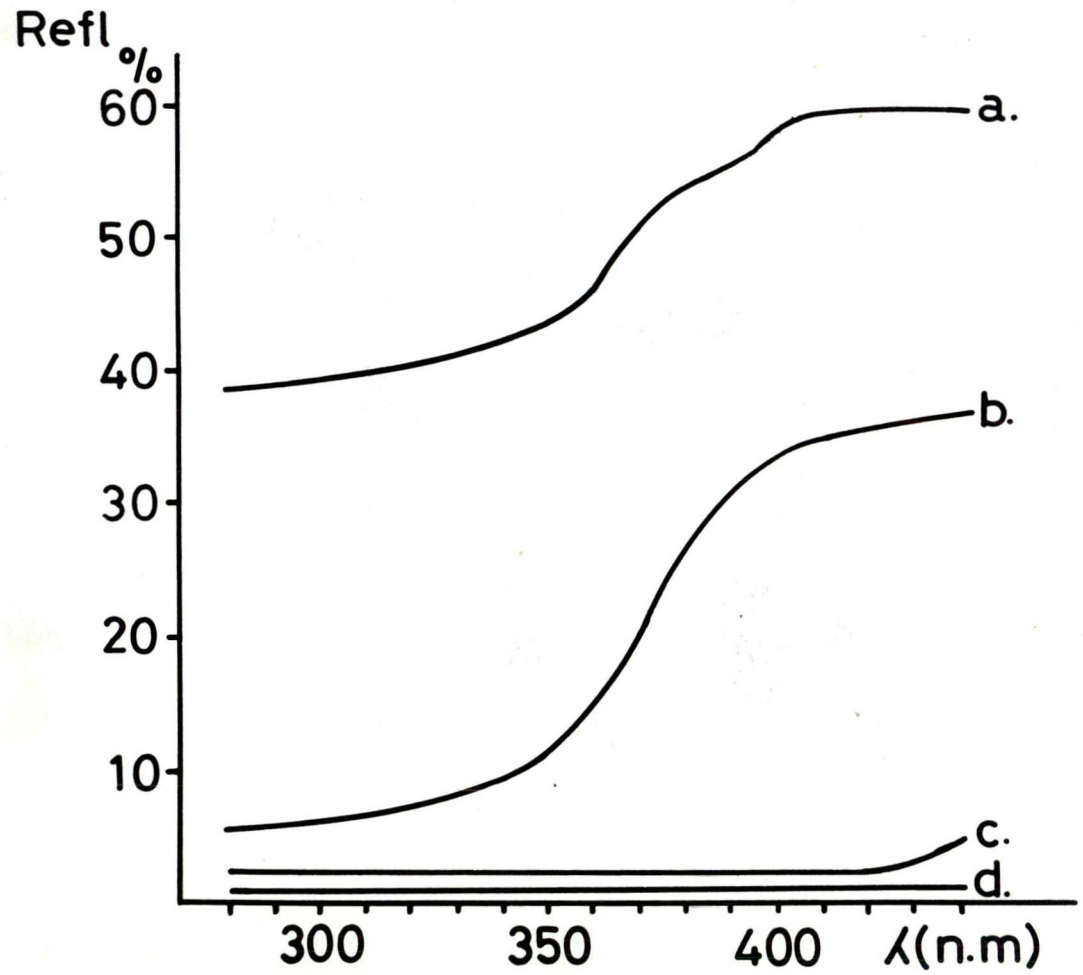


19. ábra

Az I. és II. jelzésü készitmény és a Contralum metanolos oldatának ultraibolya abszorpciós spektruma

—·—·—·— : I. jelzésü készitmény; —x—x—x— : II. jelzésü készitmény metanolban; — | —| — : Contralum.
Higitás: 1: 10.000

ultraibolya reflexiója már jelentősebb /polioxeténes kenőcs, cetilsztearil alkohol, fehér vazelin, fehér viasz/.

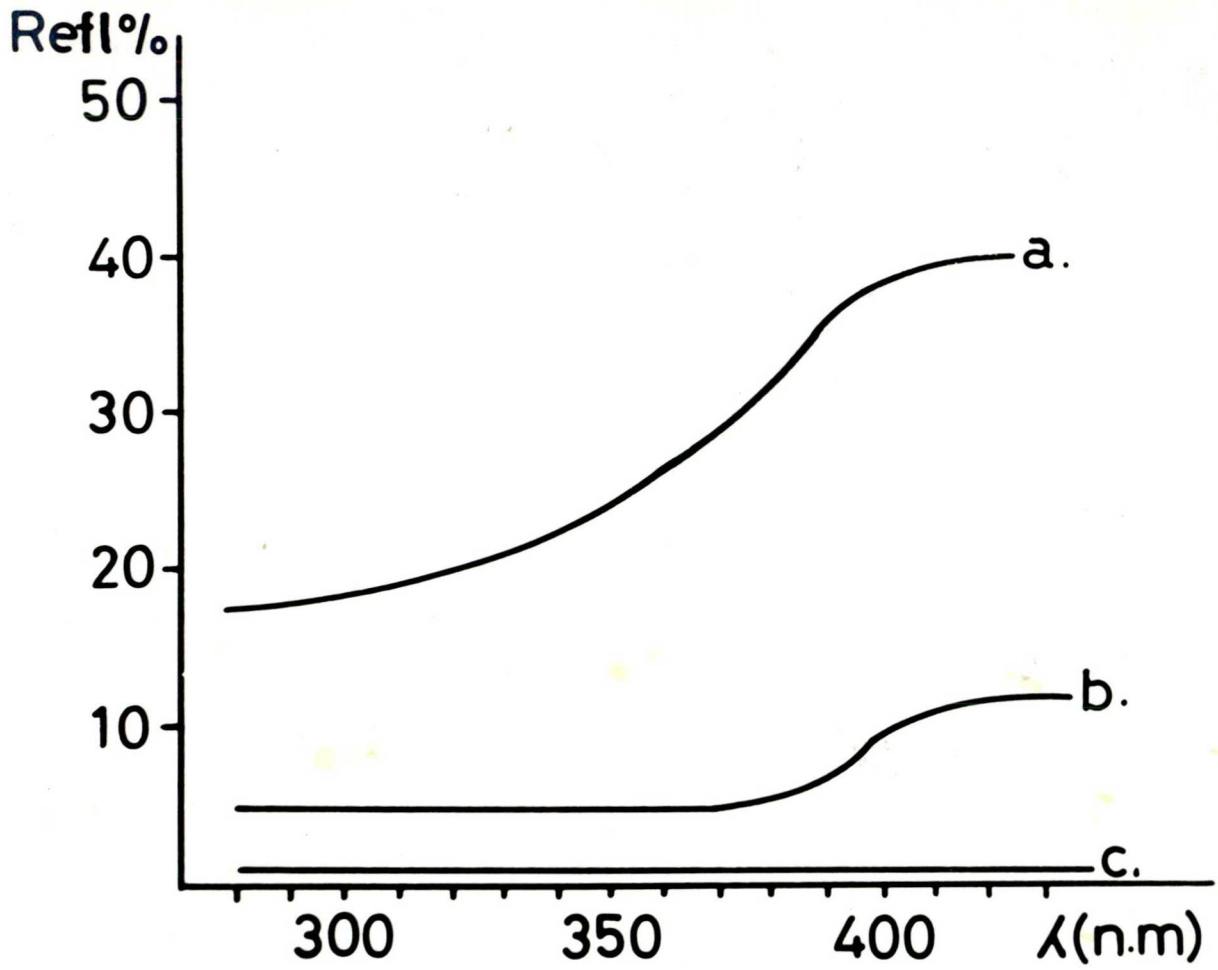


2o. ábra

Kenőcsalapanyagok ultraibolya reflexiós spektruma

a: polioxaténes kenőcs; b: cetilsztearil alkohol; c: Span 4o; d: gyapjúzsir

A reflexiófok a hosszú hullámú ultraibolya tartományban nő, és a növekvő tendencia általában a látható sugárzás rövidhullámú tartományában is érvényesül.

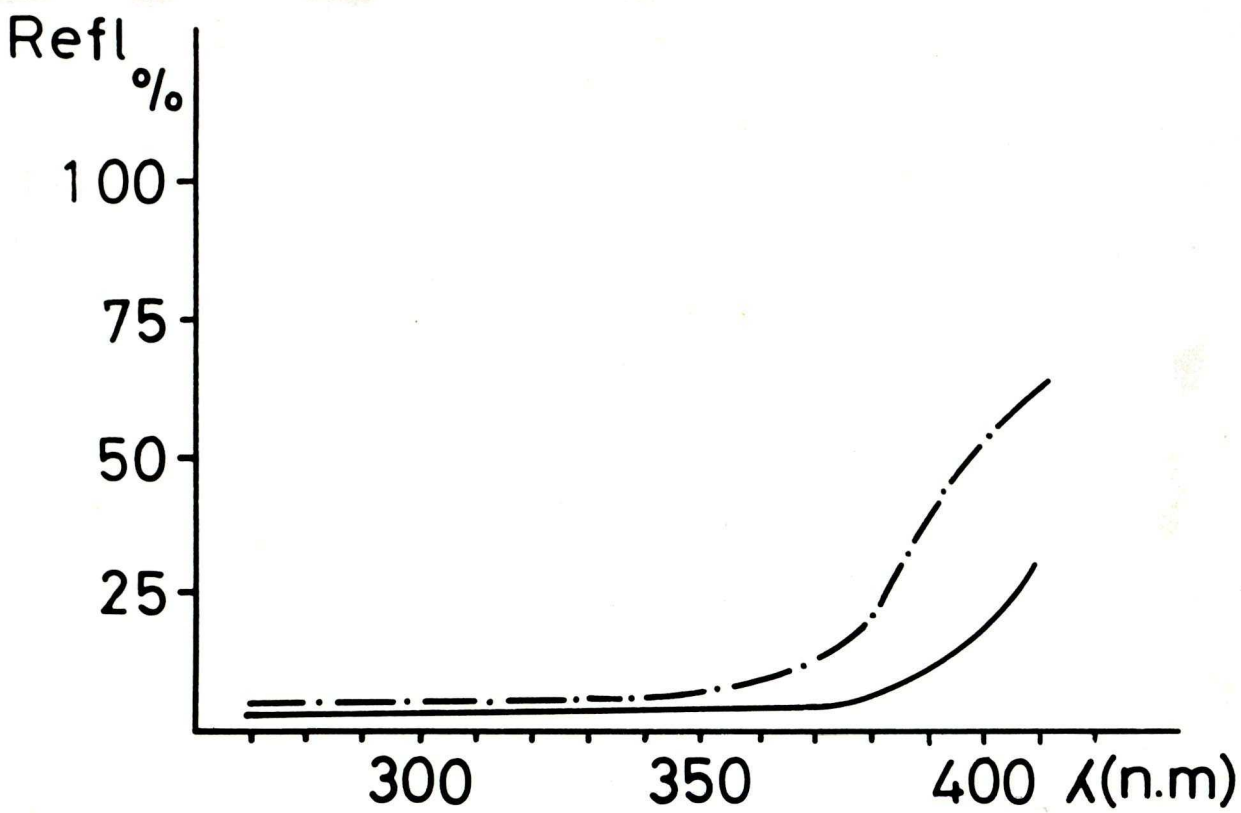


21. ábra

Kenőcsalapanyagok ultraibolya spektruma

a: fehér vazelin; b: fehér viasz; c: lanalkol

A reflexiófok a vizsgált anyagoknál maximálisan 6o %-ot ért el. A magnéziumoxidra vonatkoztatott reflexiófok %-ot átszámoltuk abszolut értékre, és az ábrákon a már korrigált mennyiséget tüntettük fel. Az alapanyagok reflexiófoka és a külső megjelenés, szin között a mérések alapján bizonyos összefüggést találtunk. A barnás-sárgás árnyalatú anyagok - mindhárom első csoportba sorolt anyag ilyen - nem reflek-



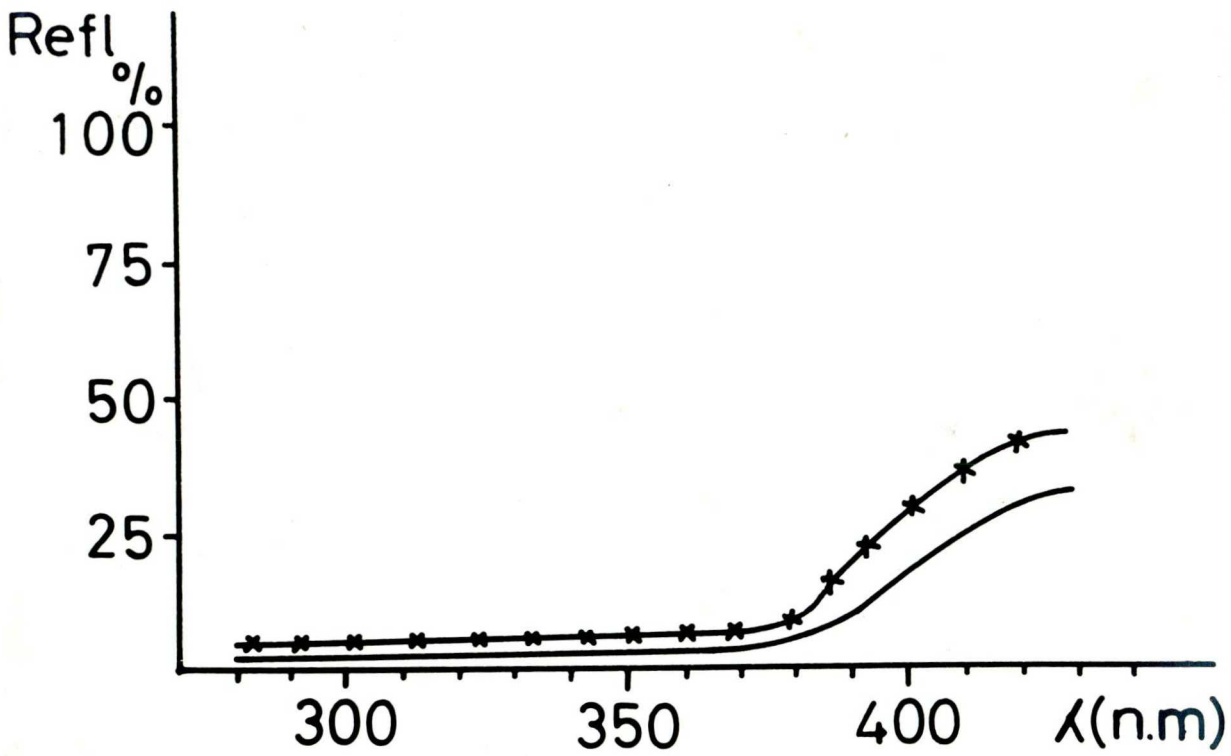
22. ábra

Fényvédőkészitmény ultraibolya reflexiós spektruma

—·—·—· : I. jelzésü kenőcskészitmény;
——— : II. jelzésü készitmény hatóanyag nélkül

tálnak ultraibolya tartományban. A fehér szinü anyagok - valamennyi II. csoportba tartozó anyag - már jelentősebb reflexiót mutatnak.

Az I. és II. jelzésü kenőcskészitmények reflexiós spektrumait is megvizsgáltuk ultraibolya tartományban. Méréseink eredményeit a 22., illetve 23. ábra szemlélteti.



23. ábra

Fényvédőkészitmény ultraibolya reflexiós spektruma

×-×-×-×-×-×: II. jelzésü kenőcskészitmény;
———: II. jelzésü készitmény hatóanyag nélkül

Az ábrák alapján a kenőcskészitmények fényvédő-hatása főleg abszorpciójuknak tulajdonitható. A reflexiófok ultraibolya tartományban mindkét készitményénél alacsony. A készitmények reflexiófoka a hosszú hullámú UVA tartományban növekedést mutat, amely tendencia a látható tartományban is fennáll. Az I. jelzésü készitmény reflexiója a látható tartomány alsó határán magasabb, mint a II. jelzésü készit-

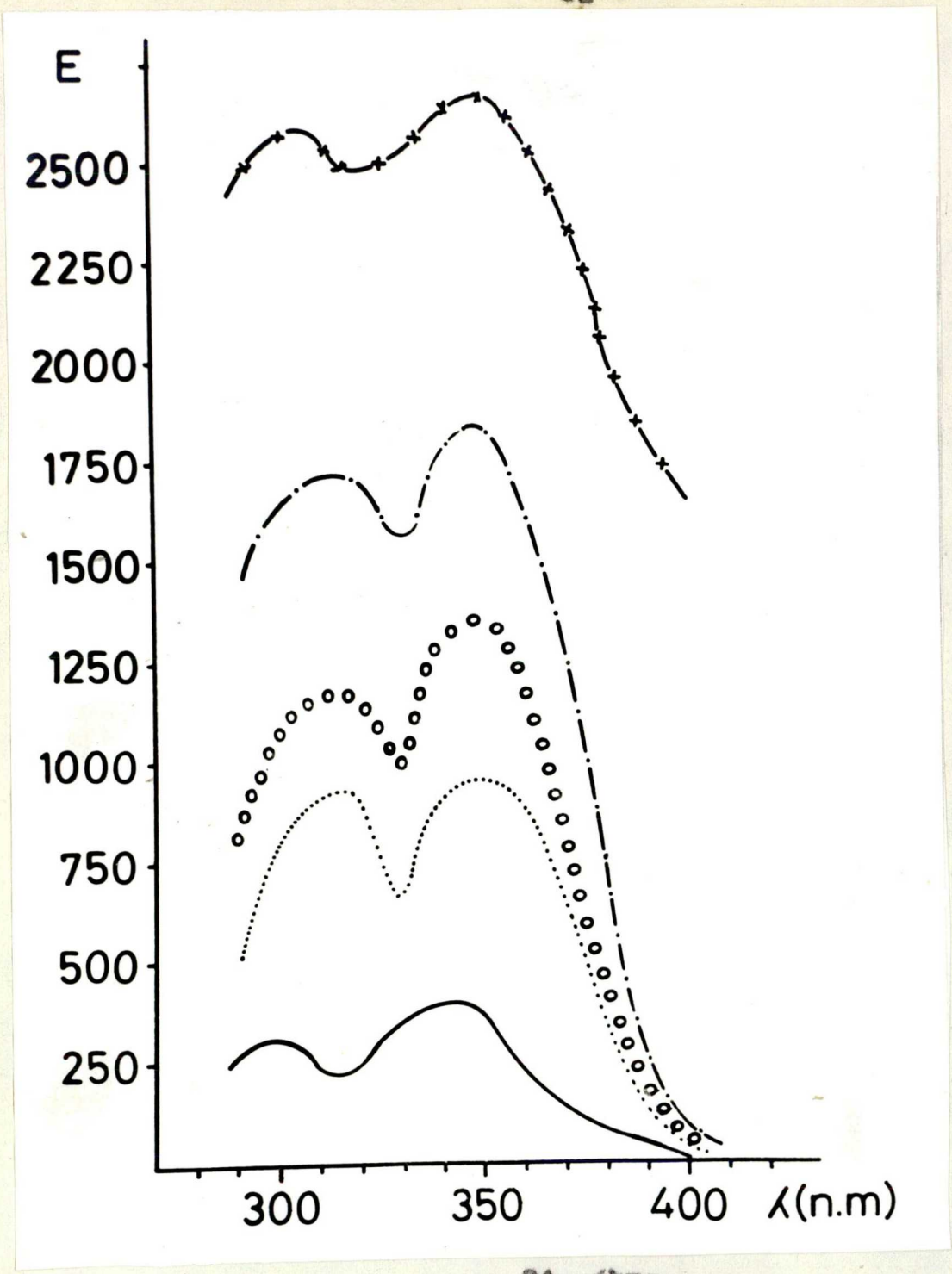
ménye.

A teljes fényvédőszer és a hatóanyag nélküli készitmény reflexiós spektrumának összehasonlitásából látható, hogy a teljes készitmény reflexiójának lényeges részét, hozzávetőlegesen felét, az alapanyag reflexiója adja.

3. A fényvédőkészitmény hatása két alapvető fizikai jelenségre vezethető vissza: az abszorpcióra és reflexióra. Az előzőek során már behatóan vizsgáltuk a két hatást hatóanyagoknál, kenőcsalapanyagoknál és a teljes kenőcskészitménynél külön-külön. A terápiás fényvédőkészitmény hatásának müszeres vizsgálata csak akkor ad a valóságnak megfelelő eredményt, ha egyszerre vizsgáljuk a krémfilm fényáteresztését, azaz abszorpciójának és reflexiójának hatását. Vizsgálatainknál vékony, egyenletes, légzárványmentes krémfilmet alakitottunk ki két vékony kvarclemez között, és az igy elkészitett minta fényáteresztését mértük spektrofotométeren. A vizsgálati mintára beeső és az azon áthaladó fény intenzitásának aránya éppugy a réteg abszorpciójára és reflexiójára vezethető vissza, mint a bőrre felvitt fényvédőrétegre eső és az azon áthaladó, tehát a bőr felső rétegeibe behatoló fény intenzitásának aránya.

A 24. ábrán az I. jelzésü készitmény fényvédőhatásának mechanizmusát vizsgáljuk a készitmény spektrumainak felvételével.

Egy készitmény abszorpciós képessége alapvetően a hatóanyagok abszorpciójára vezethető vissza. Ezért a 24. ábrán külön-külön feltüntetjük az alkalmazott két benztriazol származék ultraibolya abszorpciós spektrumát. A két



24. ábra

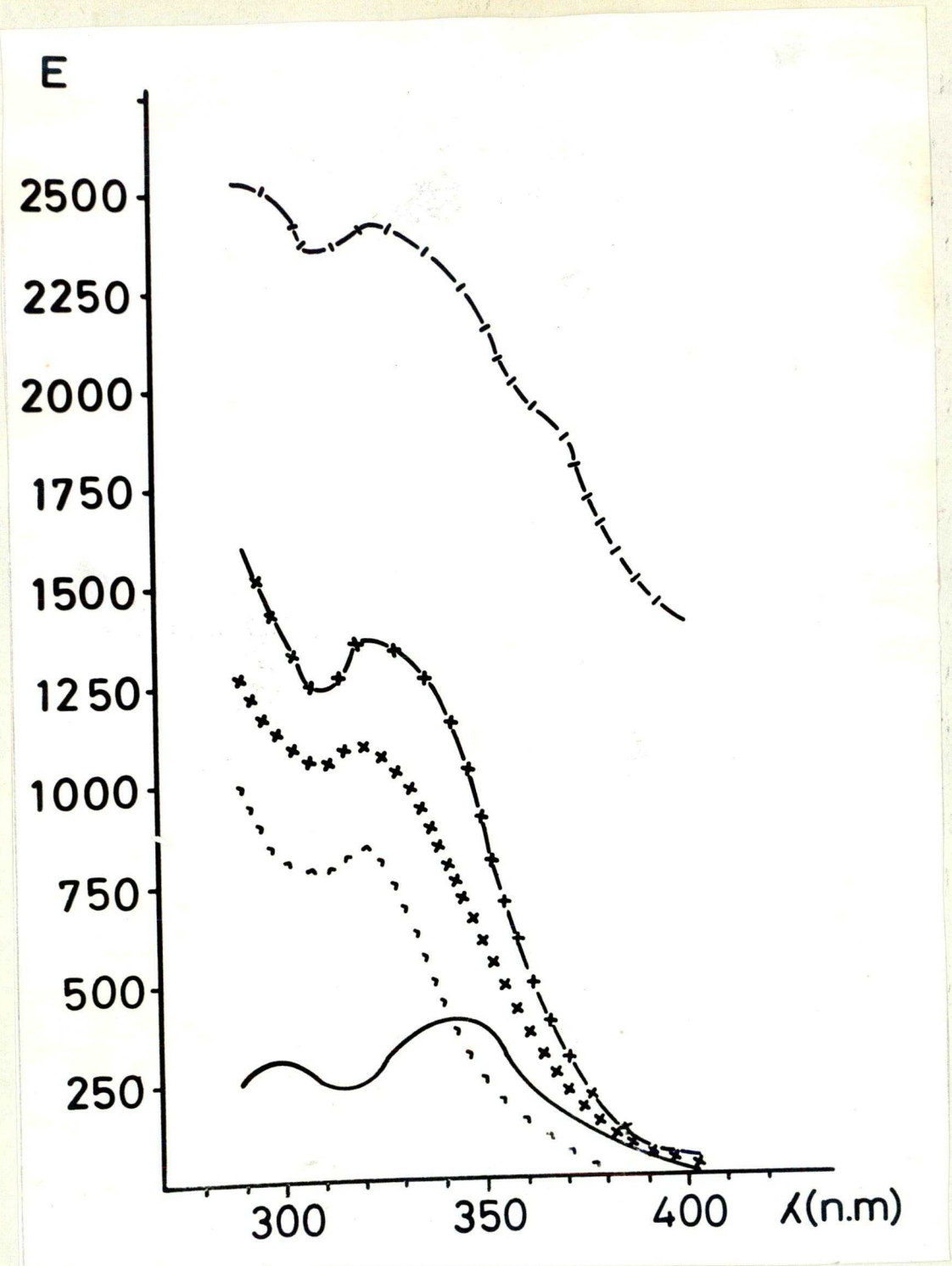
Az I. jelzésü készitmény abszorpciós és reflexiós spektruma

———: 5 mg % BT 1 kloroformban. Rétegvastagság: 1 cm
. . . . . :15 mg % BT 3 kloroformban. Rétegvastagság: 1 cm
ooooo : 5 mg BT 1+15 mg BT 3 loo ml kloroformban. Rétegvastagság: 1 cm.
—. —.—: I. jelzésü készitmény 1:looco higitású metanolos oldatának abszorpciós spektruma. Rétegvast:1 cm.
—x— x— : I. jelzésü készitmény fényáteresztésének mérése kvarclapok között. A készitmény rétegvastagsága: 5o μ

UV abszorber koncentrációja megfelel az I. jelzésü kenőcsben alkalmazott hatóanyagok mennyiségi arányának. A harmadik görbe annak az oldatnak a spektrumát ábrázolja, amely az előző két hatóanyagot olyan összkoncentrációban tartalmazza, amely külön-külön megfelel a vizsgált első két oldat koncéntrációjának. Az igy felvett abszorpciós görbe megegyezik az első és a második UV-abszorber additiv spektrumával. Tehát a két abszorbert tartalmazó oldatban olyan fizikai és kémiai kölcsönhatások nem lépnek fel, amelyek megváltoztatják az abszorpció additivitását. Igy synerg hatás nem jön létre.

A negyedik görbe az I. jelzésü készitmény 1:10000 arányban higitott metanolos szuszpenziójának abszorpcióját mutatja. A spektrum felvételekor a hatóanyagmennyiség megegyezett a harmadik görbének megfelelő UV-abszorber koncentrációval. Megállapitható, hogy a készitmény abszorpciós szinképének jellege teljes mértékben megegyezik a hatóanyagok additiv abszorpciós spektrumának jellegével. A maximum és minimum helyek mindkét görbén változatlanok. A harmadik és negyedik abszorpciós szinkép közötti terület megfelel a hatóanyag nélküli készitmény 1:10000 higitású metanolos oldatának abszorpciójával.

A készitmény hatékonyságát a kvarclapok között felvett fényáteresztési görbe fejezi ki a legjobban. Ezt szemlélteti az ötödik spektrum. Ezen görbe és az előző oldatos abszorpciós spektrum között közvetlen kvantitativ összefüggés azért nem állapitható meg, mert a kenőcsfilm vastagságát nem tudtuk tetszés szerinti értékre, pl. az 1:10000 higitásu metanolos kenőcs oldat /rétegvastagság: 1 cm /



25. ábra

A II. jelzésü készitmény abszorpciós és reflexiós spektruma

———— : 5 mg % BT 1 kloroformban. Rétegvastagság: 1 cm
^ ^ ^ ^ : 15 mg % HMB kloroformban. Rétegvastagság: 1 cm
x x x x : 5 mg % BT 1+15 mg % HMB 100 ml kloroformban. Rétegvastagság: 1 cm
—x—x—: II.jelzésü készitmény 1:10000 higitásü metanolos oldata. Rétegvastagság: 1 cm
—|—|—: A II.jelzésü készitmény fényáteresztésének mérése kvarclemezek között. A készitmény rétegvastagsága: 40 μ .

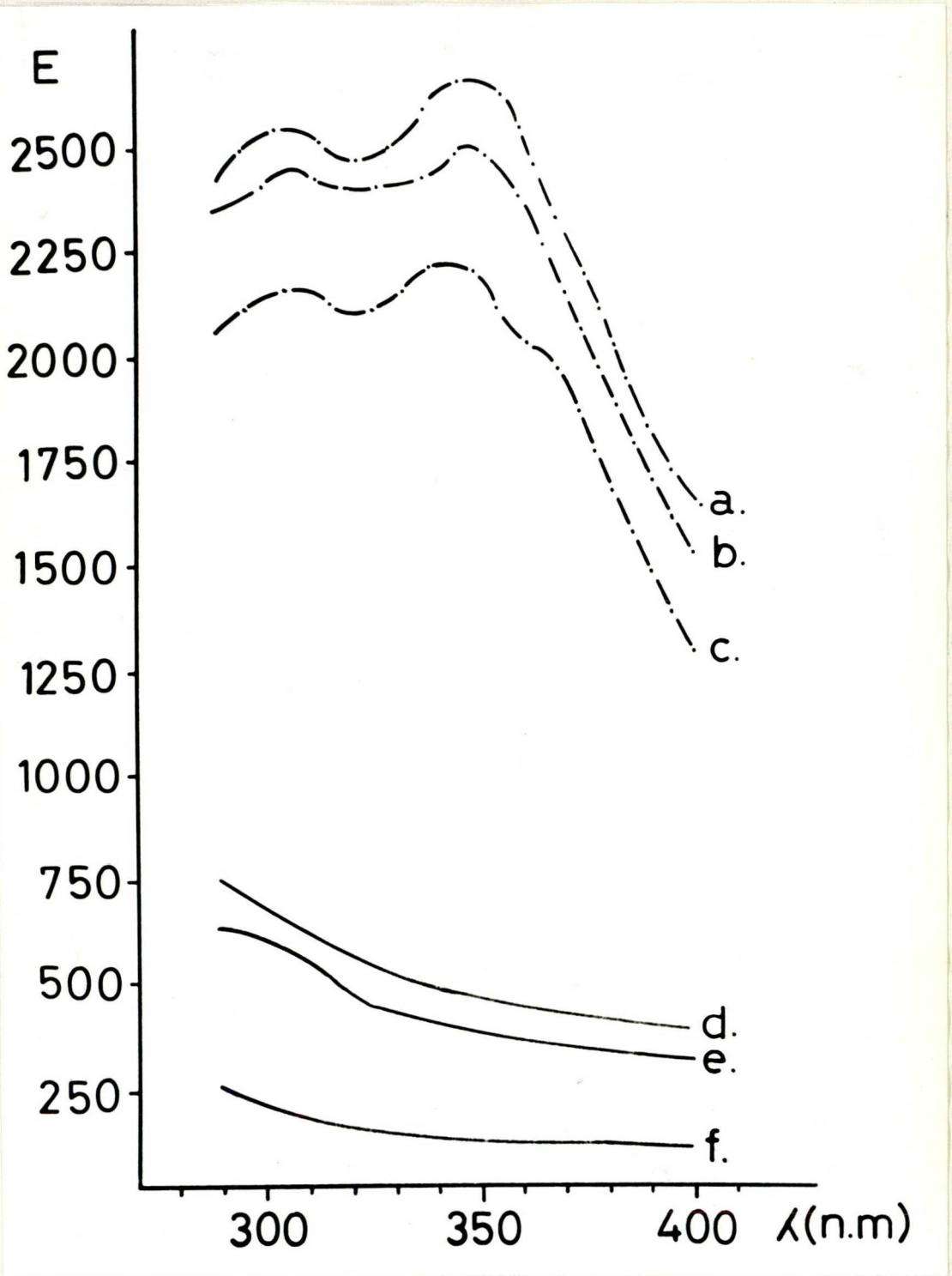
koncentrációjának megfelelően beállitani.

A réteg fényáteresztési görbéje pontosan szemlélteti a kétféle fényvédő-hatás additivitását. Az abszorpciós hatás érvényesülését igazolja, hogy a spektrum maximum és minimum helyei pontosan megfelelnek az abszorpciós görbének. Emellett a görbe sokkal szélesebb, laposabb lefutásu - főleg a látható tartomány irányában -, mint az oldatos görbe, és ez a jellegváltozás reflexiós hatásra vezethető vissza.

A 25. ábrán a II. jelzésü fényvédőkészitmény spektrumát vettük fel a 24. ábrához hasonlóan. A hatóanyagok abszorpciója itt is additiv. A kenőcsalapanyagok fényelnyelése az UV-abszorberek hatásához viszonyitva elhanyagolható. Az abszorpciós és reflexiós görbe lefutása nem olyan széles, mint az I. jelzésü készitmény megfelelő spektruma. Az UV-abszorberek és kenőcsalapanyagok abszorpciós és reflexiós tulajdonságaiból vezethető le, hogy a II. jelzésü készitmény fényvédőképessége az I. jelzésüéhez viszonyitva szükebb spektrumra terjed ki.

Az abszorpció és reflexió együttes vizsgálati módszerével meghatároztuk, hogy hogyan arányik az UV-abszorbereket is tartalmazó teljes I. jelzésü készitmény fényszürő-hatása a hatóanyag nélküli készitmény fényvédő-hatásához. A 26. ábrán feltüntetjük a 3-3 különböző vastagságú I. jelzésü teljes és hatóanyag nélküli készitmény fényáteresztésének vizsgálata során nyert eredményeinket.

A két görbesor között közvetlen kvantitativ összefüggést nem lehet felállitani, mert a filmréteg vastagsága minden esetben más és más volt. A kenőcsalapanyagot vékonyabb rétegre tudtuk összepréselni, mint a teljes készit-



26. ábra

Az I. jelzésü teljes készitmény, ill. a hatóanyag nélküli készitmény fényáteresztésének vizsgálata különböző rétegvastagság esetén

I. jelzésü teljes készitmény a: 40 μ ; b: 36 μ ; c: 25 μ .
I. jelzésü hatóanyag nélküli készitmény: d: 15 μ ; e: 12 μ .
f: 8 μ .

SZTE Bolyai Könyvtár

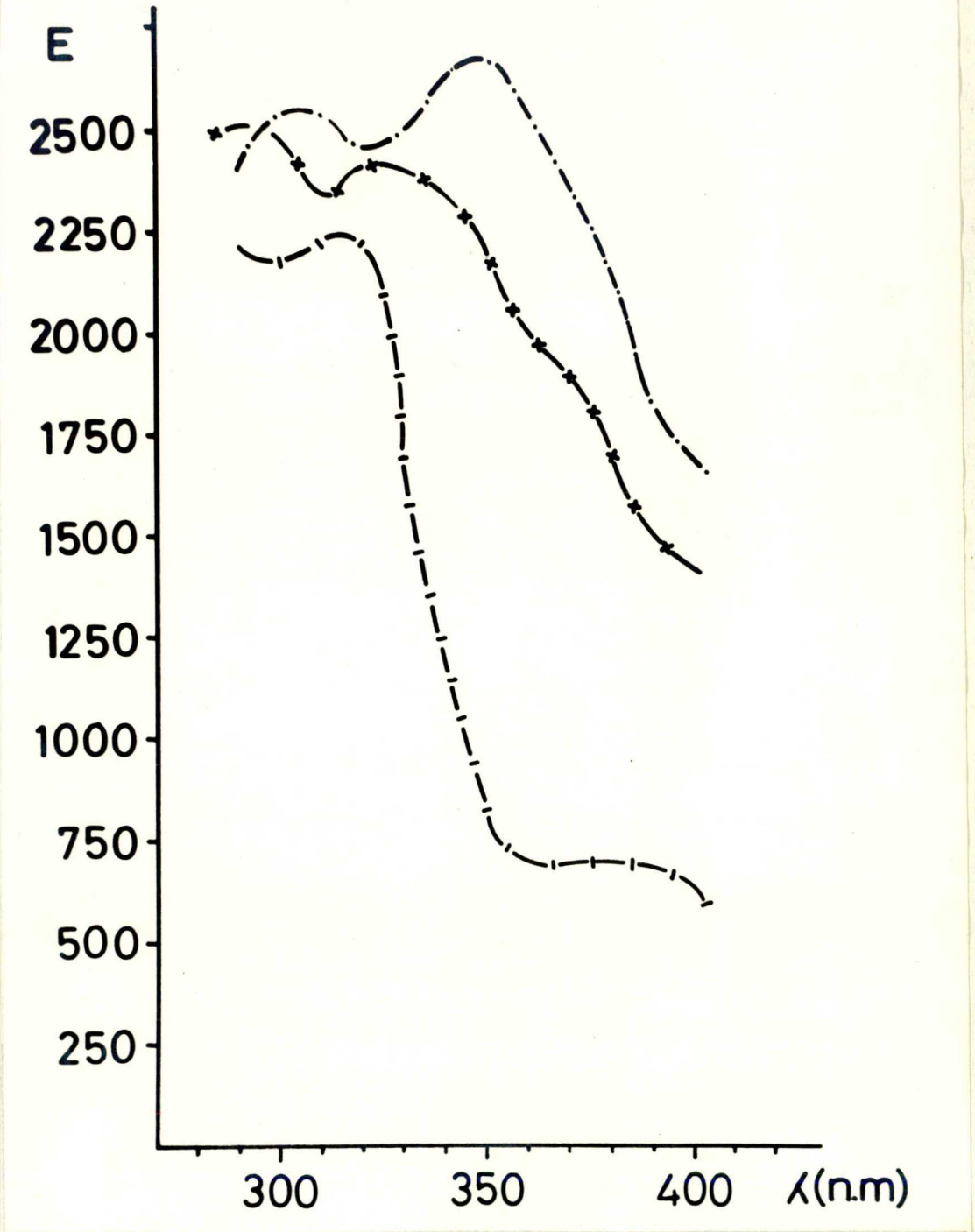
ményt, és célszerünek látszott minden esetben a lehető legvékonyabb réteget vizsgálni.

Mindkét görbesor bizonyitja a fényvédőképesség és a rétegvastagság között fennálló kvantitativ összefüggést. A hatóanyag nélküli készitmény fényvédő-hatása lényegesen kisebb, mint a teljes készitményé és a védő-hatás a látható tartomány felé csökken.

Fényáteresztési vizsgálatokkal is szükségesnek tartottuk, hogy az I. és II. jelzésü, a müszeres vizsgálatok során leghatékonyabbnak bizonyult fényvédőkészitményeket összehasonlitsuk a legjobb külföldi készitménnyel, a Contralummal. Méréseink eredményét a 27. ábra szemlélteti.

Az ábra adatait közvetlenül kvantitative összehasonlitani nem lehet, mert a készitmények rétegvastagsága különböző. Ennek ellenére az eredmények alátámasztják a hatóanyagokkal, ill. fényvédőkészitményekkel kapcsolatos korábbi vizsgálatainkat. A görbesor alapján is látható, hogy az I. jelzésü készitmény spektruma a legszélesebb. A Contralum mutatja a legkeskenyebb spektrumot.

A legkisebb fényáteresztést, és ugyanakkor a legszélesebb ultraibolya spektráltartományra kiterjedő fényvédelmet a két benztriazol származékot tartalmazó I. jelzésü készitmény mutatja. A benzofenon és benztriazol származékokat együttesen tartalmazó II. jelzésü készitmány már kisebb fényvédelmet biztosit és a védelem hullámhossztartománya is keskenyebb. A Contralum a fenti készitményekhez viszonyitva keskenyebb spektrumu és kisebb mértékü fényvédelmet mutat.



27. ábra

Fényvédőkészitmények fényáteresztésének vizsgálata

—·—·—· : I. jelzésü saját készitmény. Rétegvastagság:4o μ
—x—x— :II. jelzésü saját készitmény. Rétegvastagság:5o μ
—|—|—: Contralum. Rétegvastagság: 35 μ.

III. A készitmények biológiai hatékonyságának vizsgálata

A fényvédőkészitmények müszeres vizsgálata csak tájékoztató eredményt ad. A készitmény tényleges biológiai hatását csak állatokon, ill. embereken végzett biológiai próbákkal lehet meghatározni /122, 123, 124, 141/.

A reális biológiai vizsgálatok alapvető feltétele megfelelő fényforrás alkalmazása. Mivel a fénybetegeket a természetes napfény károsító sugaraival szemben kell megvédeni, mesterséges fényforrások alkalmazása esetén is a földfelszinre érkező napfényspektrumnak leginkább megfelelő spektrális elosztásu fényforrást kell alkalmazni.

A/ Állatokon végzett kisérletek

Az első kisérleteink során patkányok borotvált hasát sugároztuk be magasnyomásu Hg-gőzlámpával. A lámpa sugárzásának spektrális eloszlása nem felel meg a napfény spektrumának, mert rövidhullámu ultraibolya sugarakban sokkal gazdagabb. A mérési eredményeket sem tudtuk megfelelően reprodukálni.

1. A későbbiekben áttértünk a napfény spektrumának sokkal inkább megfelelő Osram Ultra Vitalux lámpa alkalmazására. Tengerimalacokon /1o db/ 6o cm távolságból meghatároztuk a minimális erythema dozist /MED/ a fénytől nem védett bőrfelületen. Az átlagos MED érték a nem védett bőrfelületen 55 másodperc volt. Az értékek szórása ± 2o %. A későbbi biológiai próbák értékelésénél ezt az átlagértéket használtuk fel.

2. A következő kisérletsorozattal az UV-abszorberek tisztán fizikai fényszürőhatását, illetve a hatás koncentrációfüggését vizsgáltuk. A kisérlet során a benztriazol származékok mellett két benzofenon származék hatékonyságát is megvizsgáltuk. Elkészitettük a vizsgált UV-abszorberek 1, 2 illetve 3 %-os kloroformos oldatát. Minden kisérletet 5 tagból álló állatcsporton végeztünk el. Egy kisérleti sorozatnál egy hatóanyag egy adott koncentrációju oldatát vizsgáltuk. A fényvédőhatást a védőfaktorral, azaz a fényvédővel védett, illetve a nem védett bőrfelületen mért MED értékek hányadosával jellemeztük. A nem védett felületen mért átlagos MED értéket már az előző kisérletsorozattal meghatároztuk. A várható hozzávetőleges MED értékeket a védett felületen előkisérletekkel állapitottuk meg. Az erythemát vizuálisan értékeltük. Méréseink eredményét a VI. táblázatban foglaltuk össze.

A táblázat adatai azt igazolják, hogy a benztriazol és benzofenon származékok fényvédőhatása tisztán fizikai fényszürésen - vagy legalábbis tisztán fényszürőhatáson is - alapul, mivel a bőrfelülettel közvetlenül nem érintkező, kvarcküvettában alkalmazott UV-abszorber oldatok jelentős fényvédelmet mutatnak.

A védőhatás mértéke - a vizsgált koncentráció tartományon belül - mindhárom hatóanyag esetén arányos az oldat koncentrációjával. A kisérletsorozat azt is szemléletesen mutatja, hogy mindhárom benztriazol származék védőfaktora nagyobb, mint az azonos koncentrációju benzofenon származékoké.

UV-abszorber	Konc.	M E D		Védő-faktor
		A védett felületen+	A nem védett felületen	
BT 1	1 mg %	1oo sec	55 sec	1,8
	2 "	18o sec	55 sec	3,2
	3 "	28o sec	55 sec	5,1
BT 2	1 mg %	1oo sec	55 sec	1,8
	2 "	22o sec	55 sec	3,9
	3 "	28o sec	55 sec	5,1
BT 3	1 mg %	11o sec	55 sec	2,o
	2 "	21o sec	55 sec	3,9
	3 "	35o sec	55 sec	6,3
HMB	1 mg %	7o sec	55 sec	1,2
	2 "	75 sec	55 sec	1,3
	3 "	14o sec	55 sec	2,5
HOB	1 mg %	9o sec	55 sec	1,8
	2 "	11o sec	55 sec	2,o
	3 "	19o sec	55 sec	3,4

VI. táblázat

UV-abszorberek hatékonyságának függése a koncentrációtól. Tengerimalacon Osram Ultra Vitalux lámpával végzett kisérletek.

+ = 5 mérés átlaga.

A kenőcsalapanyagokkal szemben támasztott speciális feltételeket, az egységes o/v emulziós rendszer kialakitásának előirásait és a kenőcskészités technológiájának körülményeit figyelembevéve többféle összetételű emulziós rendszert hoztunk létre. A különféle kenőcsök a változó UV-abszorber kombinációkat különböző koncentrációban tartalmazták.

3. Ezeket a kisérleti kenőcskészitményeket tengerimalacok borotvált hasbőrére vittük fel különböző sorrendben, és az egész vizsgált felületet egységesen 6 percig -

N é v	M E D				Védőfaktor		
	a nem védett felületen mp-ben	a bekent felületen percekben					
		Contralum	I.jelz. kenőcs	Ch o4o 569	Contralum	I.jelz. kenőcs	Ch o4o 569
S.J.	4o	7,o	-	4,5	1o,4	-	6,8
K.L.	4o	7,o	-	6,o	1o,5	-	9,o
Sz.J.	6o	7,o	-	5,o	7,o	-	5,o
S.É.	4o	4,o	-	3,o	6,o	-	4,5
Sz.J.	8o	-	9,o	-	-	6,8	-
L.K.	6o	-	7,5	-	-	7,5	-
T.L.	8o	-	9,o	-	-	6,8	-
Cs.J.	6o	-	7,o	-	-	7,o	-
B.K.	7o	4,5	9,o	5,o	3,8	7,8	4,3
S.K.	6o	4,5	8,o	7,o	4,5	8,o	7,o
Sz.L.	5o	3,o	7,o	3,o	3,6	8,4	3,6
			Átlag:		6,5	7,4	5,7

VII. táblázat

Különféle fényvédőkészitmények védőfaktorainak összehasonlitása. A kisérleteket emberen Osram Ultra Vitalux lámpával végeztük.

ami a nem védett bőrfelületen kb. hatszoros MED-nek felel meg - sugároztuk be 6o cm-ről Osram Ultra Vitalux lámpával. A vizsgálatokat ötször ismételtük meg, és a készitmények között hatékonysági sorrendet állapitottunk meg. A leghatékonyabbnak az I. és II. jelzésü készitmények bizonyultak. A továbbiakban ezért ezt a két készitményt vizsgáltuk részletesen.

B/ A biológiai próbákat később embereken folytattuk.

1. A készitmények biológiai hatékonyságát először Osram Ultra Vitalux lámpával vizsgáltuk. A rendelkezésünkre álló valamennyi fényvédőszer hatékonyságát összehasonlitottuk az I., II. és III. jelzésü készitménnyel. A vizsgált fényvédők legnagyobb része, mint azt már a laboratóriumi próbák is igazolták, csak kozmetikai fényvédő-hatással rendelkezik. Az eredmények egyszerübb értékelhetősége érdekében a VII. táblázatban csak az I. jelzésü saját, Ch o4o 569 jelzésü kisérleti készitményt és a Contralumot hasonlitottuk össze.

A védőfaktorok összesitése és átlagolása azt mutatja, hogy az I. jelzésü készitmény a leghatékonyabb. Sorrendben második a Contralum, a legkisebb fényvédelmet a Ch o4o 569 jelzésü kisérleti készitmény adta.

2. A fényvédőkészitmények biológiai hatékonyságát legeredményesebben napfényen lehet vizsgálni. Ezért a készitmények hatékonyságával kapcsolatos utolsó kisérleti sorozatot embereken és napfényen végeztük. Ezen vizsgálatok legnagyobb előnye az, hogy a próba során a készitmény ugyanolyan sugárzásnak van kitéve, mint gyakorlati felhasználás alkalmával. Hátránya viszont az, hogy a mérések alig reprodukálhatóak és összehasonlithatóak az állandóan változó napsugárzás miatt. A vizsgálatok során a besugárzott napfényenergia abszolut értékének mérésére nem volt lehetőségünk.

Ezért a készitmények hatékonyságát összehasonlitó mérési sorozattal vizsgáltuk. A próbákat minden esetben a következő készitményekkel végeztük: I., II., III. jelzésü készitmény, Contralum és Ch o4o 569 jelzésü kisérleti ké-

szitmény. A fenti anyagokat minden alkalommal változó sorrendben vittük fel a vizsgált felületre. Napfénnyel történő, különböző időtartamu besugárzás után a készitmények között hatékonysági sorrendet állapitottunk meg. A készitmények hatékonyságának vizuális értékelését rendszerint a kisérlettől független személyek végezték. Az eredményeket táblázatosan foglaljuk össze /VIII. táblázat/. A leghatékonyabb készitményt minden esetben az első oszlopban tüntetjük fel, mig az utolsó ötödik oszlopban a legkevésbé hatékonyat.

A táblázat adatainak értékelése során az egyes oszlopokhoz értékpontokat rendeltünk a hatékonyságnak megfelelő mértékben. Igy a leghatékonyabb, első oszlopban szereplő készitmények öt, a második oszlopban levők négy, stb. és a legkevésbé hatékony ötödik oszlopban szereplő készitmények egy pontot kapnak.

Nagyszámú vizsgálat elvégzése után az egyes oszlopokhoz rendelt pontszámot összesitve a következő végső értékelést kapjuk:

I. jelz. készitmény	87 pont
II. jelz. készitmény	76 "
Contralum	71 "
Ch.o4o 569	57 "
III. jelz. készitmény	35 "

A fenti sorrend egyben megfelel a vizsgált fényvédő készitmények hatékonysági sorrendjének.

N é v	Hatékonysági sorrend				
	I. o.	II. o.	III. o.	IV. o.	V. o.
B.A.	II.kész.	Contr.	III.kész.	I.kész.	Ch o4o 569
H.J.	I.kész.	II.kész.	Contr.	III.kész.	Ch o4o 569
F.L.	III,kész.	II.kész.	Ch o4o569	I.kész.	Contr.
Sz.K.	I.kész.	Contr.	II.kész.	Ch o4o569	III.kész.
G.L.	Contr.	II.kész.	I.kész.	III.kész.	Ch o4o569
H.B.	I.kész.	Contr.	Ch o4o569	II.kész.	III.kész.
Sz.J.	I.kész.	Contr.	Ch o4o569	II.kész.	III.kész.
H.A.	II.kész.	I.kész.	Contr.	Ch o4o69	III.kész.
H.Z.	I.kész.	II.kész.	Contr.	III.kész.	Ch o4o569
B.Gy.	I.kész.	Contr.	II.kész.	Ch o4o569	III.kész.
K.Z.	I.kész.	Contr.	II.kész.	Ch o4o569	III.kész.
Sz.P.	II.kész.	Contr.	I.kész.	Ch o4o569	III.kész.
K.J.	I.kész.	II.kész.	Contr.	Ch o4o569	III.kész.
B.P.	I.kész.	II.kész.	III.kész.	Contr.	Ch o4o569
Sz.K.	II.kész.	I.kész.	Contr.	III.kész.	Ch o4o559
K.Z.	I.kész.	II.kész.	Contr.	Ch o4o569	III.kész.
V.L.	Contr.	I.kész.	II.kész.	Ch o4o569	III.kész.
P.L.	Contr.	II.kész.	I. kész.	Ch o4o569	III.kész.
M.L.	I.kész.	Contr.	II.kész.	Ch o4o569	III.kész.
B.P.	II.kész.	I.kész.	Contr.	III.kész.	Ch o4o569

VIII. táblázat

Különféle fényvédőkészitmények hatékonyságának összehasonlitása. Embereken napfényen végzett kisérletek.

I. kész.: I. jelz. készitmény

II.kész.: II. jelz. készitmény

III.kész.: III. jelz. készitmény

Contr.: Contralum

Ch o4o 569 : Kisérleti készitmény Biogal Debrecen

A Z E R E D M É N Y E K M E G B E S Z É L É S E

Az utóbbi évtizedben a turizmus és a sportolás egyre szélesebbkörü elterjedése és ezáltal a fényérzékeny és fénybeteg egyének számának növekedése fokozta a fényvédőkészitmények felhasználását. A jelenleg forgalomban levő kereskedelmi készitmények azonban nem felelnek meg minden szempontból a sokrétü követelményeknek /5, 21, 45, 46, 47 /. Ezért tartottuk célszerünek a terápiás készitmények beható vizsgálatát és uj hatékony UV-abszorber alkalmazását.

Az uj hatóanyag felkutatása sokoldalú munkát jelentett. Munkánk egyik iránya az volt, hogy spektrumgyüjtemények alapján a megfelelőnek látszó vegyületeket megpróbáltuk beszerezni, majd toxicitási vizsgálatokat végeztünk. A másik módszer forditott utat követett. A magyar gyógyszergyárakból beszereztünk nagyszámú gyógyszerekben felhasznált vegyületet. Ezek a minták toxicitás szempontjából megfelelőek voltak, igy csak spektroszkópiai tulajdonságaikat kellett kivizsgálni.

Hosszas munka után a müanyagiparban már alkalmazott megfelelő benztriazol származékokat találtuk spektroszkópiai szempontból a legalkalmasabbaknak. A fenti vegyületcsoportot élelmiszerekkel érintkező fóliákban is alkalmazzák /33, 34, 39, 8o, 84, 86, 119/, igy feltételezhető, hogy nem toxikus és nem irritál. A GEIGY cégtől három benztriazol származékot /BT 1, BT 2, BT 3/ tudtunk beszerezni.

A cég arról tájékoztatott bennünket, hogy a benztriazol származékok gyógyászati, vagy kozmetikai felhasználást eddig még nem nyertek. Igy jelen munkánk a benztriazol származékok első gyógyászati felhasználásával foglalkozik.

Behatóan tanulmányoztuk az UV-abszorberrel, illetve a fényvédőkészitményekkel szemben támasztott követelményeket és ezek vizsgálati módszereit. Célszerünek tartottuk uj előirások bevezetését, egyes régóta alkalmazott módszerek ujra értékelését és bizonyos vizsgálatok módositását. Tanulmányoztuk az oldószer abszorpciós spektrumra gyakorolt hatását. Megvizsgáltuk a reflexiót befolyásoló tényezőket. Választ próbáltunk adni az abszorpció és reflexió fényszürő hatásának arányára. A laboratóriumi vizsgálatok során hatékonynak talált UV-abszorbereket a legcélszerübb összetételü kenőcsben és müanyag polimer lakkban is vizsgáltuk. Ezekkel a kisérleti készitményekkel biológiai próbákat végeztünk. A sikeres laboratóriumi kisérleteket klinikai kipróbálás követte.

- . - . - . - . -

A fenti fizikai és biológiai vizsgálatok mellett az UV-abszorberek spektroszkópiai tulajdonságainak elméleti vonatkozásaival is foglalkoztunk. Célszerünek tartottuk azt, hogy folyamatosan tárgyaljuk a fizikai és biológiai mérések módszerét, eredményét és az eredmények megbeszélését. Igy az elméleti jellegü spektroszkópiai és kvantumkémiai megfontolásainkat a f ü g g e l é k -ben ismertetjük.

I. Az UV-abszorberek vizsgálatai

A/ Spektroszkópiai tulajdonságok

1. A terápiás fényvédőkészitmények hatóanyagának vizsgálatakor az abszorpciós és lumineszcencia vizsgálatok a legfontosabbak.

Az ideális UV-abszorbernek a következő spektroszkópiai követelményeket kell teljesitenie /1o, 23, 32, 43, 74, 139/: Az abszorpciós szinkép a föld felszinére érkező teljes ultraibolya tartományban /28o-4oo nm-ig/ a lehető legnagyobb specifikus extinkciós koefficiens értéket mutassa. A látható sugártartományban ne abszorbeáljon. Az abszorpciós görbe a látható tartomány alsó határán meredek lefutásu legyen. A legerősebben érzékenyitő sugarakat maximális abszorpcióval szürje ki.

A vizsgált benztriazol származékok abszorpciós tulajdonságai a szerves oldószerben felvett spektrum alapján megfelelnek a fenti követelményeknek. Megvizsgáltuk azt, hogy az abszorpció milyen tényezőktől függ , milyen feltételek célszerü megválasztása esetén kapjuk a legoptimálisabb fényelnyelést.

Az UV-abszorberként való alkalmazhatóság elsődlegesen az abszorpciós görbe alakjától függ. Ezt viszont az oldószer nagy mértékben befolyásolhatja.

Az oldószer-hatás több tényezőre vezethető vissza. A FRANCK-CONDON elv kimondja: Tekintettel arra, hogy az

elektronátmenet nagyon gyors, 10^{-10} sec alatt lejátszódó folyamat és a kondenzált fázisban levő molekulát az oldószer határozott üregbe zár be, ilyen rövid idő alatt az üreg alakját megváltoztatni nem tudja, ezért a gerjesztett állapotban a feloldott molekula valószinüleg olyan vibrációs állapotba kerül, amely a kiindulási állapot térszerkezetéhez legközelebb áll. Az üregek alakját és méretét tehát az oldószermolekula alakja határozza meg. Kis molekuláju oldószer esetén a keletkezett üreg kisebb, igy gerjesztett állapotban az oldott molekula feszültebb helyzetbe kerül, mert az üregen belül a térváltoztatásra nincs lehetősége.

Ha az oldott molekula pl. terc.butil csoportot tartalmaz, a szolvát burok nagyobb üreget hoz létre, kitágitja a molekulák között levő oldószer burkot. Ha a molekula nem tartalmaz ilyen nagy szubsztituenst, lapos vibrációs állapot jön létre. Ha a különböző oldószerekben felvett spektrumoknál kis abszorpciós maximum intenzitás, vagy kis maximum hely eltolódás jön létre, kérdéses, hogy ez az oldószer molekulák alakjára - a FRANCK-CONDON elv alapján a képződött különböző nagyságu üregekre - vagy elektronszerkezeti hatásra vezethető-e vissza?

Ha intramolekuláris protoncserére, vagy az oldószerrel külső protoncserére van lehetőség, kiszélesedik a görbe, eltolódik a nagyobb hullámhosszak irányába.

Az oldószer azáltal is befolyásolhatja a szinképet, hogy pl. az oldott molekula alapállapotában képes hidrogénhidkötést létrehozni az oldószerrel, ami gerjesztett állapotban nem lehetséges.

Az abszorpciós maximum tehát megváltozhat protonálódásra, protoncserére, vagy hidrogénhidkötés létrejöttére, vagy felbomlására.

Az oldószer a dielektromos állandón keresztül is hathat a szinképre. FARADAY és KERN effektus hatására polarizálódnak a molekulák, elektromos és mágneses - tér veszi őket körül. Ha az abszorber körül az elektronfelhő megváltozik, megváltozik a szinkép is. A dielektromos állandó jó lehetőség arra, hogy az oldószer molekulák egyedi elektromos és mágneses térhatásának makroszkopikus modelljeként fogjuk fel és átlagos hatásként kezeljük. Az UV-abszorber feltételezhető kötéspolarizációja esetleg előre eldönthető az oldószer dielektromos állandójának ismeretében.

A nem poláros oldószerből a polárosba való átmenetkor az UV-abszorber molekula kötetlen elektronpárja erősen kötődik a kromofor csoporthoz. Igy az $n \rightarrow \pi^*$ átmenet egy magasabb energiát igényel, és a görbe a rövidebb hullámhossz felé tolódik el. A vizsgált polaritási fokozatokon belül a benztriazol származékok spektruma eltolódást nem mutatott.

Az abszorpció mértéke függ még a koncentrációtól és a készitmény felhasználáskor felvett rétegvastagságától. Ha egy spektráltartományban az abszorpciós spektrum kis koncentráció esetén nem nulla, ugyanabban a hullámhossztartományban nagyobb koncentráció esetén lényeges abszorpciót mutathat. Az UV-abszorber felhasznált koncentrációjának alsó határát a megkivánt fényvédelem mértéke, felső határát az esetleges saját szine határozza meg.

Az UV-abszorber koncentrációjának, és alkalmazáskor a készitmény várható rétegvastagságának beállitásakor figyelembe kell venni az erythema hatékonysági görbét, illetve az egyes kórképekre jellemző kóros sugártartományt. A teljes készitmény fényvédő-hatása ebben a tartományban minimális nem lehet. A vizsgált benztriazol származékok ebből a szempontból is alkalmasnak mutatkoznak UV-abszorberként történő felhasználásra, mert az effektiv erythema hatékonysági görbe maximuma 308-315 nm körül van /50/, és a vizsgált vegyületek ebben a tartományban még kis koncentráció esetén is lényeges abszorpcióval rendelkeznek.

Felhasználás során a <u>készitmény várható rétegvastagsága</u> nagy mértékben függ az emulzió összetételétől, a vizes és zsiros fázis arányától. A vizes fázis mennyiségének növelésével nő a bőrre való felvihetőség, vékonyabb film alakitható ki.

<u>A kenőcsalapanyagok és oldószerek szinképei</u> ultraibolya tartományban általában csekély abszorpciót mutatnak. Egyes komponensek ennek ellenére rövidhullámú ultraibolya tartományban lényeges mértékben abszorbeálják a sugárzást.

A vizsgált anyagok általában nagymolekulájú apoláros, vagy szemipoláros , esetleg telitetlen kötéseket, észteres, vagy éteres molekularészeket tartalmazó vegyületek.

Az olajok abszorpciója a molekulalánc telitetlen részének hosszától független. Az abszorpciós sáv a konjugált kettőskötésü rendszer erősségétől függ. A kettős kötések batochrom jellegének növekedésével az abszorpciós spektrum

egyre inkább a látható tartomány felé tolódik el. A kettős kötések számának növelésével a spektrum 25o-35o nm-ig tolható el és az abszorpciós maximum értéke is nő.

Ezzel magyarázható az, hogy a vizsgált olajok /lenolaj, napraforgóolaj, ricinusolaj/ rövidhullámú ultraibolya tartományban lényeges mértékben abszorbeálnak. Az olajok a többi vizsgált kenőcsalapanyaghoz képest azért mutatnak jobb fényelnyelést, mert telitett és telitetlen zsirsavak észterei, gliceridjei, és igy több kromofor és auxochrom csoportot tartalmaznak. Az egyes olajok abszorpciós szin - képeinek különbsége elméletileg nem indokolható, mert összetételük változó, kémiailag egységesen nem definiálható anyagok.

Az oleiloleát szerkezetileg hasonló az olajokhoz, mert olajsav és oleilalkohol észtere, igy tehát telitetlensége és észterkötése miatt az olajokhoz hasonló jellegü abszorpciós spektrumot ad.

A vizsgált anyagok közül a gyürüs szorbitán csoportot és több kettős kötést tartalmazó Tweenek és Span 2o abszorbeálnak leghatékonyabban ultraibolya tartományban.

A telitett szénláncu folyékony paraffin, polietilénglikol és a kis molekulákat tartalmazó aluminiumacetát - tartarát - oldat abszorpciója a várakozásnak megfelelően elhanyagolható.

A Miglyol 812 kémiai összetételét a gyártó cég nem adja meg, de ultraibolya szinképéből következtetni lehet arra, hogy telitetlen kettős kötéseket az oldószer valószinüleg nem tartalmaz.

2. Az UV-abszorber saját színét, a fényvédőkészitmény színét, tehát felhasználhatóságát szoros kapcsolatba tudjuk hozni az abszorber spektroszkópiai tulajdonságaival.

A 17. és 18. ábrák felhasználásával a hatóanyag egy bizonyos hullámhossznál levő specifikus extinkciós koefficiens értékéből következtethetünk arra, hogy kozmetikai szempontból felhasználható-e az anyag és ha igen, milyen feltételek mellett.

A felhasznált módszert fényvédő lakk készitményre dolgoztuk ki, viszont bizonyos korrekció figyelembevételével kenőcskészitményre is alkalmazható.

A készitmény szemmel-látható elszineződést akkor mutat, ha a felhasznált UV-abszorber fényáteresztése 4oo nm-nél kisebb, mint 7o %. Pl. ha a készitményben a hatóanyag koncentrációja 5 %, és a felhasználás során o,1 mm-es rétegvastagsággal számolunk, látható elszineződés akkor következik be, ha log. k értéke 4oo nm-nél nagyobb, mint - o,5. Ha a készitmény rétegvastagsága o,ol mm, akkor log. k-nak 4oo nm-nél = o,5-nél nagyobbnak kell lennie.

3. Az UV-abszorberek tanulmányozásánál az abszorpció és lumineszcencia mellett a reflexiót is figyelembe kell venni. A reflexió, vagy visszaverődés a fényvédelem másik mechanizmusát jelenti, mert ez alatt a sugárzás valamely felületen létrejövő olyan irányváltozását értjük, amelynek esetén a megváltozott irányu sugárzás - makroszkopikus értelemben - a felület ugyanazon oldalán marad, amelyről beesett, és frekvenciája nem változik meg.

A fény, illetve az elektromágneses sugárzás szabályos reflexiója a FRESNEL formulák segitségével viszonylag egyszerüen leirható. Ezzel szemben a fényvédő rétegről történő visszaverődéskor fellépő diffuz reflexió jellemzésére nagyszámú, lényegesen bonyolultabb mennyiséget kell figyelembe venni.

A reflexiós hatást a reflexiófokkal, azaz a reflektált és beeső sugárteljesitmény dimenzió nélküli hányadosával jellemezzük.

Poralaku szilárd anyagok esetén már többen tanulmányozták /KUBELKA-MUNK-, BODÓ-, JOHNSON-, ANTONOV- ROMANOVSZKIJ és MELAMED elméletei/ a LAMBERT-BEER-féle abszorpció és a diffuz reflexió szinképének összefüggését /59/.

KARVALY doktori értekezésében /59/ a fenti elméletek érvényességével foglalkozik. Saját kisérletei és a felsorolt elméletek kritikai tanulmányozása alapján arra a következtetésre jut, hogy a fenti két spektrum között szoros kapcsolat van és alkalmas lépték megválasztásával az abszorpciós és diffuz reflexiós spektrum fedésbe hozható.

A több komponensből álló, bőrfelületre felkent fényvédőkrém film esetén az összefüggés rendkivül összetett. A reflexió a készitmény mikroszkopikus szemcseméretе miatt kizárólag a geometriai optika törvényszerüségeivel nem is tárgyalható. Az összefüggések csupán hullámoptikai alapon értelmezhetők.

A készitmény reflexiója függ az UV-abszorber és kenőcsalapanyagok kémiai összetételétől, az emulzió kolloidikai strukturájától, a szemcsék méretétől, az egyes fázisok mennyiségi arányától, a szilárd diszperz rendszer

alakjától, felületi sajátosságaitól, a felhasznált komponensek törésmutatóinak egy bizonyos hullámhosszon mért különbségétől, a fény hullámhosszától, a beesési szögtől, a diffuz és irányitott sugárzás arányától, stb.

Gyakorlatilag csak a diffuz reflexiófokot lehet meghatározni, ami viszont semmiféle adatot nem tartalmaz a mintán belül és a minta felületén lejátszódó szórási folyamatokra vonatkozóan. A szóróképesség elméleti számitásának lehetőségei jelenleg csak diszkrét, geometriailag definiált /gömb, korong, pálcika, stb./ részecskék esetén adottak. Tömören elhelyezkedő, nagyszámú részecskére vonatkozó, a fény többszörös szóródását és kölcsönhatását figyelembevevő általános elméletet nem ismerünk.

A fényvédőkenőcsök reflexiójának tanulmányozásakor a fenti, nagyon összetett problémának csak egy-egy vonatkozását tudtuk megvizsgálni.

Először a szilárd diszperz rendszert képező UV-abszorberek diffuz reflexióját vizsgáltuk szemcseméret és kristályforma függvényében. Mindhárom benztriazol származékból száraz örléssel és szitálással többféle méretü frakciót állitottunk elő /64 μ alatt; 64-1oo μ ; 1oo-25o μ ; 25o-315 μ ; 315-63o μ ; és 63o μ felett/. Felvettük ezen minták diffuz reflexiós spektrumát. Az eredmények azt mutatják, hogy mindhárom UV-abszorber esetén a reflexió a vizsgált ultraibolya tartományban spektroszkópiailag elhanyagolható. A reflexiófok a látható tartomány irányában enyhe növekedést mutat, és ez a tendencia 4oo nm felett egyre erősödik.

Az ismert összefüggés értelmében a reflexiófok a szemcseméretteI - megfelelő mérettartományon belül - maximum görbe szerint változik. A legkisebb szemcseméretü minta az aggregáció miatt ismét minimális reflexióval rendelkezik.

A BT 1 vizsgálatakor a maximális nagyságú frakció mérete 25o μ volt. A reflexiófok szemcsemérettől függő változását csak BT 1 esetén tapasztaltuk. A nagyobb diszperzitásfokú, 64 μ alatti frakció reflexiója valamivel jelentősebb volt, mint a többi mintáé.

Az, hogy a BT 2 és BT 3 sem a fenti, sem annál nagyobb méretü frakciók esetén nem mutat reflexiófok változást, feltételezhetően a különböző kristályszerkezetre vezethető vissza. A BT 1 tüs, a BT 2 és BT 3 rombos kristályszerkezetü.

A kétféle fényvédő mechanizmus - az abszorpció és reflexió - arányát is megvizsgáltuk. Különböző koncentrációju UV-abszorber szuszpenzió és oldat fényáteresztését mértük ultraibolya tartományban. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az 1 mg %-os BT 1 oldat abszorpciós spektrumának görbe alatti területe - ami felfogható a fényvédelem átlagos mértékének a vizsgált tartományban - nagyobb, mint az 5o mg %-os szuszpenzió megfelelő görbe alatti területe. Becslés alapján kb. a 6o mg %-os szuszpenzió /64-1oo μ / fényáteresztése felel meg átlagosan az 1 mg %-os oldatnak a vizsgált ultraibolya tartományban. Tehát ha az UV-abszorber kristály oldatban van és abszorbeálja a fényt, hozzávetőlegesen 6o -szor hatékonyabb fényvédelem szempontjából, mintha szuszpenziót képez és reflektálja a fényt.

B/ Egyéb tulajdonságok

1. Az előző vizsgálatok bebizonyitották, hogy a felhasznált kenőcsalapanyagokban az alkalmazott UV-abszorber maximális oldékonysága alapvető követelmény.

Az oldékonyság fogalma fizikai-kémiai - azaz termodinamikai - és kolloid oldalról is definiálható. Ennek megfelelően beszélhetünk fizikai oldásról és kolloid oldatokról. Ez utóbbi esetén az oldott anyag mérete 1o Å-nél nagyobb.

Ezért tartottuk szükségesnek a kisérleti részben pontosan leirni az oldékonyság meghatározásának általunk alkalmazott módszerét, mert az többféle módon is kivitelezhető /pl. abszorpciós szinképek változásának mérésével/.

A benztriazol származékok oldékonysága vizben gyakorlatilag nulla, de a vizsgált kenőcsalapanyagokban, oldószerekben, illetve hivatalos kenőcskészitményekben is - figyelembevéve a fényvédő-kenőcsökben általában alkalmazott 1o-2o % UV-abszorber koncentrációt - alacsony.

Ha egy anyag vizben oldódik, a bőrbe való felszivódása is nagyobb. A vizben való oldékonyság mértéke a fenti szempont mellett még azért is nagyon fontos, mert a fényvédőkészitmények általában 4o-5o %-ban vizet tartalmaznak. Tehát a teljes kenőcskészitményben való oldódás mértékét a vizben való oldékonyság befolyásolja a legjobban. A toxikusság vizsgálatának eredményei azt igazolják, hogy a benztriazol származékok nem toxikusak, tehát esetleges

felszivódásuk a szervezetre veszélyt nem jelent.

Ezért célszerü megfi zsgálni, hogy a vizben való oldódást milyen módon lehet elősegiteni. Pld. hidrofil gyök /hidroxil, karboxil, amino/ bevitelével az oldandó anyagra. A vizsgált benztriazol származékok egyrészt adottak voltak, preparativ szerveskémiai munkára módunk nem volt, és nem is lehetne előre megállapitani, hogy a jobb oldékonyság céljából történő szubsztituciók az abszorpciós görbén milyen változást eredményeznek. Egy másik mód lenne hidrotrop anyag - mely hidrofob és hidrofil részt tartalmaz - hozzáadása az oldathoz. Ekkor micella - és komplex képződés következik be. Az igy kialakuló makroszkópos rendszer kolloid tulajdonságu. Bár a micella képződést többféle módon /pl. oldandó molekula hidrofób részének növelésével, az oldott amfifil vegyület koncentrációjának növelésével stb./ tudnánk befolyásolni, a fényvédelem szempontjából ez az ut egyértelmüen nem vezet pozitiv eredményre, mert az, hogy a képződő rendszer tiszta, átlátszó folyadék, vagy emulzió -, illetve szuszpenzió-szerü lesz-e, a kölcsönható anyagok kémiai tulajdonságától függ.

Fényvédelem szempontjából valószinüleg a szolubilizáció - adott közegben egyébként oldhatatlan vegyületek oldatba vitelének különleges módja /McBain, Hutchinson/ - a legkedvezőbb, mert ebben az esetben asszociációs kolloidok jönnek létre és a szubmikroszkópos méretü szerkezeti elemek amikroszkópos molekulákból álló halmazok.

A fentiekből következik, hogy a kenőcsökbe inkorporált szilárd anyagokkal - pl. UV-abszorberekkel - szigoru

értelemben vett spektroszkópiai szempontból foglalkozni rendkivül nehéz. A kenőcs önmagában makroszkópos, gélszerkezetü, amely kolloid és amikroszkópos tartományba is tartozhat. A rendszeren belül van der WALLS - és COULOMB-féle erők, valamint hidrogénhidkötések hatnak. Ebben a fizikai-kémiai szempontból összetett rendszerben jön létre a lamelláris vagy szférikus micella képződés.

Nagyon nehéz előre meghatározni azokat a faktorokat, amelyek a növekvő fizikai oldódás irányába hatnak, és nem a durva diszperz rendszer kialakulását, és ezáltal a kisebb fajlagos fényvédelmet nyujtó reflexiós hatást eredményezik.

Az I. jelzésü készitményünk komplex emulziós rendszer, mert Span és Tween tipusu emulgeátorokat egyidejüleg tartalmaz. A fenti két anyagot nemcsak mint komplex emulgeátort alkalmazzuk. Ebben az esetben lényegesen alacsonyabb koncentrációban használnánk fel azokat. A Span és Tween származékok emulgeáló hatásuk mellett mint a legalkalmasabb oldószerek nyernek készitményünkben alkalmazást.

2., 3., 4. Az oldott anyag felülete a szilárd állapothoz viszonyitva lényegesen megnő és igy reakcióképessége is hatványozottan emelkedik. Az UV-abszorberek fotokémiai, hő - és kémiai állandóságát tehát a készitmény előállitása és felhasználása során a várható igénybevételnek megfelelően a várható összetételben, az alkalmazott alapanyagokban lehet csak a valóságnak megfelelően vizsgálni. Csupán a szilárd UV-abszorber vizsgálata tehát nem ad megfelelő eredményt.

SZTE Gyógyszerészeti Könyvtár SZEGED 14.

5. A kenőcsök kémhatását elvileg kétféle módon mérhetjük. Elterjedt módszer, hogy a kenőcsbe nyomott indikátorpapir szine alapján értékelik a kémhatást.

Mi a másik eljárást alkalmaztuk, az MSZ 2o 571 alapján a krém vizes kivonatának, illetve szuszpenziójának pH-ját mértük. Ezzel a módszerrel a vizben oldódó kis molekulasulyu zsirsavak, kisérő szennyeződése, az elektrolitok és a vizben hidrolizáló emulgeátorként felhasznált szappanok pH-ját mérjük. Mivel a benztriazol származékok vizben nem oldódnak, a készitmény szuszpenziójának kémhatását sem befolyásolják.

A készitmény pH-jának értéke két szempontból is fontos. Egyrészt a bőr pH-ját /4,5-6,5/ lényegesen nem változtathatják meg, másrészt a felhasznált emulgeátorok csak aránylag szük pH tartományban hatnak. Készitményeink összetétele mindkét követelménynek megfelel. Az I. jelzésü kenőcs pH-ja 6,4; a II. jelzésü kenőcsé 5,6.

6. A toxicitás és irritáló hatás vizsgálatának eredményeit az V. táblázatban foglaltuk össze. Az értékek azt igazolják, hogy a vizsgált UV-abszorberek nem toxikusak, nem irritálnak, gyógyászati felhasználásra alkalmasak.

II. A készitmények müszeres vizsgálata

A fényvédőemulzió kialakitásánál az alapvető feltételek mellett - alapanyagok abszorpciója, egységes és állandó emulziós rendszer létrehozása, a megfelelő hidrofil és lipofil egyensuly kialakitása, stb. - a kenőcsalapanyagok

reflexiós tulajdonságait is figyelembe vettük.

Reflexiós vizsgálataink azt mutatták, hogy az UV-abszorberek és kenőcsalapanyagok reflexiója ultraibolya tartományban általában jelentéktelen. C_8upán a polioxeténes kenőcs és a fehér vazelin rendelkezik figyelemreméltó reflexióval a vizsgált tartományban. Az alapanyagok reflexiója a nagyobb hullámhosszak felé emelkedni kezd, de a látható tartományban sem ér el lényeges értéket. A hatóanyag nélküli és a teljes készitmény reflexiója is elhanyagolható. $T_e$hát a készitmények fényvédő-hatása elsődlegesen nem a reflexióra vezethető vissza.

A fényvédőszerekben régebben alkalmaztak direkt, jól reflektáló szilárd komponenseket is /pl. MgO/. A jelenlegi kereskedelmi készitmények általában már nem tartalmaznak direkt reflektáló anyagokat, mert a reflexió nem állitható be szelektiven, kisebb hatékonysággal rendelkezik fényvédelem szempontjából, mint az abszorpció, és alkalmazásuk a nagy "fedőképesség" miatt kozmetikai szempontból sem előnyös.

A fényvédőkészitmények laboratóriumi vizsgálatánál általánosan elfogadott módszer, hogy az emulzió metanolos oldatának, vagy szuszpenziójának abszorpcióját mérik. Ezzel a módszerrel megvizsgáltuk saját készitményeinket és a rendelkezésünkre álló bel és külföldi fényvédőszereket. Az összehasonlitáshoz felhasznált emulziók közül a Contralum mutatta a legszélesebb spektrumu fényvédelmet. A 19. ábra alapján az I. és II. jelzésü saját készitményeink ennél is jelentősebb abszorpciót mutattak.

Véleményünk szerint a fenti módszerrel nyert eredményből nem lehet következtetni a fényvédő-képességre, mert csak a metanolban oldódó komponensek abszorpcióját mérjük, és a reflexió hatását sem vesszük figyelembe. A mérés során fizikai értelemben nem az oldat abszorpcióját, hanem a szuszpenzió fényáteresztését mérjük. A módszer elvi hibájából adódik, hogy a görbe alapján a Contralum lényegesen kisebb hatásu készitménynek bizonyul, mint az az UV-abszorberek spektruma alapján várható lenne. A fenti módszer eredményét a biológiai próbák sem igazolják.

A fényvédőszerek müszeres vizsgálatai közül a filmréteg fényáteresztésének mérése adja a legmegbizhatóbb eredményt, mert ez a módszer együttesen vizsgálja az abszorpciós és reflexiós hatást.

A készitmények fényvédő-képességének mechanizmusát a 24. és 25. ábrán részletesen vizsgáljuk. Ha abból a feltételből indulunk ki, hogy a készitménynek a vizsgált teljes ultraibolya tartományban abszorbeálnia kella a sugárzást, az abszorpciós görbék alatti terület nagyságát a fényvédőképesség mértékének lehet tekinteni. A spektrumok értékelése azt igazolja, hogy a készitmény fényvédő-képessége döntően az UV-abszorber ultraibolya abszorpciójától függ. Az alkalmazott hatóanyagkombináció abszorpciós spektruma határozza meg az egész készitmény szuszpenziójának abszorpciós és a készitmény rétegének fényáteresztési görbéjét.

Mindkét készitmény esetén - I. és II. jelzésü saját készitmény - látható, hogy az alapanyag abszorpciója - ami a teljes fényvédőszer és az UV-abszorberek görbéi alatti területek különbségének felel meg - a nagyobb hul-

lámhosszúságu ultraibolya tartományban elhanyagolható. A réteg és a metanolos szuszpenzió fényáteresztési görbéinek jellege megegyezik. A minimum és maximum helyek mindkét esetben változatlanok.

Az abszorpciós és reflexiós hatás összegeződése nagyon előnyösen nyilvánul meg abban, hogy amig az UV-abszorberek és alapanyagok abszorpciója a látható tartomány alsó határán csökken, vagy gyakorlatilag elhanyagolható, reflexiója ebben a tartományban növekvő tendenciát mutat.

Az UV-abszorber nélküli és a teljes I. jelzésü készitmény fényáteresztésének vizsgálati eredményét különböző rétegvastagság esetén a 26. ábrán tüntetjük fel. Bár a két görbesort a különböző rétegvastagságok miatt nem lehet közvetlenül kvantitative összehasonlitani, a vizsgálatok eredményei is azt támasztják alá, hogy a fényvédelem döntő részben az UV-abszorbernek tulajdonitható.

A 27. ábrán fényáteresztés szempontjából összehasonlitottuk az I., II. jelzésü készitményt a Contralummal. A készitmények fényáteresztési görbéinek különbözősége az alkalmazott hatóanyagok abszorpciós spektrumainak eltérésére vezethető vissza.

A készitmények müszeres fizikai vizsgálatai alapján a következő hatékonysági sorrendet találtuk: I. jelzésü saját készitmény, II. jelzésü saját készitmény, Contralum.

III. A készitmények biológiai hatékonyságának vizsgálata

Az eredményes müszeres vizsgálatok után a vegyületeket és az uj készitményeket sokoldalú biológiai kipróbálás-

nak vetettük alá.

A különböző koncentrációjú abszorber oldatokkal végzett biológiai vizsgálatok eredményei szoros összefüggést mutattak a vegyületek ultraibolya abszorpciós spektrumával. A benztriazol származékok a biológiai vizsgálatok során is hatékonyabbaknak bizonyultak a benzofenon származékoknál, és a biológiai fényvédő-hatás az UV-abszorber koncentrációjának megfelelően változott.

Kisérleti kenőcskészitményeinkben a laboratóriumi kisérletekkel meghatározott legcélszerübb UV-abszorber kombinációt optimális koncentrációban alkalmaztuk. A kenőcs összetételt a fényvédőkészitmények speciális előirásainak megfelelően állitottuk össze. Kisérleteink során a legnagyobb védőfaktort, azaz a legjelentősebb fényvédő-hatást a vizsgált fényvédők közül az I. jelzésü saját készitményre kaptuk.

Valamely fényvédőkészitmény hatékonyságát az UV-abszorber kémiai szerkezete mellett a fényvédőszer kiszerelési formája is döntően befolyásolja. A kenőcs formáju kiszerélés hátránya az, hogy veritékezéssel, illetve a legkisebb mechanikai erővel eltávolitható a bőrfelületről. Az optimális fényvédőkészitmény a bőrre teljesen ártalmatlan, áttetsző, kozmetikai problémát nem okoz, a polimer az abszorbert oldja, a lakk-film vizben nem oldódik, de langyos, szappanos vizzel eltávolitható, a bőrlégzést lényegesen nem gátolja, alkalmazása egyszerü és esztetikus. A fenti kivánalmak figyelembevételével készitettük el a III. jelzésü lakkot.

A fényvédőkészitmények hatékonyságát végső soron a tényleges igénybevételnek megfelelően csak emberen, napfénnyel lehet vizsgálni. Napfényen, nyári délidőben vizsgáltuk a három saját készitményt, a Contralumot és a Ch o4o 569 jelzésü kisérleti készitményt. A hatékonyság összesitése során legjobbnak az I. jelzésü két benztriazol származékot tartalmazó saját készitményünk bizonyult, és a lakkkészitményt találtuk a leggyengébb hatásunak. A kisérletekből ilyen eredményre számitottunk, hiszen a felvihető lakkfilm vastagsága lényegesen kisebb, mint a kenőcskészitményeké. Ennek ellenére a klinikai kipróbálás azt mutatta, hogy bár fajlagos fényvédő-hatása kisebb, gyakorlati szempontból hatékonysága összemérhető a kenőcskészitményekével, mert bőrre való felvitel után állandó és egyenletes réteget képez, és a fényvédő-hatása kiterjed a teljes ultraibolya spektrumra.

A készitmény klinikai kipróbálás során gyulladásgátló komponenst - hydroadresont - is tartalmazott.

A fenti készitményeket klinikánkon fényérzékeny, illetve fénybeteg egyének profilaktikus kezelésére 1969. tavasza óta alkalmazzuk. Eddig 145 betegnek 446 alkalommal adtuk ki az I., II., vagy III. jelzésü fényvédőszert. A készitmény eredményes klinikai alkalmazása igazolta a laboratóriumi, toxicitási és biológiai vizsgálatokat.

Ö S S Z E F O G L A L Á S

Kisérleteink eredményei alapján megállapitjuk, hogy:

1. A 2-hidroxifenil-benztriazol származékok spektroszkópiai tulajdonságai fényvédőképesség szempontjából jobbak, mint a jelenleg alkalmazott UV-abszorbereké.

2. A fenti vegyületeket tartalmazó saját fényvédőszereink laboratóriumi vizsgálata során hatékonyabbaknak bizonyultak a jelenleg alkalmazott készitményeknél.

3. A 3 éves klinikai kipróbálás /145 beteg 446 alkalommal használta a készitményeket/ igazolta a müszeres vizsgálatokat.

xxx

4. Célszerünek tartottuk az UV-abszorberrel és fényvédőkészitménnyel végzett lumineszcencia és reflexiós vizsgálatokat, melyeket ezen a kutatási területen elsőnek mi végeztünk.

5. Fényvédőkészitményeink optimális hatását az abszorpciót és reflexiót befolyásoló speciális tényezők figyelembevételével tudtuk elérni.

6. Az UV-abszorberek oldékonysága döntően befolyásolja a fényvédőképességet. A szakirodalomban ezt a tényt nem hangsulyozzák ki kellőképpen.

xxx

7. Összefüggést találtunk a benztriazol származékok abszorpciós spektruma és szerkezete között. /Függelék/

8. Az abszorbeált energia átalakításának módját modell kisérlettel tudtuk tanulmányozni. /Függelék/

xxx

F Ü G G E L É K

A benztriazol származékok spektroszkópiai tulajdonságainak elméleti vonatkozásai

1. Megvizsgáltuk, hogy az ultraibolya abszorpciós szinkép - különös tekintettel az ideális UV-abszorber spektrumára - milyen kapcsolatba hozható a molekula szerkezettel.

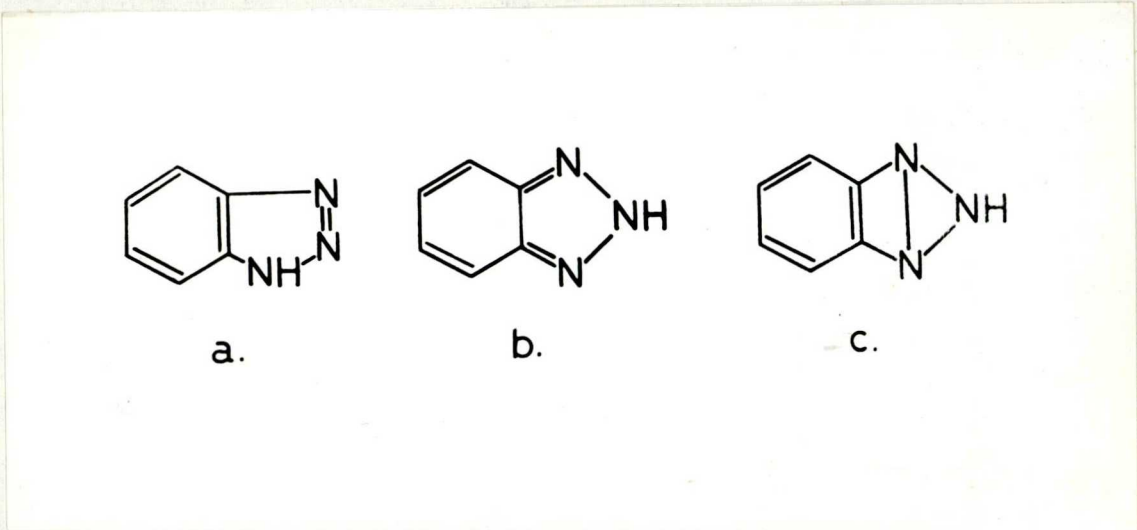
Az abszorber szerkezete és spektruma között felismerhető bizonyos összefüggés. Általánosan megállapitható, hogy ultraibolya tartományban csak azok a vegyületek abszorbeálnak, amelyek kettős, vagy hármas kötésű kromofor csoportokat tartalmaznak. Az abszorpciós képesség és a molekula szerkezet közötti összefüggés kvantitativ módon, egyszerü modellel csak abban az esetben tárgyalható, ha a vegyület csak egy kettős kötést tartalmaz. Ez az aránylag egyszerü módszer már aromás gyürü esetén sem alkalmazható.

A szinkép és az abszorber molekula szerkezete közötti összefüggést bonyolultabb molekulák esetén kétféle módszerrel lehet vizsgálni.

Az első módszer alkalmas kvantummodell megválasztásával vizsgálja a kérdéses rendszert. Ennek a rendszernek tartalmaznia kell az induktiv[+] és mezomer[++] effektusokat.

+ Induktiv statikus effektus: a σ elektronok eltolódása elektronegativitás következtében. Induktiv dinamikus effektus: ha külső tényező ezt a polarizációt tovább fokozza.

A másik módszer több származékot vizsgál, és ezek bizonyos tulajdonságai, valamint abszorpciós szinképük között állapit meg összefüggést. A szinképet, az abszorpciós maximumok intenzitását és helyzetét kapcsolatba lehet hozni a reaktivitással, vagy a mágneses rezonancia eltolódással. Grafikusan ábrázolni lehet pl. a különböző módon szubsztituált vegyületcsoport reakciókonstansát elnyelési maximumának függvényében. A fenti tényezők között van kapcsolat, de az összefüggés nem lineáris. Ennek ellenére ezzel a módszerrel a kérdéses abszorpciós maximum meglehetősen pontosan behatárolható. Ez utóbbi módszert alkalmazzuk mi is a benztriazol származékok vizsgálatánál.



28. ábra

A benztriazol alapváz elvileg lehetséges mezomer formái

++ Mezomer effektus: a konjugációban levő π kötések, vagy nem kötő elektronpárok kölcsönhatása révén létrejövő elektron eltolódás.

Mindhárom alapváz meglehetősen feszült rendszer, a 6-os és 5-ös gyürük kondenzált kapcsolódásakor akár aromás /a/, akár kinoidális /b/, szerkezet jön létre. Talán a 3 gyürü kondenzált kapcsolódása /c/ a leglabilisabb rendszer.

A szubsztituálatlan benztriazol a rövidhullámú ultraibolya tartományban /2oo-3oo nm/ abszorbeál, mert a kettőskötésben és az aromás gyürüben levő kötött π elektronok gerjesztődnek, ami $\pi \rightarrow \pi^*$ átmenetnek felel meg. A benztriazolban az $n \rightarrow \pi^*$ kötések intenzitása általában csekély, a minimális átmeneti valószinüség következtében. Egy, vagy több auxochrom csoport /hidroxi, alkoxi, amino/ bevitelével az $n \rightarrow \pi^*$ intenzitása egy - fényvédőképesség szempontjából - használható abszorpciós képességgé nő, és egyre inkább a látható tartományba tolódik el.

Ez az oka pl. annak, hogy bár a benztriazol csak rövidhullámú ultraibolya tartományban abszorbeál, a megfelelően szubsztituált 2-hidroxifenil-benztriazol származékok abszorpciója már egész széles ultraibolya tartományra terjed ki.

Ha a benztriazol alapvázra 2-es helyzetbe hidroxifenil csoportot épitünk, az előző három, elvileg lehetséges mezomer módosulat közül az /a/ szerkezet nem jöhet számitásba, mert a 2-es helyzetü N nem tartalmaz szubsztitucióra alkalmas H atomot. A /b/ és /c/ mezomer határszerkezet is labilis, feszült strukturát jelent, de talán a /b/ kinoidális forma a legvalószinübb.

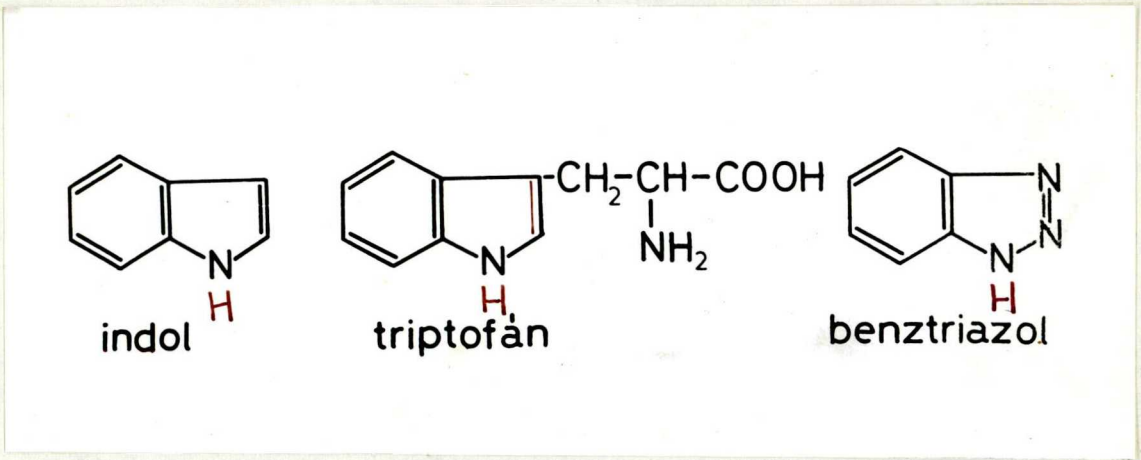
A 2-hidroxifenil-benztriazol származékok ultraibolya szinképe már megközeliti a terápiás fényvédőké-

szitmények UV-abszorbereinek spektrumával szemben támasztott követelményeket.

Mindhárom benztriazol származék 25 mg %-os koncentrációban 1 mm-es rétegvastagság esetén széles ultraibolya tartományban igen jelentős fényabszorpciót mutat. A spektrum a látható tartomány alsó határához közel meredeken csökken, és a látható fényt nem abszorbeálja.

A vizsgált UV-abszorberek két abszorpciós maximummal rendelkeznek. A rövidebb hullámhosszú abszorpciós maximum kb. 3oo nm-nél, a hosszabb hullámhosszú pedig 34o nm körül van.

A szinkép jellege, a két maximum helye és intenzitása bizonyos összefüggésbe hozható a molekulaszerkezettel.



29. ábra

Az indol, triptofán és benztriazol képlete

A 3oo nm körüli maximum valószinüleg a benztriazol alapváznak felel meg. Célszerünek tartottuk összehasonlitani az indol /benzpirrol/, a triptofán /benzpirrol származék/ és a benztriazol abszorpciós spektrumát.

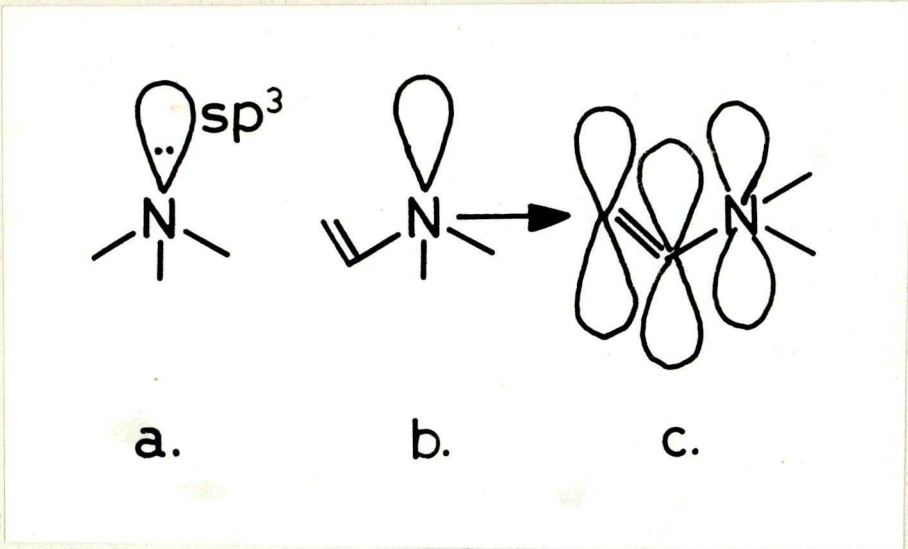
A vizsgált három vegyület kémiai szerkezetben különböző, de elektron-szerkezetben hasonló egymáshoz. Ezért az ultraibolya abszorpciós szinképben is nagy hasonlóságot mutatnak. Mindhárom vegyület hasonló intenzitásu abszorpciós maximumnal rendelkezik 29o-3oo nm körül. A vegyületek abszorpciója 32o nm felett gyakorlatilag elhanyagolható.

Tehát feltételezhető, hogy a 2-hidroxifenil-benztriazol származékok szinképében a rövid hullámhossznál található abszorpciós maximum az alapváznak felel meg. BT 1 esetén ez az alapváz megegyezik a benztriazol molekulával, és igy, mint az előző feltételek alapján várható is, az abszorpciós maximum 29o-3oo nm körül van. A BT 2 és BT 3 5-ös helyzetben klórt tartalmaz. A spektrumban ez feltehetően abban nyilvánul meg, hogy a rövid hullámhosszhoz tartozó abszorpciós maximum BT 2 és BT 3 esetén egységesen lo nm-rel eltolódik a nagyobb hullámhosszak irányába. A vizsgált maximumokhoz tartozó abszorpció intenzitása BT 2 és BT 3-nál hasonló mértékü, és valamivel kisebb, mint BT 1 esetén.

A N atom három vegyértékkel és két kötetlen elektronnal rendelkezik /3o. ábra /a//. Ez piramicos térbeli elhelyezkedésnek és sp^3 állapotnak felel meg. Ha az N atom kettős kötéssel konjugációba kerül /b/, megszünik az előző sp^3 elrendeződés, és 8-as alaku elektronpályák alakulnak ki az N körül, a kettős kötést tartalmazó rendszer és a N három vegyértéke pedig egy sikba kerül /c/.

A 2-hidroxifenil-benztriazol származékok mindegyik gyürüje planárisan, egy sikban helyezkedik el, mert a triazol gyürü valamennyi N-je konjugált kettős kötésekkel

van kapcsolatban. Így egy szilárd, energetikailag stabil planáris elrendeződés jön létre, amelyben a N és a kettőskötések kötetlen elektronjainak π-as alakú pályái maximálisan fedik egymást. Tehát a 2-hidroxifenil-benztriazol származékok egyes gyűrűi között rotáció nem lehetséges.



30. ábra

A N atomot tartalmazó molekulák térszerkezete

Feltételezhető, hogy az abszorpciós spektrum nagyobb hullámhosszakhoz tartozó maximuma a hidroxillal szubsztituált fenilcsoporthoz, illetve ennek szubsztituenseihez rendelhető. Erre a fenilcsoportra két ellentétes hatású sztérikus erő hat.

A nagyobb hatás, az előzőekben megbeszélt planáris elrendeződést eredményező erő a N atomhoz rendelhető. A másik, ennél kisebb hatás a fenilcsoport különböző térigényű szubsztituenseivel kapcsolatos. A második maximum valószínűleg a BT 1 molekulában a metil, a BT 2-ben a metil és a terc. butil, a BT 3-ban pedig a 2 db terc.butil

csoport sztérikus hatásával hozható összefüggésbe.

A BT 1 abszorpciós maximuma 34o nm-nél van. A szubsztituálatlan molekulához viszonyitva tehát a fenilgyürüben csupán a metil csoportot tartalmazó BT 1 mutatja a legkisebb sztérikus eltolódást. A BT 2 és BT 3 vegyületek térbeli helyzetét a nagy térigényü szubsztituensek igyekeznek befolyásolni. Ez a sztérikus hatás a két terc. butil csoportot tartalmazó BT 3-nál a legnagyobb. A nagy térigényü csoportok hatása a szinkép hosszabb hullámhosszú maximumában a BT 1-hez viszonyitva 1o-12 nm-es eltolódást mutat a nagyobb hullámhosszak irányában. Ez a hosszabb hullámhossznak megfelelő maximum mindhárom vizsgált benztriazol származéknál nagyobb, mint az első. A maximum intenzitása a BT 1-nél a legnagyobb. BT 2 és BT 3 esetén valamivel kisebb, kb. egyenlő intenzitásu csúcs jelenik meg.

2. A 2-hidroxifenil-benztriazol származékok kvantummechanikai szempontból rendkivül bonyolult rendszerek. A molekula energetikai vizsgálatánál célszerü a benztriazol alapvázat és a hidroxifenil csoportot külön tárgyalni. Elméleti megfontolásainkban először csak a 2-hidroxifenil-benztriazolt - további szubsztituensek nélkül - vizsgáljuk.

A benztriazol alapváz kettős kötéseket és kötetlen elektronokat tartalmaz. Ez a molekularész több mezomer formát vehet fel, amelyek energetikailag nagyon közel állnak egymáshoz és az egyik mezomer forma minden külső behatás nélkül átalakulhat a másik mezomer formává.

Többféle mezomer rendszer tételezhető fel, pl. a benztriazol rész kinoidális szerkezetü lehet, a két gyürün belül konjugált kettős kötésü rendszer jöhet létre, a kötetlen elektronpár áttevődhet a N-ről a benzolgyürü 5, 6, 7, illetve 8-as C atomjára, stb. Létrejöhetnek egyszeresen töltött tipusok, amikor az egyik N pozitiv töltésüvé válik. Alapvetően két tipus alakulhat ki: kinoidális, vagy aromás.

A fenilgyürüben hasonló mezomer effektus jöhet létre, és aromás, kinoidális, vagy szemikinoidális rendszer alakulhat ki.

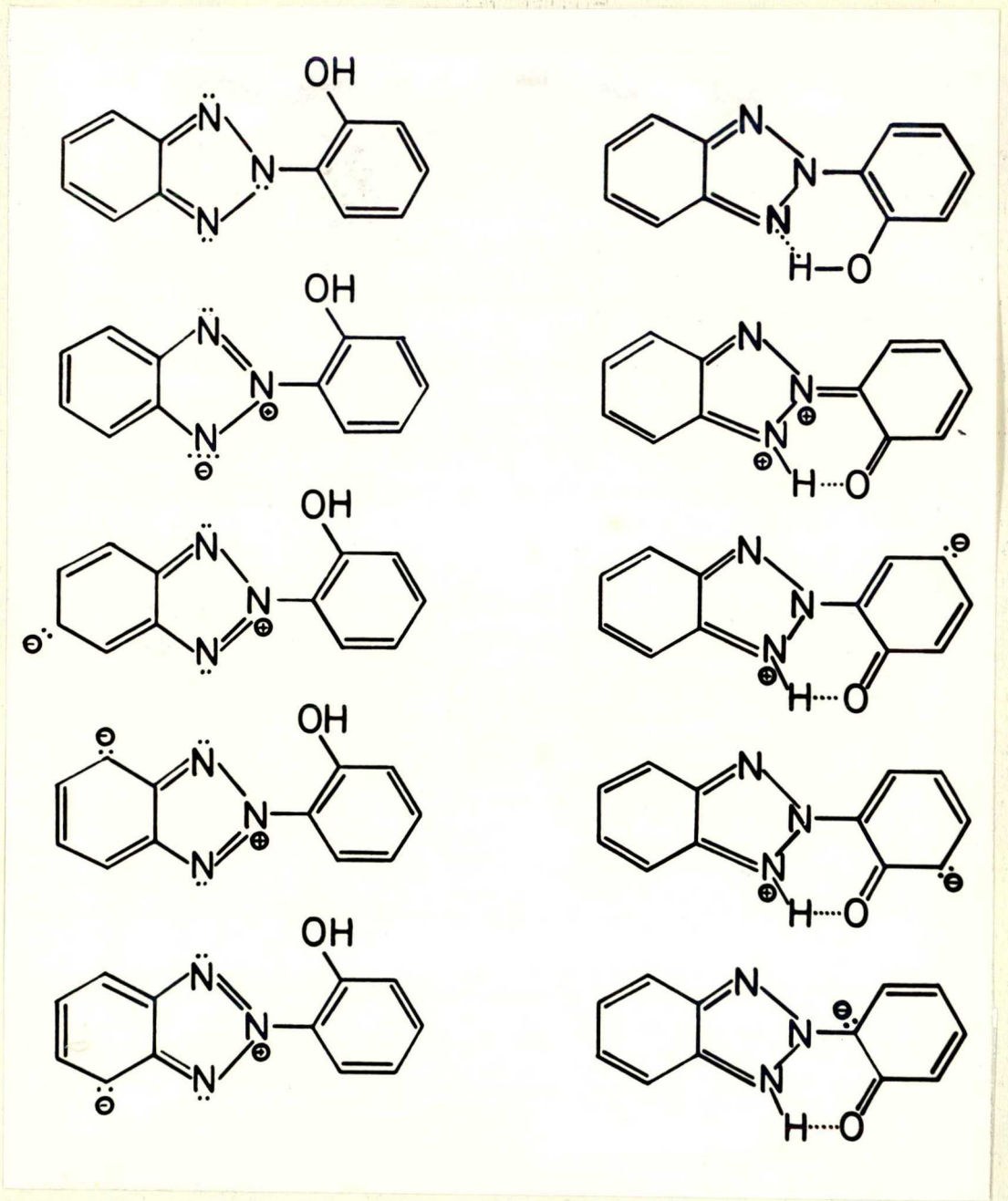
A következő 31. ábrán néhány valószinü mezomer strukturát tünetünk fel.

A molekula alapállapotban egy statisztikus állapottal, valószinüségi függvénnyel irható le, amelyben az összes létező mezomer struktura energetikájának megfelelő valószinüséggel vesz részt.

A molekula mezomer eltolódásainak vizsgálatakor láthatjuk, hogy a fenilgyürü hidroxil csoportja kötést létesithet a triazolgyürü 3-as helyzetü N-jével, és igy hidrogénhidkötéssel egy ujabb hat tagú gyürü alakulhat ki.

Az alapállapotban kialakult hidrogénhidkötést tartalmazó hat tagú gyürüt más analóg molekulák esetén a szerzők /33, 39/ kelat gyürünek nevezik. Véleményünk szerint ez az elnevezés kissé általános és nem veszi figyelembe az árnyaltabb energetikai folyamatokat. Tágabb értelemben az 1.3 hidroxi-oxo rendszert szokták kelatnak nevezni.

Ez a rendszer azért nem kelat, mert az alap állapoton belül nincs két struktura. Ha az egyes mezomer strukturák élettartama eléri a 10^{-5} - 10^{-6} sec.-ot, akkor már



31. ábra

A 2-hidroxifenil-benztriazol néhány valószinü mezomer strukturája

két vegyület elegyéről lehet beszélni, ami két spektrummal rendelkezik, esetleg szét lehet desztillálni két frakcióra.

A vizsgált vegyületeknél azonban alapállapotban 2o-3o mezomer forma létezhet, és a benztriazol rész, illetve a

fenolos rész egyaránt felvehet kinoidálishoz és benzoidálishoz hasonló szerkezetet. Az alapállapot e két említett rendszere csak hasonló a kinoidálishoz és benzoidálishoz, de azok kémiai tulajdonságaival nem rendelkezik.

Ha a molekula alapállapotban csak benzolgyürüt tartalmazna és nem fenolcsoportot, akkor ez a molekularész benzoidálishoz hasonló állapotot nem vehetne fel. Az alapállapotok mezomer rendszereinek kialakulásához egy protonakceptor, a N, és egy proton donor, a 2'helyzetü hidroxilcsoport elengedhetetlenül szükséges.

A 2-hidroxifenil-benztriazol molekula elektronszerkezete gerjesztés után magasabb energiaszintü állapotba kerül. A hasonló elektronszerkezetü vegyületek abszorpciójának mechanizmusát a szerzők /62, 88/ ugy értékelik, hogy az alapállapotnak megfelelő kelat gyürü energiakvantum felvétele után magasabb energiáju gerjesztett állapotba kerül, és felnyilik. Emissziókor az abszorbeált energiához viszonyitva kisebb hőenergia leadásával párhuzamosan visszaalakul a kiindulási kelat struktura.

Véleményünk szerint a fenti mechanizmus nagyon leegyszerüsiti a lejátszódó energetikai folyamatokat. A molekula gerjesztése azt jelenti, hogy az előbb ismertetett statisztikus állapotban levő molekula ugy alakul át, hogy a kinoidális forma benzoidálissá, a benzoidális pedig kinoidálissá alakul. A gerjesztett állapotot a klasszikus képletirás szabályainak megfelelően nem lehet leirni, mert egyelektronos kötés , az antikötőpályán levő elektron által létrehozott un. "lazitó elektronkötés", stb. is létrejöhet.

A tautomer* átalakulás során ismét a mezomer rendszerek sora alakul ki. A gerjesztett részecske az abszorbeált energiát később emittálja.

+ Tautomeria: Mezomer + elektromer polarizálhatóság együttesen. Izomeria olyan fajtája, mely protonvándorlással kapcsolatos és a protonvándorlást mezomeria is kiséri.

I R O D A L O M

1. AICHINGER, F.: Z.Haut.-u. Geschl.-Kr. 9, 317 /1966/.
2. BADEN, H.P. and C. PEARLMAN: J. invest. Derm.43, 71 /1964/.
3. BAILEY, A. N. and N. KRAEMER: J. Phys. Chem. 4o, 1149 /1936/.
4. BEAR, R. L.: Hautarzt 19, 82 /1968/.
5. BOGNÁR, R., SIMON M., SZODORAY L., RÁKOSI M., HORKAY I., BÁLINT J., KOVÁCS I.: Eljárás fényvédőkenőcs előállítására. Szolgálati találmány. BIOGAL Gyógyszergyár Debrecen /197o/.
6. BÖMCHES, H., J. CAPLOVIC, E. HOLLÄNDER, M. KARVAS: Tagung über Plasthilfsstoffe Bratislava 1967. X. 18-19.
7. BREIT, R.: Medizinische Klinik 63, 14o5 /1968/.
8. BUDÓ Á.: Magyar Fizikai Folyóirat 9, 269 /1961/.
9. BURCKHARDT, W.: Hautarzt 16/2, 49 /1965/.
1o. BURCKHARDT, W. und. P. DUCHINI: Dermatologica 133/1, 63 /1966/.
11. BURCKHARDT, W.: F. HAMLER und M. SCHWARZ-SPECK: Dermatologica 137, 2o8 /1968/.
12. BURCKHARDT, W., M. SCHWARZ und K. SCHWARZ: Derm. Wschr. 154, 4o9 /1968/.
13. CHAUDET, J. H., G. C. NEWLAND, H. W. PATTON and J. W. TAMBLYN: SPE Transactions 1, 26 /1961/.
14. CHAUDET, J. H., and J. W. TAMBLYN: SPE Transactions 1, 57 /1961/.

15. CLAESSON, S., L. JUHLIN and G. WETTERMARK: Acta derm.-venerol. 38, 123 /1958/.

16. CLAESSON, S., L. JUHLIN and G. WETTERMARK: Acta derm.-venerol. 39, 3 /1959/.

17. COLEMAN, R. A. and J. A. WELCKSEL: Modern Plastics 36, 117 /1959/.

18. CRIPPS, J. and T. ENTA: Brit. J. Derm. 82/3, 23o /197o/.

19. CRIPPS, J.: Brit. J. Derm. 82/6, 584 /197o/.

2o. DANIELS, F.: The Biologic Effects of Ultraviolet Radiation. Proceedings of the First International Conference /ed: F. URBACH/ Pergamon Press /1969/ Philadelphia, Pennsylvania. p: 151.

21. DISTLER, H.: Fette. Seifen. Anstrichmittel 71, 46 /1969/.

22. DURISINOVA, L., Z. MANASEK, D., BELLUS: Plaste und Kautschuk 14/6, 387 /1967/.

23. EBERHARTINGER, Chr.: Z. Haut- u. Geschl.- Kr. 34, 1o9 /1963/.

24. EPSTEIN, S.: J. invest. Derm. 41/6, 369 /1963/.

25. EPSTEIN, S., K. FUKUYAMA and H. EPSTEIN: Arch. Derm. 1oo/1, 84 /1969/.

26. EVERETT, M. A., J. H. ANGLIN and A. T. BEVER: Arch. Derm. 84, 717 /1961/.

27. EVERETT, M. A., R. L. OLSEN and R. M. SAYLER: Arch. Derm. 92, 713 /1965/.

28. FIKER, C.: Parfümerie u. Kosmetik 5o/6, 223 /1969/.

29. FUSARO, R. M.: Arch. Derm. 93/1, 1o6 /1966/.

3o. GARNER, B. L., and P. J. PAPILLO: I & EC Product Research and Development 1, 249 /1962/.

31. GOLDMAN, G. C. and E. EPSTEIN: Arch. Derm. 1oo, 447 /1969/.

32. GORDON, W. and Ch. B. EDIN: Brit. J. Derm. 76/6, 265 /1964/.

33. GORDON, D. A. and E. C. ROTHSTEIN: Modern Plastics 43, 434 /1966/.

34. HADORN, H. und K. ZÜRCHER: Deutsche Lebensmittel-Rundschau 63/4, 99 /1967/.

35. HANSEN, K. G.: The Biologic Effect of Ultraviolet Radiation. Proceedings of the First International Conference /ed: F. URBACH/ Pergamon Press /1969/ Philadelphia, Pennsylvania. p: 159.

36. HARBER, L. C., R. M. HOLLOWAY, V. R. WHEATLEY and R. L. BEAR: J. invest. Derm. 41, 439 /1963/.

37. HARDWICKE, J. E.: Chemicals and Addhesives 22, 438 /1964/.

38. HEITE, H. J. und G. WEBER: Arch. klin. exp. Derm. 2o4, 327 /1957/.

39. HIRT, R. C., N. Z. SEARLE and R. G. SCHMITT: SPE Transactions 1, 21 /1961/.

4o. HORKAY, I.: Kosmet. Dermat. 33, 7 /197o/.

41. IPPEN, H. und. H. MEHRAN: Med. Kosmet. 6/4, 1o2 /1957/.

42. IPPEN, H.: Fette und Seifen 61, 48 /1959/.

43. IPPEN, H.: Z. Haut.-u. Geschl. -Kr. 29/1, 1 /196o/.

44. IPPEN, H.: Fette und Seifen 7o, 669 /1968/.

45. IPPEN, H.: Parfümerie u. Kosmetik 49, 296 /1968/.

46. IPPEN, H.: Arch. klin. exp. Derm. 234/2, 2o4 /1969/.

47. IPPEN, H.: Arch. klin. exp. Derm. 235/1, 25 /1969/.

48. IPPEN, H.: Arch. klin. exp. Derm. 236/2, 207 /1970/.

49. IPPEN, H.: Arch. klin. exp. Derm. 237/1, 499 /1970/.

50. IPPEN, H.: The Biologic Effects of Ultraviolet Radiation. Proceedings of the First International Conference /ed: F. URBACH/ Pergamon Press/1969/ Philadelphia, Pennsylvania. p: 681.

51. IVE, H. J. LLOYD and I. A. MAGNUS: Brit. J. Derm. 77, 229 /1965/.

52. JERSOW, I. A., Sz. K. KUZINA, M. B. NEJMAN: Uszpehi Himii 38/2, 289 /1969/.

53. JUNG, E. und H. GRIMM: Derm. Wschr. 132, 1261 /1955/.

54. JUNG, E.: Strahlentherapie 133, 465 /1967/.

55. JUNG, E. und T. HARDMEIER: Dermatologica 135/3, 243 /1967/.

56. JUNG, E. U. DÜMMLER und H. IMMICH: Arch. klin. exp. Derm. 232, 403 /1968/.

57. JUNG, E.: Arch. klin. exp. Derm. 237/1, 501 /1970/.

58. KANOF, N.B.: Arch. Derm, 74/1, 46 /1956/.

59. KARVALY, B.: Vizsgálatok a poralaku üvegek LAMBERT-BEER féle abszorpciós és diffuz reflexiós spektruma közötti kapcsolatokra vonatkozólag. Doktori értekezés Szeged 1967.

60. KATZ, S. J.: Arch. Derm. 101/4, 466 /1970/.

61. KESTEN, B. M.: The Journal of the American Medican Assoc. 161/2, 1365 /1956/.

62. KESTEN, B. M. and M. SLATKIN: Arch. Derm, 67, 284 /1953/.

63. KING, A.: Plastics & Polymers 12, 195 /1968/.

64. KIRK, C., H. OTHMER: Encyclopedia of Chemical Technology Second Supplement /1960/ 883

65. KNOX, J. M., J. GUIN, and E. G. COCKERELL: J. invest. Derm. 29, 435 /1957/.

66. KRAUS, A.: Farbe und Lack 72, 1194 /1966/.

67. KÜNZLI, R.: Inaug. Diss. Zürich /195o/.

68. LANGHOFF, H. und G. SCHNEIDER: Arch. Derm. 2o8, 181 /1959/.

69. LEHMANN, G.: SPE Transactions 5, 36 /1966/.

7o. LESTER, R. S. and T.K. BURNHAM: Arch. Derm. 96, 1 /1967/.

71. LLOYD, J. and B. E. JOHNSON: Brit. J. Derm. 77/5, 244 /1965/.

72. LOEWENTHAL, L.: Brit. J. Derm. 75/6, 254 /1963/.

73. LORENTZEN, F. V.: Acta derm.- venerol. 35, 58 /1955/.

74. McEACHERM, W. N. and O. F. JILLSON: Arch. Derm. 89/1, 147 /1964/.

75. METZNER, H.: Arch. klin. exp. Derm. 237/1, 5o7 /197o/.

76. MIESCHNER, von G.: Dermatologica 115, 345 /1957/.

77. MUSCHAL, B.: Inaug. Diss. Tübingen 197o.

78. MÜNCH, W. und B. STECK: Arch. klin. exp. Derm. 237/1, 52o /197o/.

79. Napfényvédőkrém szabvány MSZ 3255.

8o. OCSKAY, Gy.: Tagung über Plasthilfsstoffe Bratislava, 1967. X. 18-19.

81. OSMUNDSEN, P. E. and H. BRODTHAGIN : Brit. J. Derm. 77/5, 249 /1965/.

82. PASCHER, G.: Arch. klin.exp. Derm. 218, 111 /1964/.

83. PATHAK, M. A., T. B. FITZPATRICK, and E. FRENK: New. Eng. J. Med. 28o, 1459 /1969/.

84. PENN, W. S.: Rubber and Plastics Weekly; 142, 1o /1962/.

85. PENN, W. S.: Rubber and Plastics Weekly 142, 4o /1962/.

86. PENN, W. S.: Rubber and Plastics Weekly 142, 76 /1962/.

87. PIPER, H. G.: Derm. Wschr. 147, 4o1 /1963/.

88. POPCHRISTOV, P. und N. BEROVA: Kosmet. Dermat. 33, 4 /197o/.

89. RAMSAY, C. A., R. J. SCRIMENTI and D. J. CRIPPS: Arch. Derm. 1o1/5, 52o /197o/.

9o. ROTHMAN, S., W. SCHULTZE: Strahlentherapie 28, 11o /1928/.

91. ROTHSTEIN, E. :.: Journal of Paint Technology 39, 621 /1967/.

92. ROTHSTEIN, E. C.: Paint and Varnish Production. GEIGY 1968. February

93. ROTTIER, P. B.: Strahlentherapie 119/4, 591 /1962/.

94. ROTTIER, P. B.: Arch. klin. exp. Derm. 239/2, 48 /197o/.

95. RUNGE, W. and R. M. FUSARO: J. invest. Derm. 39/5, 431 /1962/.

96. SAMS, W. M., I. H. EPSTEIN and P.K. WINKELMAN: Arch. Derm. 99, 39o /1969/.

97. SATTELMEYER, R. und K. H. REICHERT: Deutsche Farben-Zeitschrift 22/2, 58 /1968/.

98. SAYRE, R. M., E. R. STRAKA, J. H. ANGLIN, and M. A. EVERETT: J. invest. Derm. 45/3, 19o /1965/.

99. SAYRE, R. M., R. L. OLSON and M. A. EVERETT: J. invest. Derm. 46/3, 24o /1966/.

1oo. SCHEUPLEIN, R. J., H. BLANK and G. J. BRAUNER: J. invest. Derm. 52, 63 /1969/.

1o1. SCHMIDT, K.: Strahlentherapie 121/3, 383 /1963/.

1o2. SCHMIDT, K.: Strahlentherapie 124/1, 1 /1964/.

1o3. SCHULZE, R.: J. Soc. Cos. Chem. 14, 544 /1963/.

1o4. SCHWARZ, E.: Arch. klin. exp. Derm. 228, 179 /1967/.

1o5. SEIDLE, E.: Strahlentherapie 121/3, 45o /1963/.

1o6. SHTEINBERG, M. A.: Vesztn. Derm. Vener. 32/3, 8 /1958/.

1o7. SIMON, M.: Debreceni Bőrklinika Évkönyve 1946. Tudományegyetemi Nyomda Debrecen.

1o8. SIMON, M. és PASTINSZKY, I.: Orvosi Hetilap 24, 1 /1949/.

1o9. SIMON, N.: Wien. klin. Wschr. 62/3, 48 /195o/.

11o. SIMON, N., I. HORKAY, und É. SZABÓ: Pemphigus Occupational Dermatoses due to Chemical Sensitization /ed: E. LIEBNER, and E. FLÓRIÁN/ Published under the Auspices of the Congress of the Hungarian Dermatological, Society April, 1965. Budapest. Akadémiai Nyomda p: 296.

111. SPIER, H. W. und G. PASCHER: Arch. klin. exp. Derm. 2o9, 181 /1959/.

112. STARKE, J. and O. F. JILLSON: Arch. Derm. 82/6, 1o12 /196o/.

113. STERN, W. K. and F. URBACH: J. invest. Derm. 52/4, 397 /1969/.

114. STERN, W. K.: Arch. Derm. 1o3/2, 154 /1971/.

115. STEVANOVIC, D. V.: Brit. J. derm. 72/7, 271 /196o/.

116. STRYCH, A. und J. KRAL: Parfümerie u. Kosmetik 5o/5, 112 /1969/.

117. SZABÓ, É. and I. HORKAY: Acta Morphologica Acad. Sci. Hung. 15/3, 383 /1967/.

118. TABACHNICK, J.: Arch. biochem. and biophys. 7o, 295 /1957/.

119. TOBIN, W. W.: Society of Plastic Engineers 21st Annual Technical Conference in Boston, Mass March 1965.

12o. TREUNAY, H.: Parfümerie u. Kosmetik 49, 297 /1968/.

121. TRONNIER, H.: Z.Haut- u. Geschl.- Kr. 21/1, 13 /1956./

122. TRONNIER, H. und F. W. KLUSSMANN: Z. Haut-u. Geschl.-Kr. 21/2, 43 /1956/.

123. TRONNIER, H. und. F. W. KLUSSMANN: Z. Haut-u. Geschl.- Kr. 21/3, 75 /1956/.

124. TRONNIER, H. und F. W. KLUSSMANN: Z. Haut-u. Geschl.-Kr. 21/4, 96 /1956/.

125. TRONNIER, H. und H. KÜHL: Z. Haut-u. Geschl.- Kr. 21/5, 134 /1956/.

126. TRONNIER, H. und W. MERTEN: Z. Haut-u. Geschl.- Kr. 21/6, 157 /1956/.

127. TRONNIER, H.: Z. Haut-u. Geschl.- Kr. 21/7, 197 /1956/.

128. TRONNIER, H. und H. LINNENKOHL: Z. Haut-u. Geschl.-Kr. 21/8, 224 /1956/.

129. TRONNIER, H. und M. KÄDING: Z. Haut.-u. Geschl.-Kr. 21/9, 254 /1956/.

13o. TRONNIER, H. und K. PAUL: Z. Haut-u. Geschl.- Kr. 21/1o, 279 /1956/.

131. TRONNIER, H. und S. OSCHIDARI: Z. Haut-u. Geschl.-Kr. 21/11, 315/1956/.

132. TRONNIER, H. und S. OSCHIDARI: Z. Haut-u. Geschl.-Kr. 21/12, 341 /1956/.

133. TRONNIER, H. und A. AZIMI-HAMID: Z. Haut-u. Geschl.-Kr. 22/1, 22 /1957/.

134. TRONNIER, H.: Parfümerie u. Kosmetik 7, 9 /1957/.

135. TRONNIER, H.: Derm. Wschr. 13, 313 /1966/.

136. TRONNIER, H.: Hautarzt 18, 224 /1967/.

137. TRONNIER, H.: Arch. klin. exp. Derm. 237/1, 494 /197o/.

138. VERHAGEN, A. R.: Dermatologica 129/3, 292 /1964/.

139. WILLIS, I. and A. M. KLIGMAN: Arch. Derm. 1o2/4, 4o5 /197o/.

14o. WISKEMANN, A.: Fette und Seifen 61, 51 /1959/.

141. WISKEMANN, A. und H. HEISSEN: Hautarzt 13, 87 /1962/.

142. WISKEMANN, A.: Hautarzt 8/16, 337 /1965/.

143. WISKEMANN, A.: Hautarzt 16/9, 385 /1965/.

144. WISKEMANN, A.: The Biologic Effect os Ultraviolet Radiation. Proceedings of the Firts International Conference /ed: F. URBACH/ Pergamon Press 1969. Philadelphia, Pennsylvania. p: 197.

145. WISKEMANN, A.: The Bilogic Effect of Ultraviolet Radiation. Proceedings of the First International Conference /ed: F. URBACH / Pergamon Press 1969. Philadelphia, Pennsylvania. p:689.

146. WITTELS, W.: Aesthetische Medizin 18/7, 149 /1969/.

147. ZELICKSON, A. S. and J. MOTTAZ: Arch. Derm. 1o1/3, 312 /197o/.

148. ZENISEK, A., A. KRÁL and I. M. HAIS: Biochim. biophys. acta. 18, 589 /1955/.

149. ZENISEK, A.: Parfümerie u. Kosmetik 49, 296 /1968/.

15o. ZIRWER, D. und W. ESCHKE: Strahlentherapie 126/4, 619 /1965/.

F E L H A S Z N Á L T S Z A K K Ö N Y V E K

J E G Y Z É K E

1. BECKET, P.: Emulziók Müszaki Kiadó Bpest 1965.
2. BODE, H.G., und G. W. KORTING: Hrsg. von Haut- und Geschlechtskrankheiten I., II. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart 197o.
3. GRIFFIN, I.: Encyclopedia of Chemical Technology. Interscience Encyclopedia Inc. New York 195o.
4. GRÓF, P, KIRÁLY, K., SIMON, M., SZODORAY L. /szerkesztő/ Gyakorlati bőr - és nemigyógyászat. Medicina Könyvkiadó Budapest 1971.
5. HAJDU, I.: A kozmetikai ipar kézikönyve Müszaki Kiadó Budapest, 1962.
6. HOUBEN-WEYL: Methoden der Organischen Chemie, Georg Thime Verlag, Stuttgart 1955.
7. IPPEN, H.: Lichtschäden und Lichtschutz durch Kosmetika, Dr Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1957.
8. KEDVESSY, Gy.: Gyógyszertechnologia, Medicina Könyvkiadó Budapest, 1968.
9. McBAIN-HUTCHINSON: Solubilisation Academia Press Inc. New York 1955.
10. SCHAAF, F.: Probleme Dermatologischer Grundlagenforschung Dr Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1969.
11. SZÁNTAI, Cs.: Elméleti szerveskémia Müszaki Kanyvkiadó Budapest, 1971.
12. URBACH, F. /ed: The Biologic Effect of Ultraviolet Radiation. Proceedings of the First International Conference Pergamon Press /1969/ Philadelphia, Pennsylvania.

13. VOIGT, C.: Die Stabilisierung der Kunststoffe gegen Licht und Wärme Technische Verlag München 1968.

14. WOLFRAM, E.: Kolloidika Tankönyvkiadó Budapest 1965.

Tartalomjegyzék

oldal

BEVEZETÉS 1

ANYAG 12

MÓDSZER

I. Az UV-abszorberek vizsgálatainak módszerei

A. Spektroszkópiai tulajdonságok vizsgálata

1. Abszorpció 19

2. Lumineszcencia 2o

3. Reflexió 21

4. UV-abszorberek szine 22

B. Egyéb tulajdonságok vizsgálata

1. Oldékonyság 23

2. Fotokémiai állandóság 23

3. Hőállóság 24

4. Kémiai állandóság 24

5. Kémhatás 24

6. Toxicitás 24

II. A készitmények müszeres vizsgálatának módszerei

1. Abszorpció 25

2. Reflexió 26

3. Fényáteresztés 26

III. A készitmény biológiai hatékonyságát vizsgáló módszerek

A. Állatokon végzett kisérletek

1. Osram Ultra Vitalux lámpával tengerimalacon /oldat/ 26

oldal

2. Fényvédelem koncentrációfüggésének vizsgálata /oldat/ 27
3. Osram Ultra Vitalux lámpával tengerimalacon /készitmény/ 27

B. Embereken végzett vizsgálatok

1. Osram Ultra Vitalux lámpával készitmények vizsgálata 28
2. Készitmények vizsgálata napfényen . 28

EREDMÉNYEK

I. Az UV-abszorberek vizsgálatai

A. Spektroszkópiai tulajdonságok

1. Abszorpció 30
2. Lumineszcencia 43
3. Reflexió 44
4. UV-abszorberek szine 47

B. Egyéb tulajdonságok

1. Oldékonyság 50
2., 3., 4. Fotokémiai állandóság, hőállóság, kémiai állandóság 52
5. Kémhatás 52
6. Toxicitás és irritáló hatás . . . 52

II. A készitmények müszeres vizsgálata

1. Abszorpció 54
2. Reflexió 55
3. Fényáteresztés 61

III. A készitmények biológiai hatékonyságának vizsgálata

oldal

A. Állatokon végzett kisérletek

1. Osram Ultra Vitalux lámpával tengerimalacon /oldat/ 69

2. A fényvédelem koncentráció függése /oldat/ 7o

3. Osram Ultra Vitalux lámpával tengerimalacon/készitmény/ 71

B. Embereken végzett vizsgálatok

1. Osram Ultra Vitalux lámpával készitmények vizsgálata 73

2. Készitmények vizsgálata napfényen 73

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE 76

I. Az UV-abszorberek vizsgálatai

A. Spektroszkópiai tulajdonságok

1. Abszorpció, lumineszcencia 78

2. UV-abszorberek szine 83

3. Reflexió 83

B. Egyéb tulajdonságok

1. Oldékonyság 87

2., 3., 4. Fotokémiai állandóság, hőállóság, kémiai állandóság 89

5. Kémhatás 9o

6. Toxicitás és irritáló hatás 9o

II. A készitmények müszeres vizsgálata 9o

III. A készitmények biológiai hatékonyságának vizsgálata 93

ÖSSZEFOGLALÁS 96

FÜGGELÉK 98

IRODALOM 1o9

EGYETEMI KÖNYVTÁRA SZEGED 1043/1975