การประเมินคุณสมบัติการผ่านผิวหนังและป้องกันแสงแดด ของผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดด

นางสาวสุภัทรา บุญเสริม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา พ.ศ. 2540

ISBN 974-638-122-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

26 พ.ย. 2546
I15270280

EVALUATION OF SKIN PENETRATION AND SUN PROTECTION FACTORS OF SUNSCREEN PRODUCTS

Supattra Boonserm

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
Academic Year 1997

ISBN 974-638-122-9

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	Evaluation of skin penetration and sun protection factors of sunscreen products
By	Miss Supattra Boonserm
Department	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

.....Dean of Graduate School

(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis Committee

.....Chairman

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

.....Member

(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

.....Member

(Pisarn Jantaritthirathsamee, Ph.D.)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

สุภัทรา บุญเสริม : การประเมินคุณสมบัติการผ่านผิวหนังและป้องกันแสงแดดของผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดด (EVALUATION OF SKIN PENETRATION AND SUN PROTECTION FACTORS OF SUNSCREEN PRODUCTS)
อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์ 168 หน้า ISBN974-638-122-9

ศึกษาการประเมินคุณสมบัติการผ่านผิวหนังและป้องกันแสงแดดของผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดดในผลิตภัณฑ์รูปแบบอิมัลชั่น ทั้งชนิดน้ำมันในน้ำและน้ำในน้ำมันซึ่งเป็นรูปแบบที่มีการใช้มากที่สุด ในการศึกษานี้การพัฒนาสูตรตำรับของอิมัลชั่นป้องกันแสงแดดเลือกใช้สารป้องกันแสงแดดชนิดต่าง ๆ ในปริมาณต่างกันและพัฒนาตำรับโดยการเติมน้ำมันซิลิโคนความหนืด 350 เซนติพอยส์ 3 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ป้องกันน้ำที่ดีขึ้น การศึกษาพบว่าผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดดทั้งหมดที่เตรียมมีความคงตัวดีมีค่า pH 7.0 ± 0.5 มีคุณสมบัติการกระจายตัวดีเมื่อวัดประสิทธิภาพในการป้องกันแสงแดด (SPF) โดยใช้เครื่องวิเคราะห์ SPF 290s พบว่าค่า SPF ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารป้องกันแสงแดดแต่ไม่ขึ้นอยู่กับชนิดของอิมัลชั่นและสารป้องกันน้ำ การศึกษาการผ่านผิวหนังของสารป้องกันแสงแดดโดยใช้ฟรานซ์ดิฟฟิวชั่นเซลล์ พบว่าสารป้องกันแสงแดดมีการสะสมอยู่ในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม (Stratum corneum) มากที่สุดไม่มีการผ่านไปยังชั้นของของเหลวรองรับ (receptor fluid) การประเมินประสิทธิภาพการป้องกันแสงแดดในคน *(in vivo)* ตามวิธีที่กำหนดโดย US-FDA พบว่าตำรับของผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดดที่ใช้โฮโมซาเลทเป็นสารมาตรฐานในการวัดการป้องกันแสงแดดมีค่า SPF เท่ากับ 4 ตรงตามที่กำหนดไว้ ส่วนตำรับที่มีสารป้องกันแสงแดดในความเข้มข้นต่าง ๆ แสดงค่า SPF ต่ำกว่าที่วัดได้จากเครื่องวิเคราะห์ SPF 290s โดยค่า SPF ที่ได้จากการเครื่องวิเคราะห์ SPF 290sกับค่า SPF ที่ได้จากการประเมินในคน *(in vivo)* ตามวิธีที่กำหนดโดย US-FDA มีความสัมพันธ์ต่ำด้วยค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ (r) = 0.5658

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต สุภัทรา บุญเสริม
สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

3972198133: MAJOR PHARMACY
KEY WORD: *IN VIVO* EVALUATION / *IN VITRO* EVALUATION
SPF-290s ANALYZER / SPF VALUE

SUPATTRA BOONSERM : EVALUATION OF SKIN PENETRATION AND SUN PROTECTION FACTORS OF SUNSCREEN PRODUCTS. THESIS ADVISOR : ASSO.PROF. UBONTHIP NIMMANNIT,Ph.D.,168pp.
ISBN 974-638-122-9

Evaluation of skin penetration and sun protection factors of sunscreen products were studied. Two type of emulsions; oil in water and water in oil were used to evaluate. Both type of emulsions were the most commonly used. In this study the sunscreen emulsions were formulated by varying the concentration of various type of sunscreen agents. The emulsions were improved by incorporating the water resistant agent, 3% W/W silicone oil 350 cps, into the emulsions. All of preparation was stable, the pH was in the range of 7.0 ± 0.5 and spread homogenously. The *in vitro* SPF method was determined by using SPF-290s analyzer. Results indicated that the effectiveness of the sunscreen products were depended on concentration of sunscreen agents and independed on the type of emulsion. The water resistant agent (silicone oil viscosity 350 cps) could not significantly improve the SPF of sunscreen emulsions. The *in vitro* skin penetration through human skin was measured by using modified franz diffusion cell apparatus. Most of sunscreen agents was localized at stratum corneum; they could not pass into the receptor fluid. The *in vivo* SPF method, US-FDA method, the SPF of standard homosalate was found to be well with in the requirement of SPF 4.0, but the formulation of various concentration of sunscreen agents showed lower SPF value than the *in vitro* method using SPF-290s analyzer. The *in vitro* SPF data showed low correlation with the *in vivo* SPF data obtained by the US-FDA method with correlation coefficient (r) = 0.5658.

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต สุพัตรา บุญเรือง
สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อุบลทิพย์ นิมมานนิท
ปีการศึกษา 2540 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my deepest gratitude to Assoc Prof. Dr.Ubonthip Nimmannit, my advisor, for her value guidance, encouragement, understanding and patience throughout this work.

I am obligated to Faculty of Graduate Studies Chulalongkorn University for financial support, to the Institute of Skin Disease for the necessary facilities laboratory throughout this work.

My appreciation is express to all members in the Department of Pharmacy for sincerity and friendship.

Finally, I would like to express my deepest appreciation to my parents for their love, concern and insight throughout my study.

Supattra Boonserm

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

PAGE

ABSTRACT [THAI]..... iv

ABSTRACT [ENGLISH]..... v

ACKNOWLEDGEMENT..... vi

CONTENTS..... vii

LIST OF TABLES..... viii

LIST OF FIGURES..... x

LIST OF ABBREVIATIONS..... xiii

CHAPTER

I Introduction..... 1

II Literature Review..... 3

III Materials and Methods..... 56

IV Results..... 80

V Discussion..... 116

VI Conclusion..... 122

REFERENCES..... 123

APPENDIX..... 128

VITA..... 168

LIST OF TABLES

TABLE **PAGE**

1. Classification of diseases caused by photosensitivity.....8
2. FDA-OTC panel category I sunscreens.....14
3. EEC and COLIPA numbers for UV filters used in Europe.....15
4. Summary of UV absorption data of sunscreens in combination with polar and nonpolar solvents.....27
5. The product categories recommened by the panel.....35
6. The recommended product category designation (PCD) for each skin type..... 36
7. Comparison of American and German sunscreen testing standard.....43
8. Comparison of American and Australian sunscreen testing standard.....44
9. Compositions of oil in water emulsion base.....60
10. Compositions of water in oil emulsion base..... 61
11. Compositions of sunscreen emulsions..... 62
12. Compositions of the standard US-FDA sunscreen formulation..... 66
13. The pH values of the prepared sunscreen emulsions..... 82
14. Calibration curve data of homosalate in 1% glacial acetic acid in 95 % ethanol at wavelength 306 nm.....86
15. Calibration curve data of peak area ratio between of octyl dimethyl PABA and sulfamerazine as a function of octyl dimethyl PABA concentration.....93
16. Calibration curve data of peak area ratio between of octyl methoxycinnamate and sulfamerazine as a function of octyl methoxycinnamate concentration.....95
17. Calibration curve data of peak area ratio between of oxybenzone and sulfamerazine as a function of oxybenzone concentration.....97
18. Content analysis of sunscreen agents in sunscreen emulsion.....99

TABLE **PAGE**

19. *In vitro* SPF values obtained from SPF - 290s analyzer..... ...101

20. *In vitro* SPF values obtained from SPF - 290s analyzer (low - SPF).....102

21. *In vitro* SPF values obtained from SPF - 290s analyzer (medium-SPF).....103

22. *In vitro* SPF values obtained from SPF - 290s analyzer (high-SPF).....104

23. The ANOVA statistic on the SPF value from SPF 290s analyzer in sunscreen emulsions.....105

24. The statistical analysis on the SPF values from SPF - 290s analyzer in sunscreen creams (comparative between oil in water base and water in oil base) $\alpha = 0.05$.....106

25. The statisical analysis on the SPF values from SPF - 290s analyzer in sunscreen emulsions (comparative between added silicone and none) $\alpha = 0.05$.....107

26. Amounts of sunscreen agents recovered at the end of 8 hr.....109

27. Penetration values of sunscreen agents at each time intervals in receptor fluid.....110

28. The SPF values of sunscreen creams measured by the US - FDA procedure.....112

29. Comparison between SPF values obtained from US - FDA procedure and SPF - 290s analyzer.....114

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

1. Schematic representation of light penetration into skin.....4

2. The inactive vitamin D precursor, 7-dehydrocholesterol (ergosterol), forms the active hormone, vitamin D_3, following the absorbtion of ultraviolet energy.....7

3. General chemical structure of most sunscreen chemicals approved for use in the United States, where Y = OH, OCH_3, NH_2, N $(CH_3)_2$ and X = no substituent or-CH = CH- and R = C_6H_4Y, OG, OR′ (R′ = methyl, amyl, octyl, menthyl, homomenthyl).....21

4. Resonance delocalization in a para aminobenzoate molecule.....21

5. Schematic representation of the process in which a sunscreen chemical absorbs the harmful high energy rays and renders them relatively harmless low energy ray.....22

6. Phenolate anions formed by the action of alkali in phenol..... 24

7. Resonance delocalization for monosubstituted (Y) derivatives with an unshared pair of electrons, where Y = O, NH_2, NR_2, etc.....24

8. Anilinium cation formed by the action of acid on aniline.....26

9. Solute - solvent interaction in PABA.....26

10. Energy diagram depicting the stabilization of the ground state and the excited state.....29

11. "Through space" hydrogen bonding interaction in octyl salicylate (A) and menthyl anthranilate (B).....30

12. Sunscreen procedure, day 1.....41

FIGURE PAGE

13. Sunscreen procedure, day 2.....42
14. Sunscreen procedure, day 3.....42
15. Optical path diagram of sun-protection factor (SPF) analyzer.....52
16. The SPF-290 analyzer used to appraised SPF of tested products *in vitro* method.....71
17. A modified franz diffusion cell.....73
18. A 150-watt xenon arc solar simulator.....75
19. Valunteer's position during the test.....78
20. A minimal erythema of skin protected with a tested sunscreen product.....79
21. UV scanning absorption spectrum of homosalate.....84
22. Standard curve of homosalate in 1% glacial acetic acid in 95% ethanol at wavelength 306 nm.....85
23. Representative HPLC chromatogram of octyl dimethyl PABA and sulfamerazine in a standard solution.....87
24. Representative HPLC chromatogram of octyl methoxycinnamate and sulfamerazine in a standard solution.....88
25. Representative HPLC chromatogram of oxybenzone and sulfamerazine in a standard solution.....89
26. Representative HPLC chromatogram of octyl dimethyl PABA, oxybenzone and sulfamerazine in a standard solution.....90
27. Representative HPLC chromatogram of octyl methoxycinnamate, oxybenzone and sulfamerazine in a standard solution.....91
28. Standard curve of octyl dimethyl PABA in methanol using sulfamerazine as the internal standard at wavelength 254 nm.....92

FIGURE **PAGE**

29. Standard curve of octyl methoxycinnamate in methanol using sulfamerazine as the internal standard at wavelength 254 nm.....94

30. Standard curve of oxybenzone in methanol using sulfamerazine as the internal standard at wavelength 254 nm 96

31. Correlation between SPF values obtained from the US-FDA prodedure and SPF-290s analyzer.....115

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

A^0	=	angstrome
^0C	=	degree celcius
cm	=	centimetre
cm^2	=	square centimetre
COLIPA	=	Committee De Liaison Des Associations Europeans de L' Industries de la Parfumerie, De Produits Cosmetiques et de Toilette
CTFA	=	The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association
CV	=	coefficient of variation
DHA	=	dihydroxy acetone
DOPA	=	dihydroxyphenylalanine
EEC	=	The European Economic community
ed.	=	editor
e.g.	=	exempli gratia
et.al.	=	et alii, and others
etc.	=	et cetera
FDA	=	The Food and Drug Administration
g, gm	=	gram
HPLC	=	high performance liquid chromatography
i.e.	=	id est, that is
J	=	joule
MED	=	minimal erythema dose

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Mfd.	=	manufacturing date
μg	=	microgram
μl	=	microliter
mg	=	milligram
ml	=	milliliter
mJ	=	millijoule
min	=	minute
MPF	=	monochromatic protection factor
nm	=	nanometre
No.	=	number
OTC	=	over the counter
PABA	=	para amino benzoic acid
r	=	correlation coefficient
r^2	=	coefficient of determination
rpm	=	revolutions per minute
S.D.	=	standard deviation
SPF	=	sun protection factor
UV	=	ultraviolet
UVR	=	ultraviolet radiation
VIS	=	visible
V/V	=	volume by volume
W/V	=	weight by volume

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย