

ANHANG 2

ABBILDUNGEN/Tabellen

Wissenschaftlicher Abschlussbericht FP 243

Untersuchungen zum akuten Irritationspotential



Abb. 1: Einmalige offene Exposition am Unterarm im Rahmen der Untersuchung des akuten Irritationspotentials

Untersuchungen zum akuten Irritationspotential

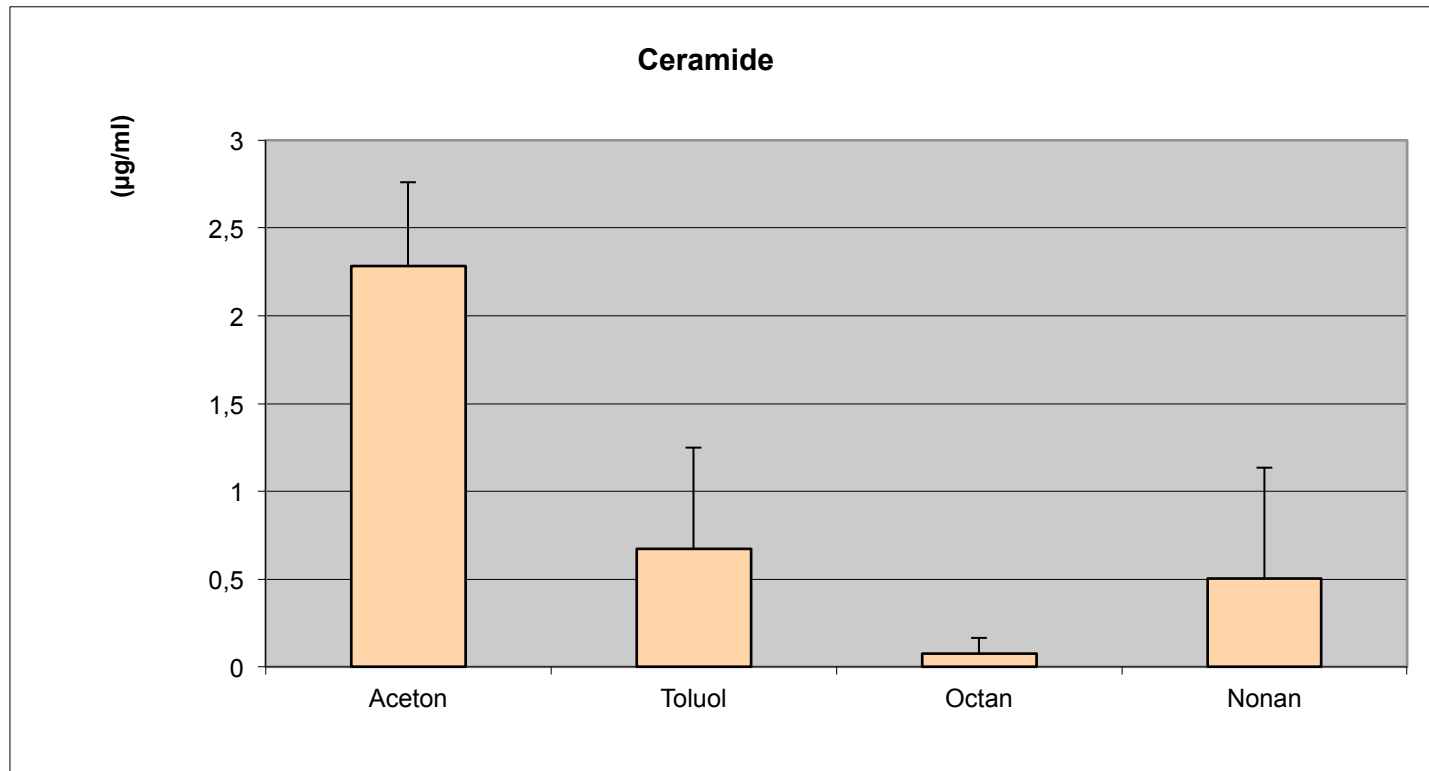


Abb. 2: Ergebnisse der quantitativen Ceramidanalyse aus dem Überstand nach einmaliger Exposition am Unterarm (n = 9) als Mittelwerte und SD. Jeweils 6ml wurden in einem Glasringoffen appliziert und der Überstand nach 10 Minuten abpipettiert (im Falle von Toluol n. 5 min), nachdem eine erste Fraktion von 6ml nach 10 Sekunden verworfen wurde (Entfernung von Oberflächenlipiden).

Untersuchungen zur Kinetik des sogenannten „Whitenings“



Abb. 3: Typisches Whitening unmittelbar nach Lösemittelkontakt. Hier durch Aceton verursacht.

Untersuchungen zur Kinetik des sogenannten „Whitenings“

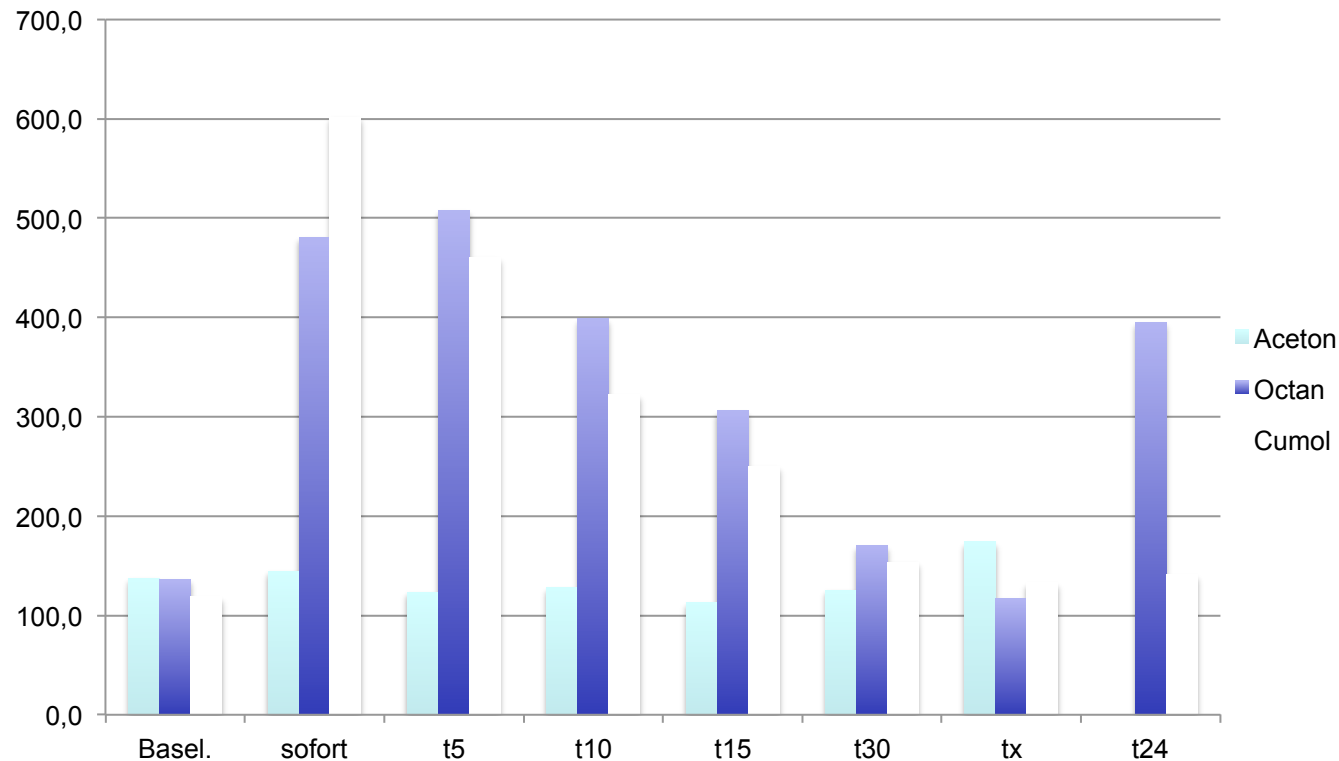


Abb. 4: Ergebnisse der Laser Doppler Flowmetrie (n = 6). Verlauf des Flux (Mittelwerte der AU) als Maß der Hautdurchblutung (Rötung) nach einmaliger okklusiver Applikation zu Lösemitteln. Zeitpunkte sofort bis t30 in Minuten, tx Zeitpunkt des Abklingens (Verschwindens) des Whitenings, t24 in Stunden.

Untersuchungen zur Evaluation des kumulativen Irritations- Potentials im repetitiven offenen und okklusiven Irritationstest (Einzelversuche 3-4)



Abb. 5: Applikationsphase des offenen und geschlossenen Irritationstests unter mobiler Abzugshaube.

Untersuchungen zur Evaluation des kumulativen Irritations- Potentials im repetitiven offenen und okklusiven Irritationstest (Einzerversuche 3-4)

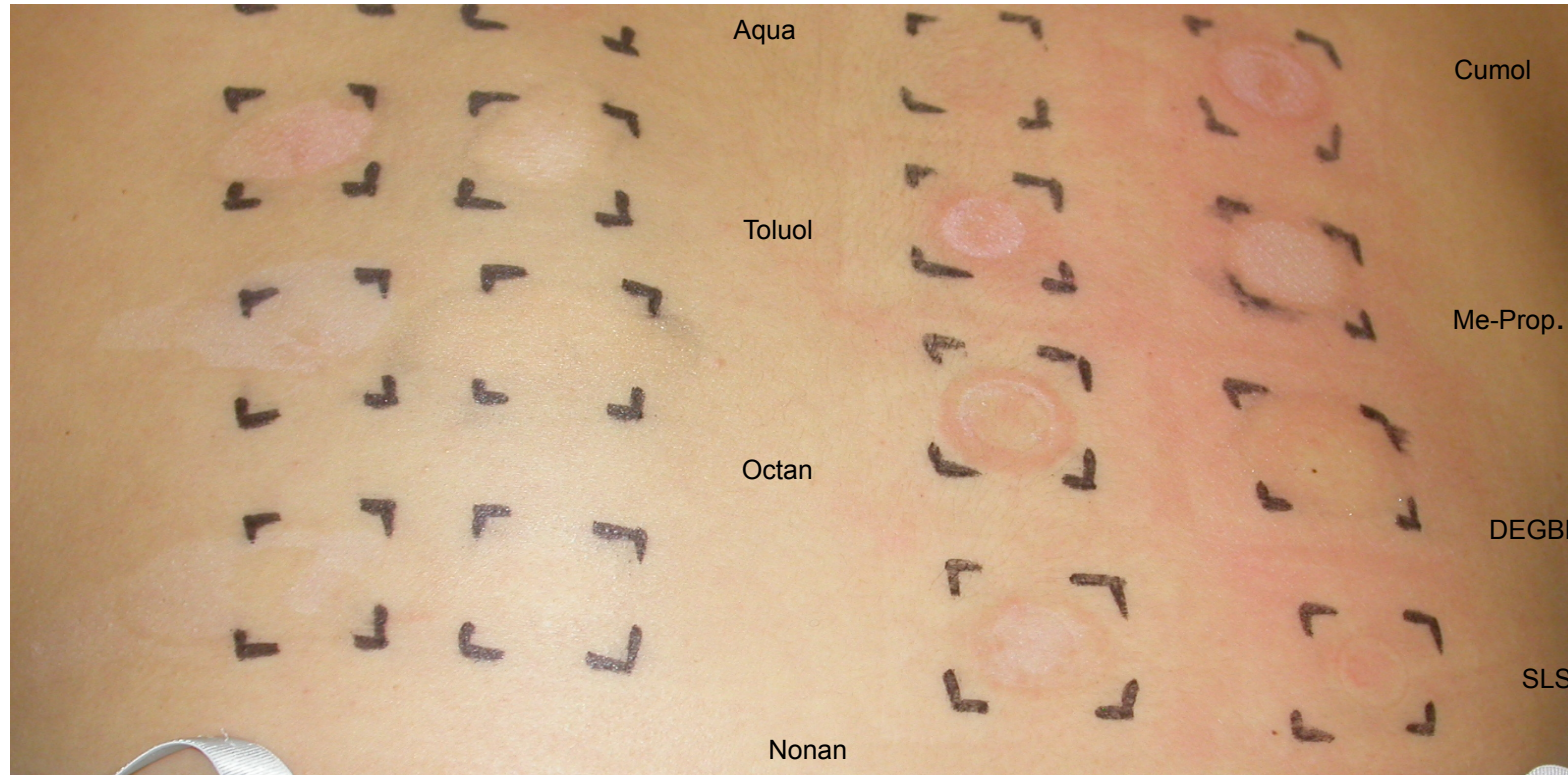


Abb. 6: Whitening und Soforterythem unmittelbar nach Applikationsende an Tag 4.
Links nach offener und rechts nach okklusiver Applikation.

Untersuchungen zur Evaluation des kumulativen Irritations- Potentials im repetitiven offenen und okklusiven Irritationstest (Einzelversuche 3-4)

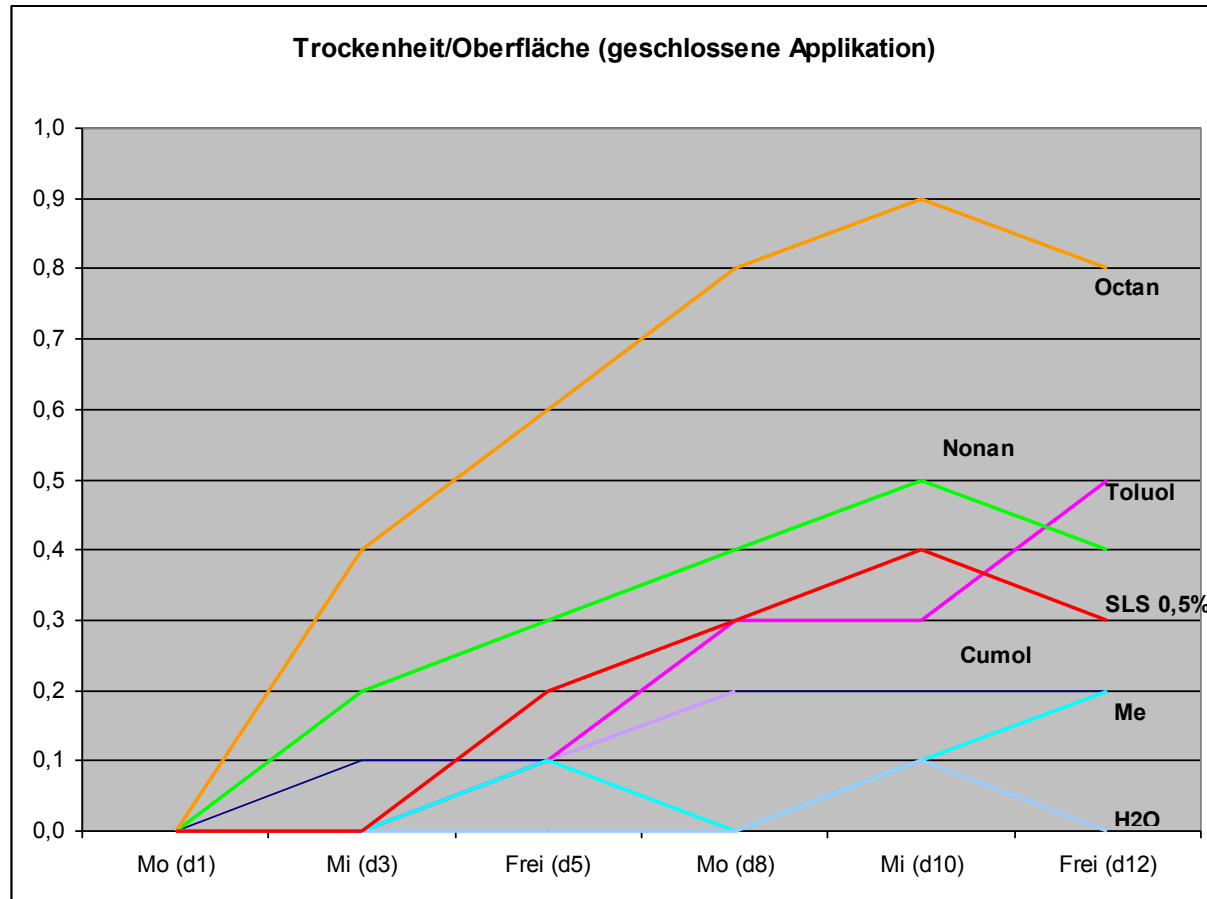


Abb. 7: Verlauf des mittleren klinischen Austrocknungsscores (0-3) über 12 Tage nach 2x tgl. okklusiver Irritantienapplikation über 11 Tage (n = 20).

Untersuchungen zur Evaluation des kumulativen Irritations- Potentials im repetitiven offenen und okklusiven Irritationstest (Einzelversuche 3-4)

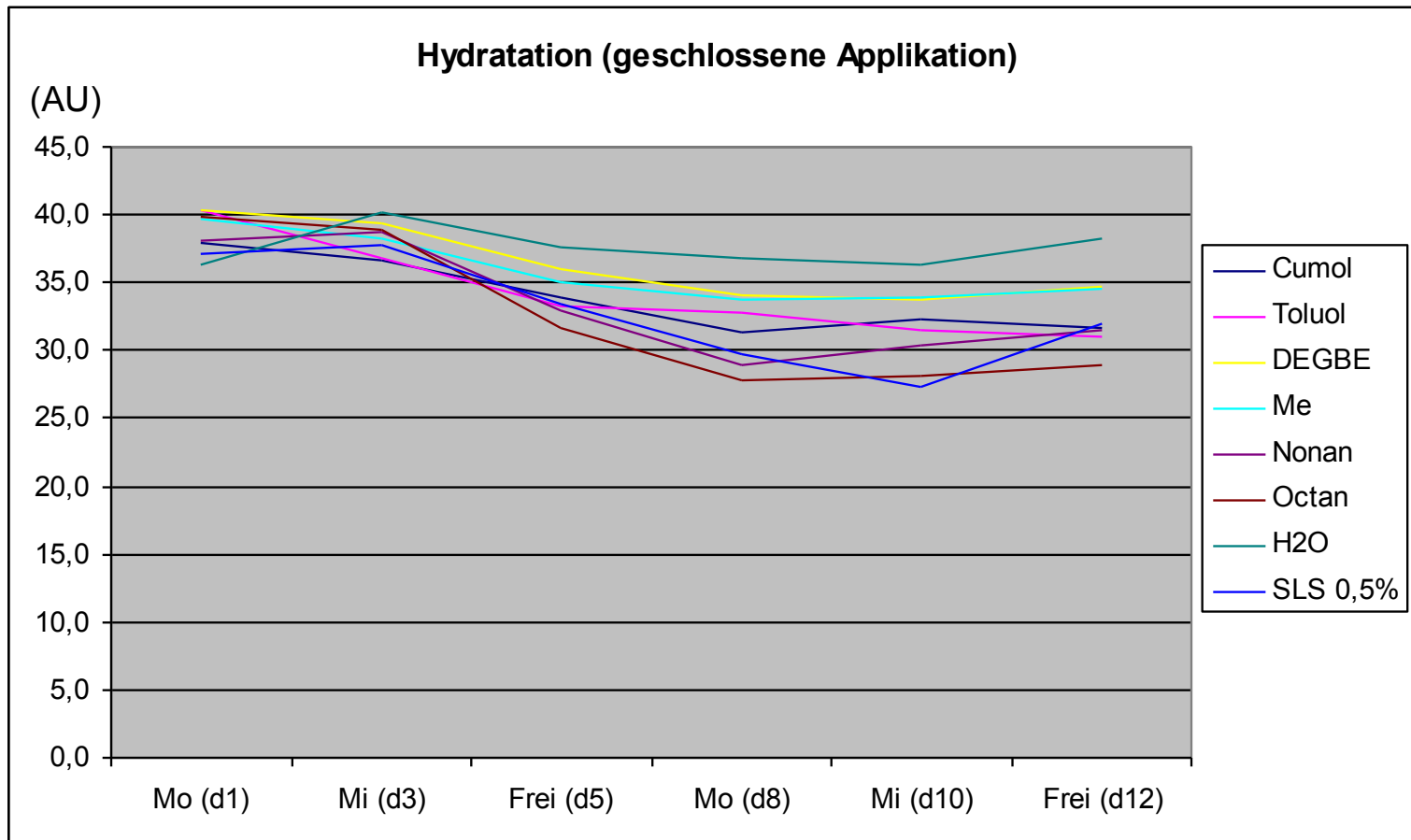


Abb. 8: Verlauf der mittleren corneometrisch gemessenen Dehydratation des Stratum corneums (AU) über 12Tage nach 2x tgl. okklusiver Irritantienapplikation über 11 Tage (n = 20).

Untersuchungen zur Evaluation des kumulativen Irritations- Potentials im repetitiven offenen und okklusiven Irritationstest (Einzelversuche 3-4)

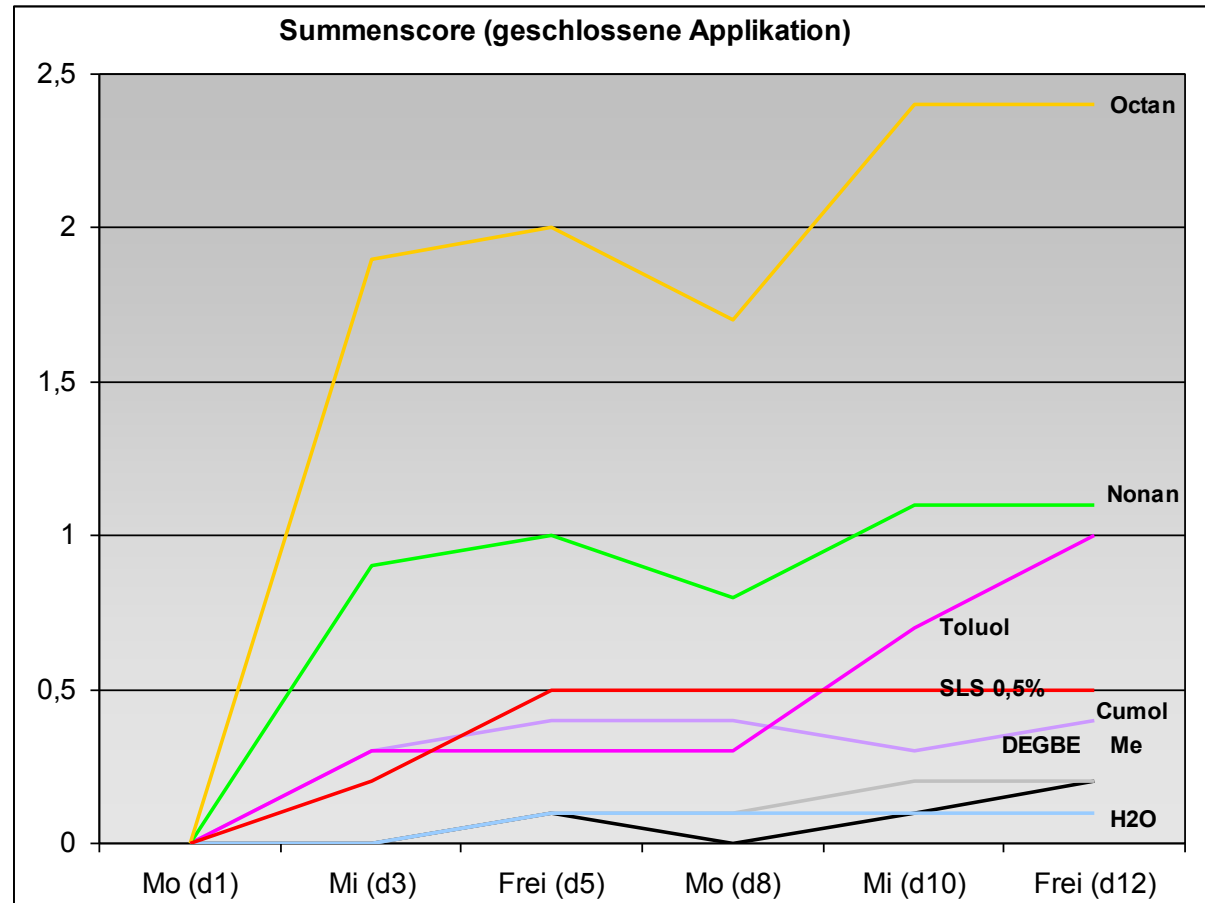


Abb. 9: Verlauf des mittleren klinischen Summscores über 12 Tage nach 2x tgl. okklusiver Irritantienapplikation, hier mit Pause am Wochenende (n = 20).

Untersuchungen zur Evaluation des kumulativen Irritationspotentials im repetitiven offenen und okklusiven Irritationstest (Einzerversuche 3-4)

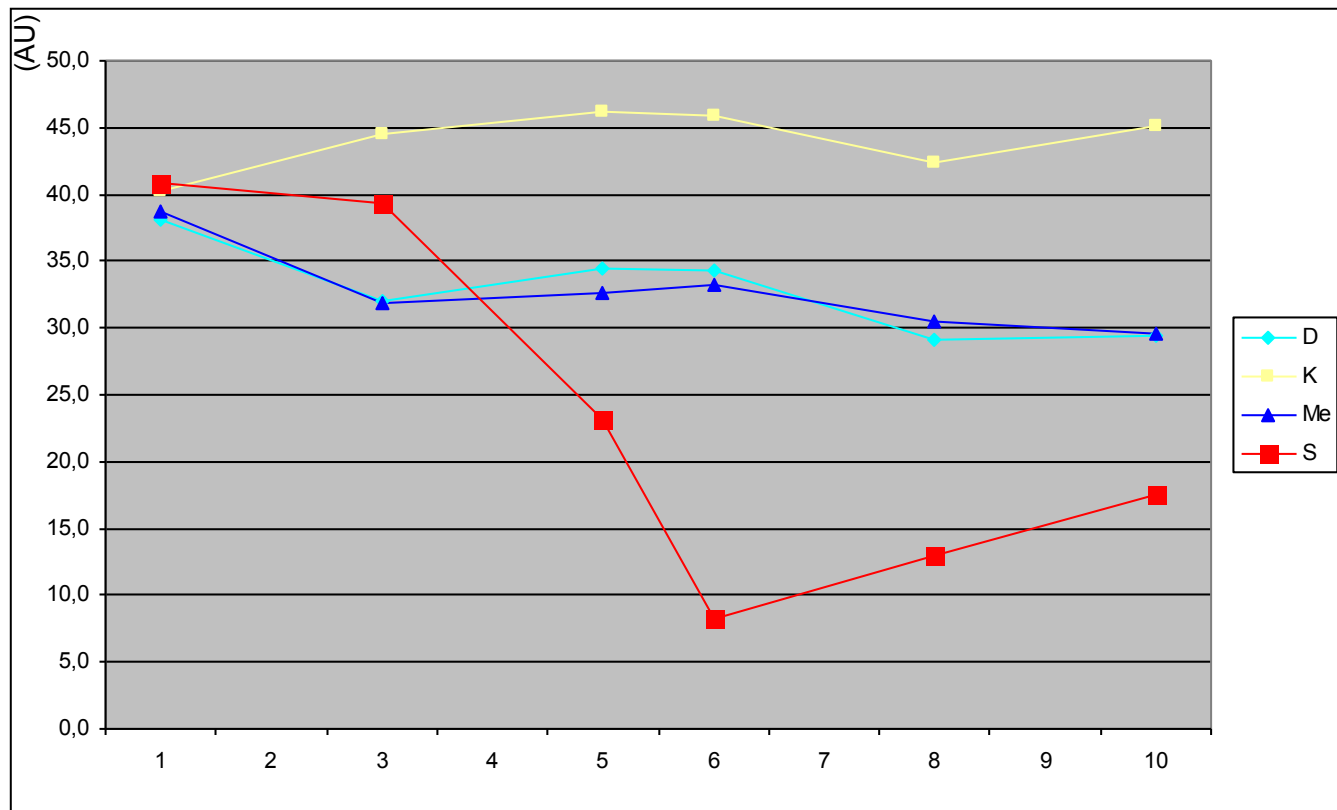


Abb. 10: Ergebnisse der Corneometrie nach repetitiver okklusiver Applikation von Glykolethern (2xtgl. 30 Minuten, n = 20). Darstellung der Mittelwerte (AU). D: DGEBE; Me: Methoxypropanol; S: SLS; K: Aqua

Okklusiver repetitiver Irritationstest über 11 Tage ohne Unterbrechung (Einzelversuch 6)

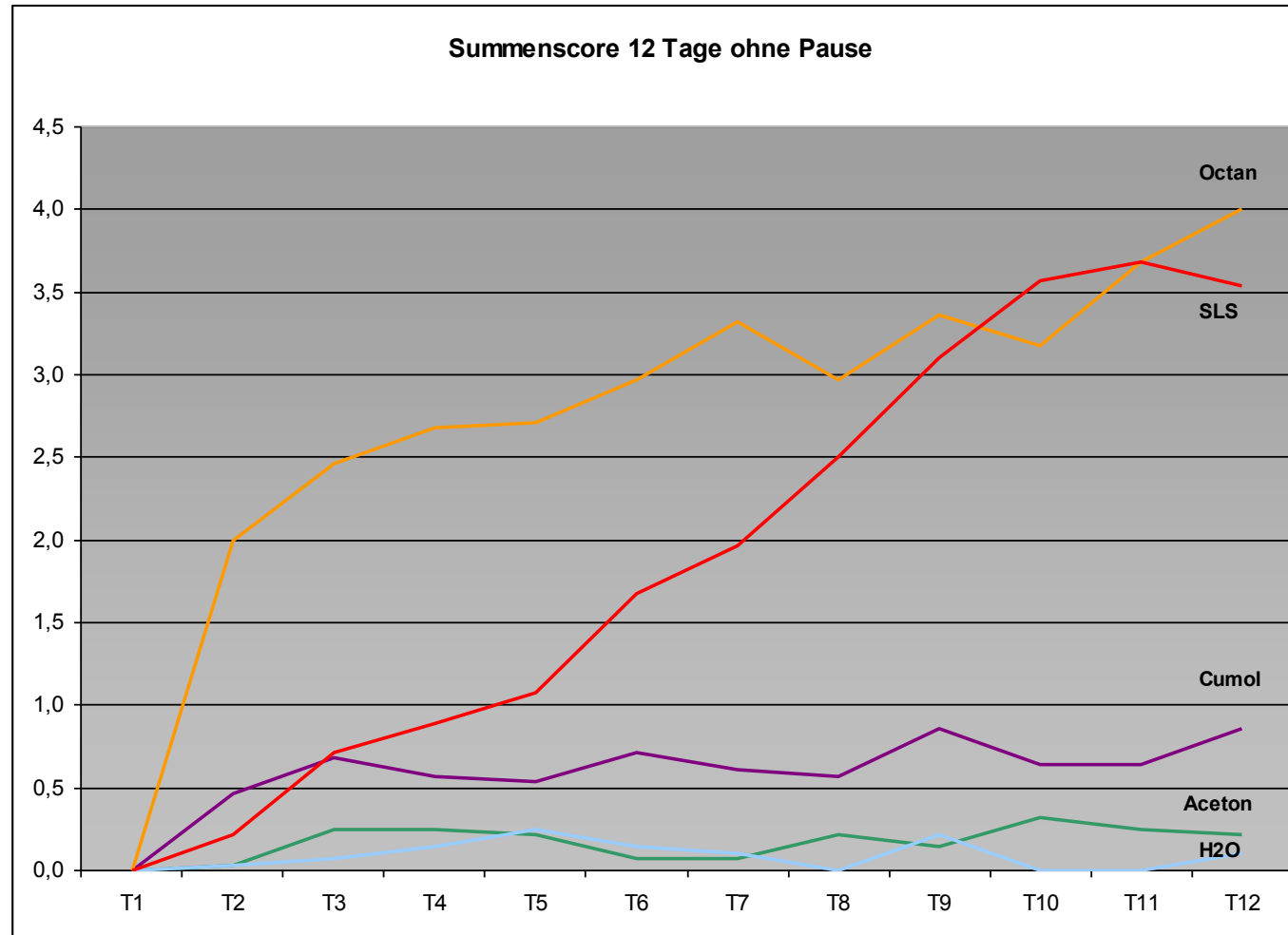


Abb. 11: Verlauf des mittleren klinischen Summenscores über 12 Tage nach 2x tgl. okklusiver Irritantienapplikation, durchgängig ohne „Wochenendpause“ (n = 20).

Verkürzter repetitiver okklusiver Tandem-Irritationstest mit den lipophilen Standardirritantien Octan/Cumol und SLS (Einzelversuch 12)

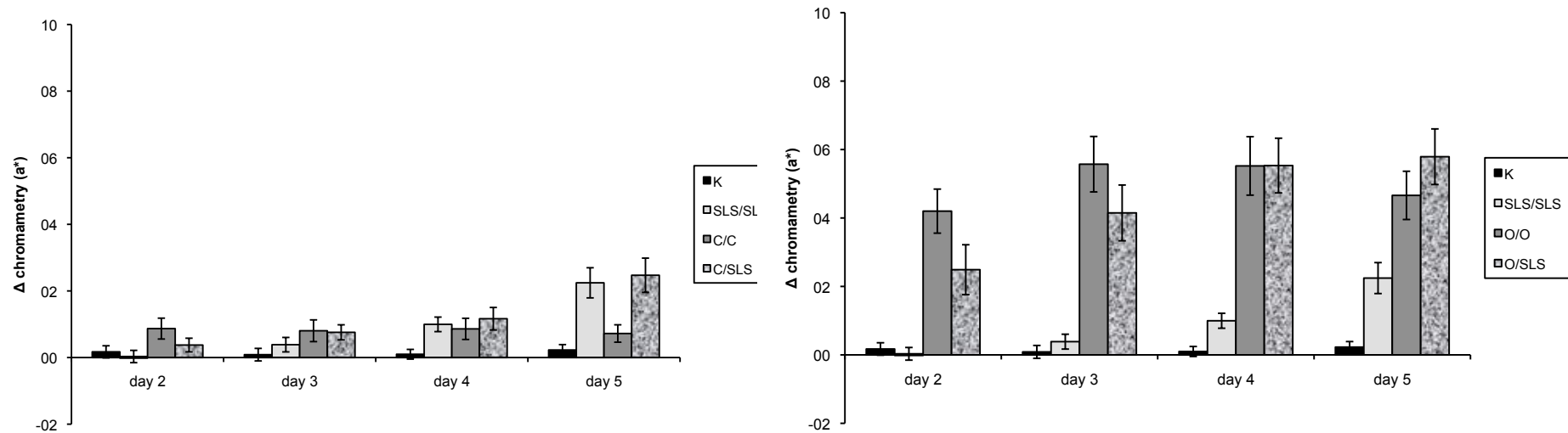


Abb. 12a und b: Veränderung des chromametrisch quantifizierten Erythems (a^* als AU, $n = 29$) (MW \pm SEM) bei Exposition zu Cumol und SLS (li) und zu Octan und SLS (re).

Verkürzter repetitiver okklusiver Tandem-Irritationstest mit den lipophilen Standardirritantien Octan/Cumol und SLS (Einzelversuch 12)

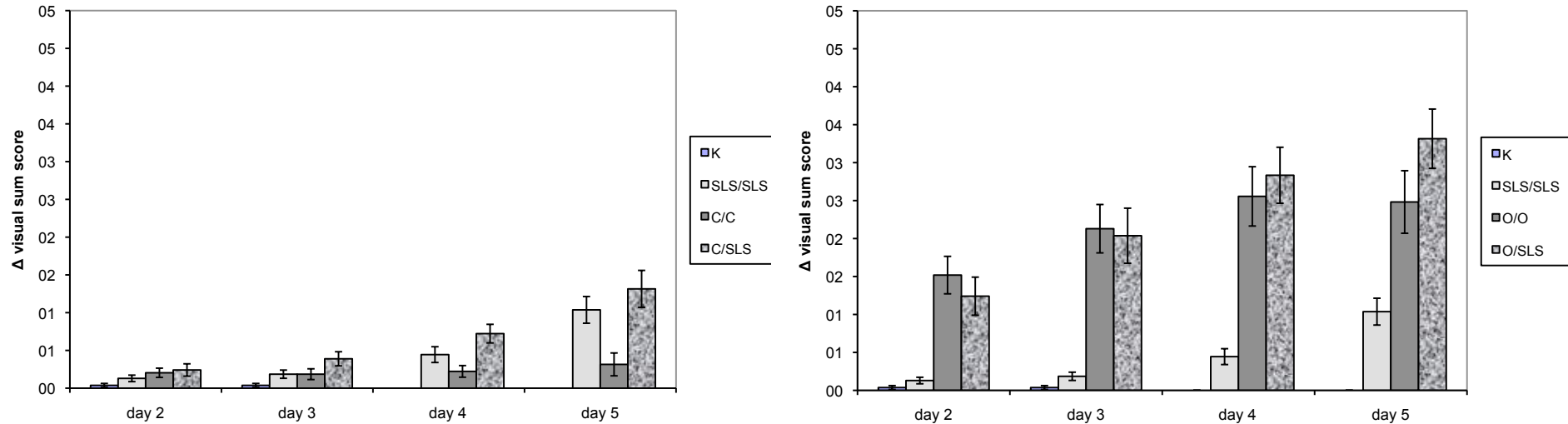


Abb. 13a und b: Veränderung des visuellen Summenscores (MW +/- SEM) bei Exposition zu Cumol und SLS (li) und zu Octan und SLS (re) (n = 29). Deutlichste Zunahme auf den alternierend behandelten Testarealen (SLS/C u. SLS/O), im Falle von Cumol gefolgt von alleiniger Exposition zu SLS/SLS, während bei Octan die alleinige Octan (O/O)- Exposition zu einer stärkeren klinischen Irritation führt als SLS/SLS.

Verkürzter repetitiver okklusiver Tandem-Irritationstest mit den lipophilen Standardirritantien Octan/Cumol und SLS (Einzelversuch 12)

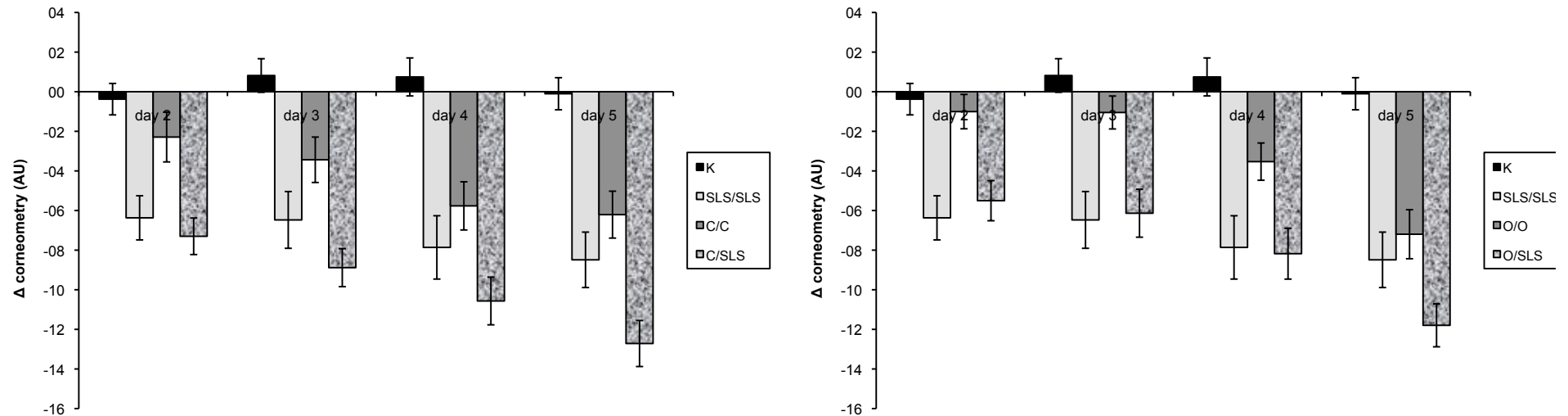


Abb. 14a und b: Veränderung der Stratum corneum Hydratation anhand der Corneometrie (MW +/- SEM) bei Exposition zu Cumol und SLS (li) und zu Octan und SLS (re), n = 29. Stärkste Abnahme auf den alternierend behandelten Testarealen (SLS/C bzw. SLS/O), gefolgt jeweils von alleiniger Exposition zu SLS/SLS.

Verkürzter repetitiver okklusiver Tandem-Irritationstest mit den lipophilen Standardirritantien Octan/Cumol und SLS (Einzelversuch 12)

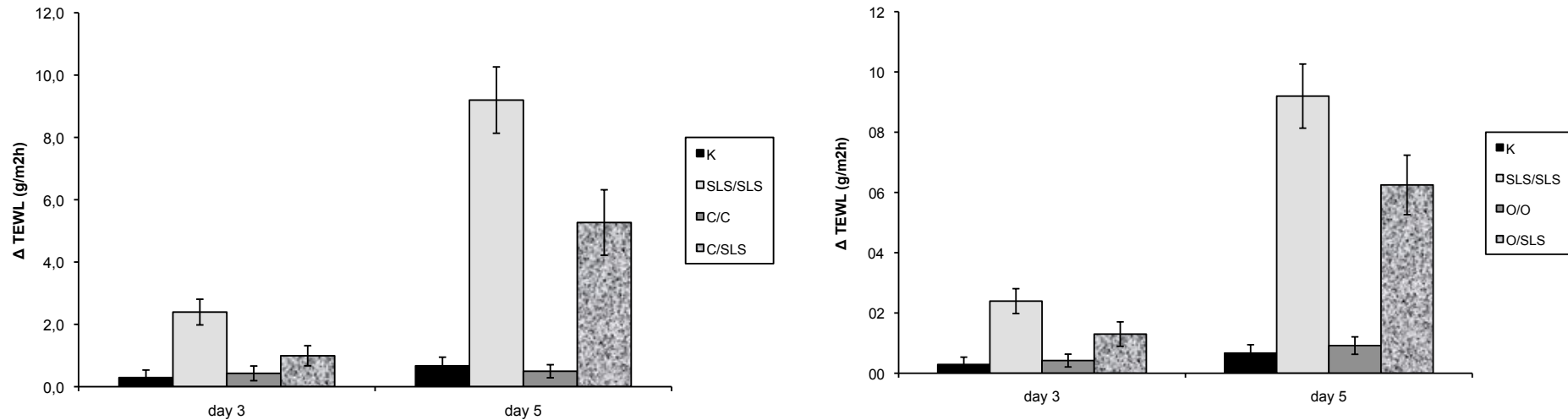


Abb. 15a und b: Anstieg des TEWL (MW +/- SEM) bei Exposition zu Cumol und SLS (li) und zu Octan und SLS (re), n = 29. Die alleinige Exposition zu SLS/SLS verursacht die ausgeprägteste Barrierestörung. Die alternierende Exposition induziert jeweils eine deutliche, wenn auch geringere Barrierestörung. Beide Lösungsmittel (C/C bzw. O/O) allein führen zu einem unwesentlichen Anstieg des TEWL, vergleichbar mit der Negativkontrolle.

Doppelblinde kontrollierte und randomisierte, repetitive okklusive Irritationsstudie unter Einbeziehung 6 kommerzieller Hautschutzprodukte (H1-H6) (Einzelversuch 9)

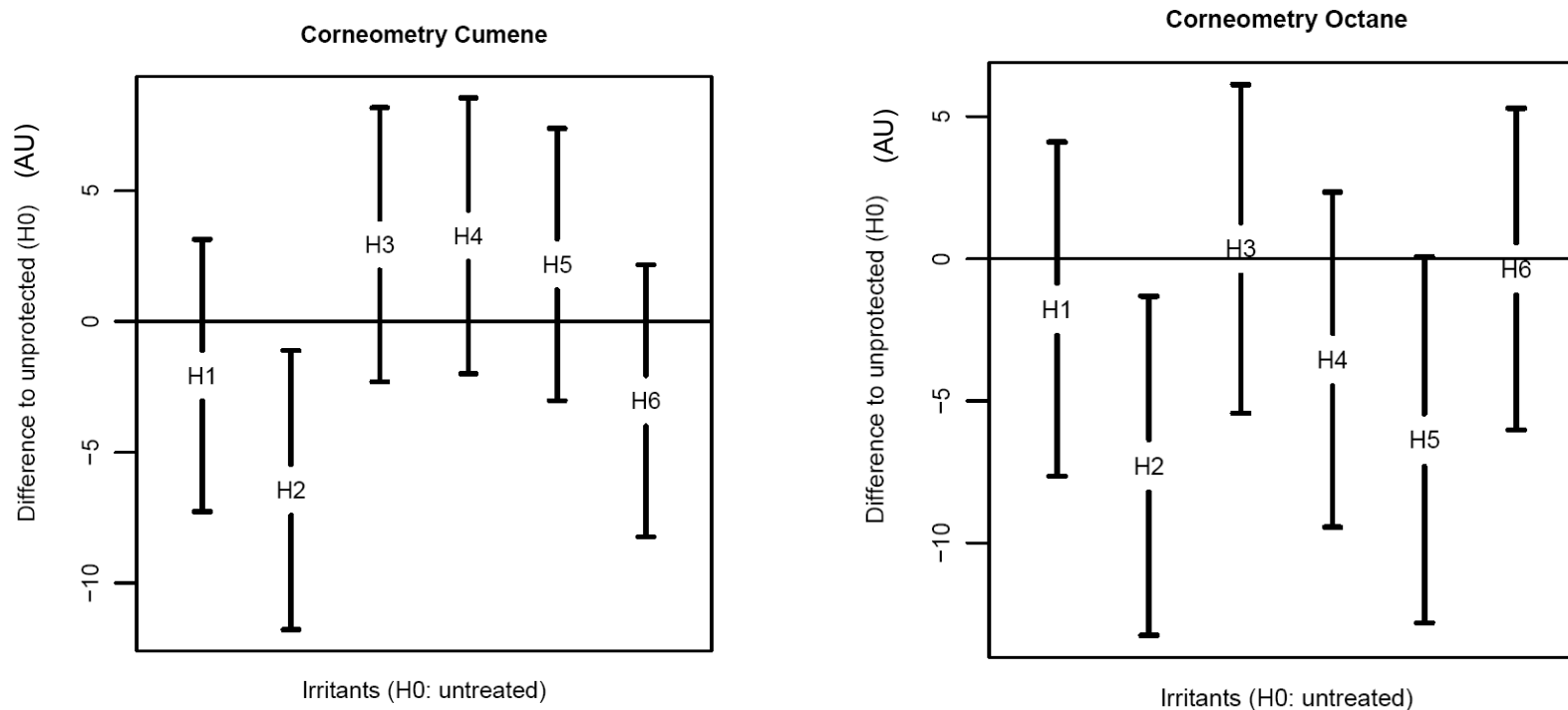


Abb. 16a und b: Darstellung der Stratum corneum-Hydratation an Tag 12 (MW +/- KI) nach präexpositioneller Anwendung von 6 Hautschutzprodukten (H1-H6), n = 20. Darstellung jeweils relativ zum nur irritierten Feld (repräsentiert durch 0- Linie), 2xtgl. Irritation mit Cumol (li) und Irritation mit Octan über 11 Tage. Gegenüber Cumol zeigen H3, H4 und H5 eine nicht signifikante Schutzwirkung, während H2 die Austrocknung signifikant verstärkt. Gegenüber Octan führen H2 und H5 zu einer signifikanten Verstärkung der Dehydratation, während die anderen Produkte keinen Unterschied zum nur irritierten Feld induzieren.

Doppelblinde kontrollierte und randomisierte, repetitive okklusive Irritationsstudie unter Einbeziehung 6 kommerzieller Hautschutzprodukte (H1-H6) (Einzelversuch 9)

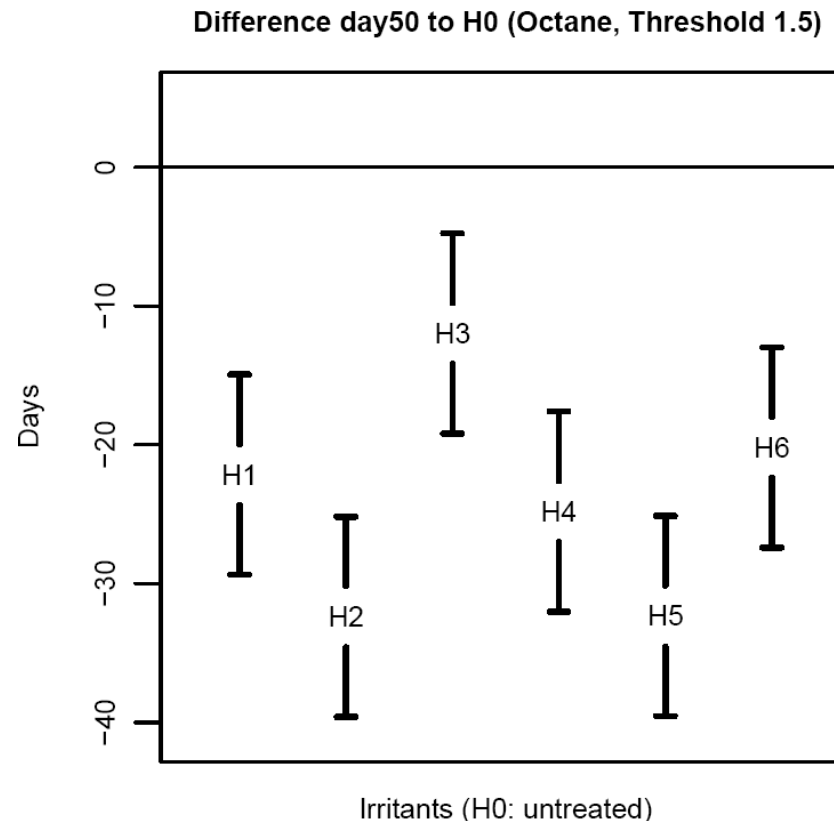


Abb. 17a und b: Darstellung der Summenscore-day50- Werte (MW +/- KI) nach präexpositioneller Anwendung von 6 Hautschutzprodukten (H1-H6) vor Octanirritation, n = 20. Darstellung jeweils relativ zum nur irritierten Feld (repräsentiert durch 0- Linie). Alle Schutzmittel haben bei der Bewertung des Summenscores mit Schwelle 1,5 einen signifikant kleineren Wert für day50 als HO (=kein Schutz).

Doppelblinde kontrollierte und randomisierte, repetitive okklusive Irritationsstudie unter Einbeziehung 6 kommerzieller Hautschutzprodukte (H1-H6) (Einzelversuch 8)

- Tabelle : Schutzfaktoren

treat	irr	ratio	lowerCI	upperCI	p
H1	Cumene	0.66	0.59	0.74	<.0001
H2	Cumene	0.41	0.31	0.51	<.0001
H3	Cumene	0.80	0.70	0.92	0.002
H4	Cumene	0.66	0.58	0.76	<.0001
H5	Cumene	0.61	0.54	0.68	<.0001
H6	Cumene	0.53	0.47	0.59	<.0001
H1	Octane	0.35	0.20	0.59	0.001
H2	Octane	0.05	-0.08	0.18	<.0001
H3	Octane	0.65	0.37	1.10	0.101
H4	Octane	0.27	0.10	0.51	<.0001
H5	Octane	0.05	-0.04	0.15	<.0001
H6	Octane	0.40	0.27	0.65	0.002

Tabelle 1: Schutzfaktor (ratio) als Verhältnis von *day50* für H1-H6 für beide Irritantien Cumol und Octan mit oberen und unteren Konfidenzintervallen bei einem Schwellenwert von 1,5 für den Summenscore.

Doppelblinde kontrollierte und randomisierte, repetitive okklusive Irritationsstudie unter Einbeziehung 6 kommerzieller Hautschutzprodukte (H1-H6) (Einzelversuch 9)

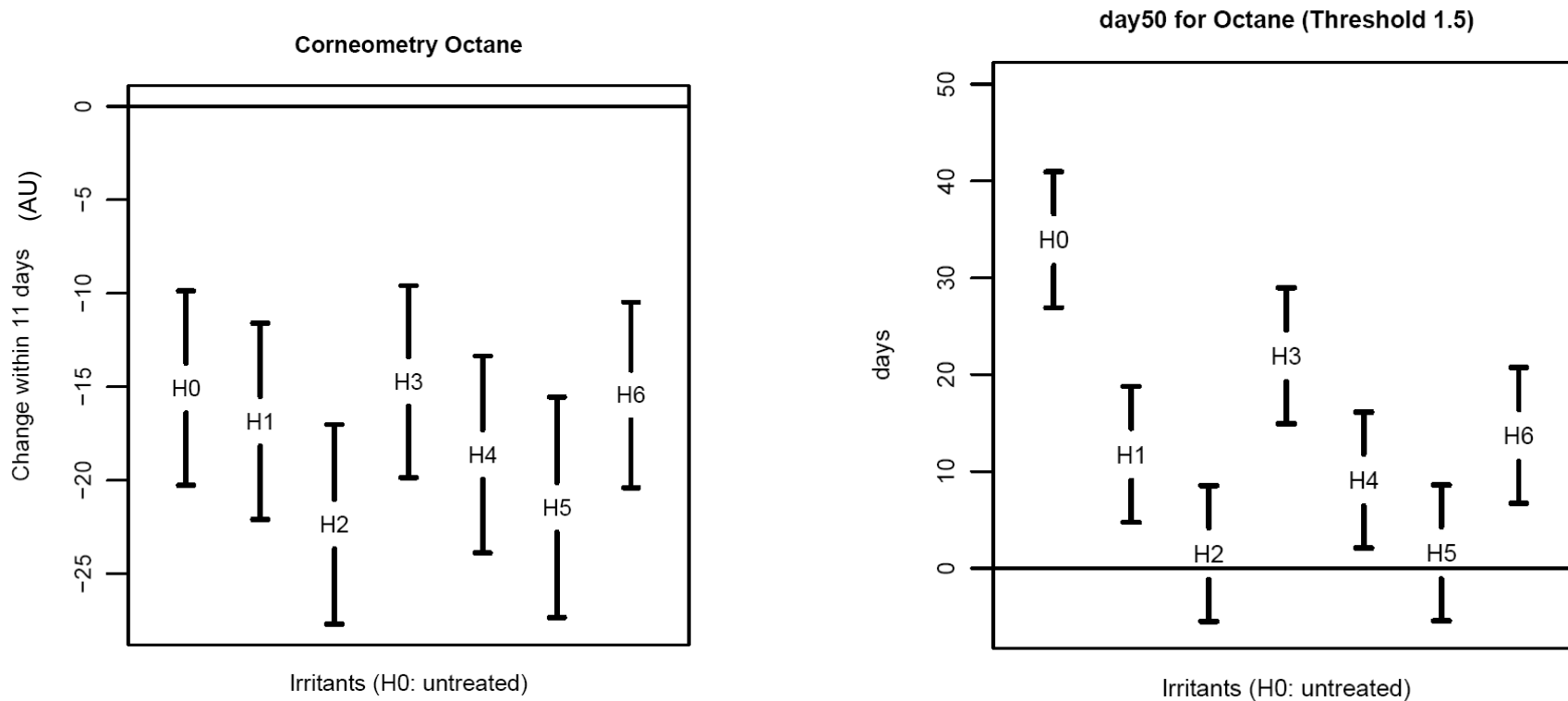


Abb. 18 und 19: Vergleich der Ergebnisse der Corneometrie (Veränderung über die Zeit als MW und KI) und des Summenscores (als MW und KI der *day50*-Werte) exemplarisch für Octan, n = 20. H0: nur irritiertes Feld, H1-H6: mit Hautschutzprodukten vorbehandelte Felder.

Doppelblinde kontrollierte und randomisierte, repetitive okklusive Irritationsstudie unter Einbeziehung von 6 Hautschutzprodukten (H1-H6) (Einzelversuch 9)

- Tabelle 2: Abbrüche

Octan H0	5	Cumol H0	0
O HSP 1	6	C HSP 1	0
O HSP 2	8	C HSP 2	3
O HSP 3	4	C HSP 3	1
O HSP 4	5	C HSP 4	2
O HSP 5	11	C HSP 5	0
O HSP 6	2	C HSP 6	0

Tabelle 2: Anzahl der Feldabbrüche für die einzelnen Hautschutzprodukte und für beide Irritantien, n = 20. Bei Octanirritation verstärken H2 und H5 die Irritation im Vergleich zum nur irritierten Feld, bei Cumolirritation nur H2.

Doppelblinde kontrollierte und randomisierte, repetitive okklusive Irritationsstudie unter Einbeziehung von 6 Hautschutzprodukten (H1-H6) (Einzelversuch 8)

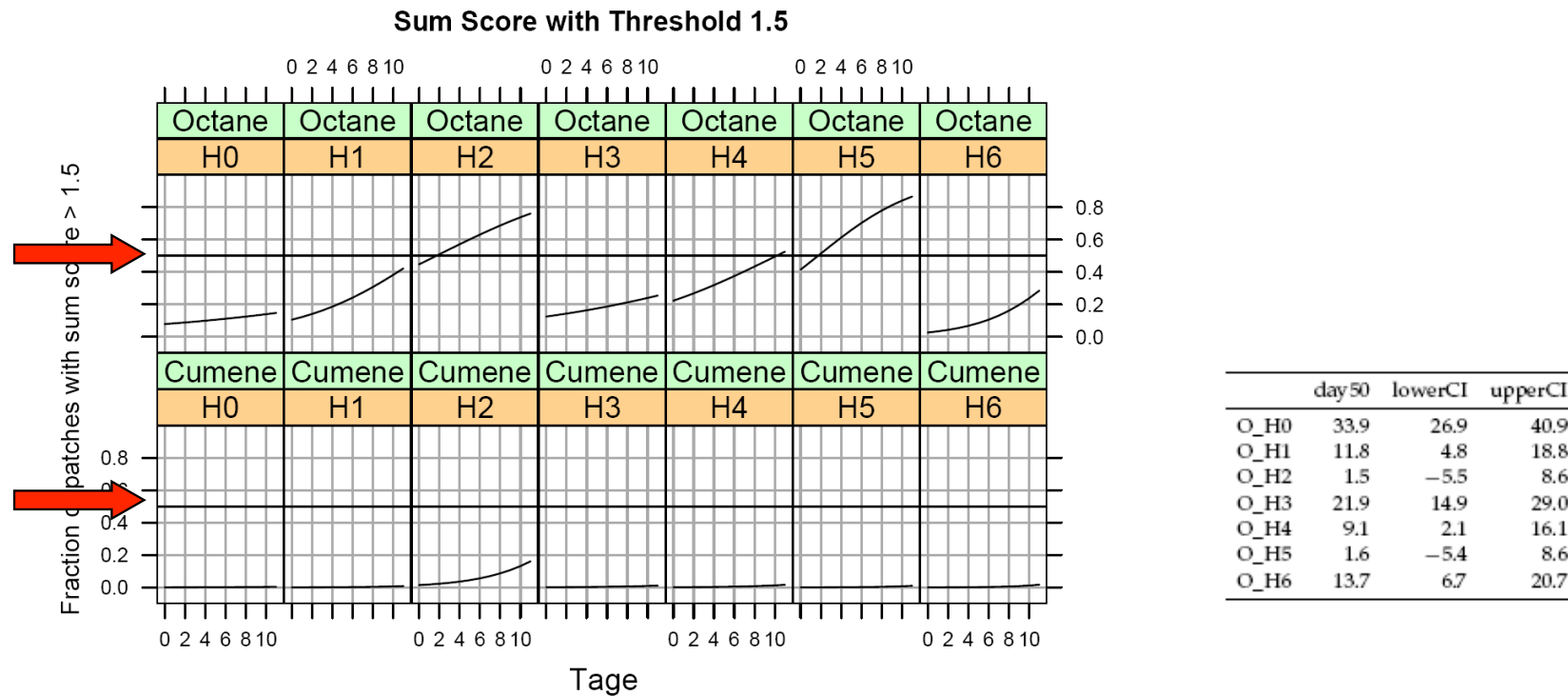


Tabelle 3: Der Wert *day50* ist der Schätzwert für die Anzahl der Tage, nach der 50% der Probanden den Schwellenwert erreicht haben. Die kalkulierte Kurve schneidet die Nulllinie bei Octanirritation nur bei H2, H4 und H5 innerhalb des Versuchszeitraumes (li). Für die anderen Felder liegt der extrapolierte Wert jenseits von 11 Tagen (re: kalkulierte Werte für Octanirritation).

11-tägiger kumulativer okklusiver Irritationstest mit 4 kommerziellen Hautschutzprodukten (HSP) an Octan-Respondern (Einzelversuch 11)

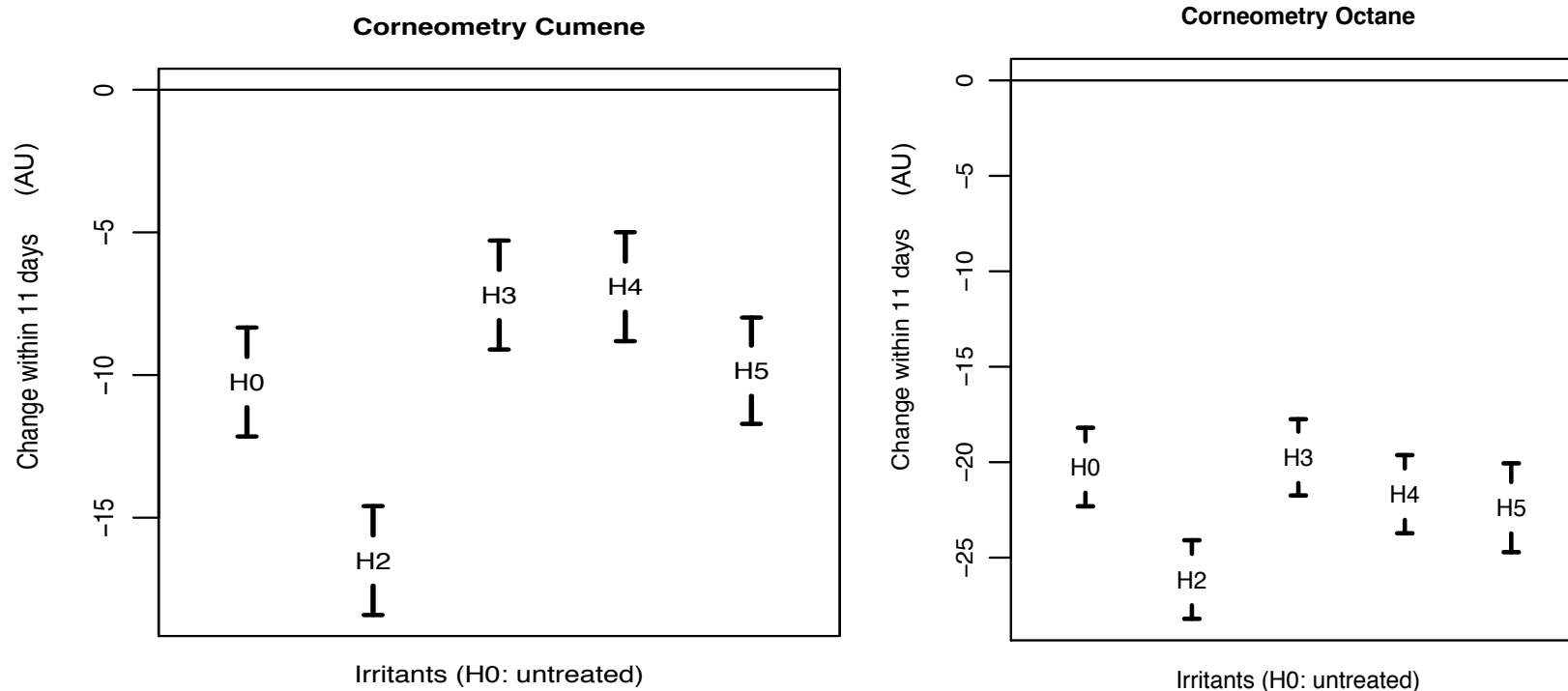


Abb. 20a und b: Absolute Änderungen der Corneometrie-Werte am Ende des Studienzeitraumes von 12 Tagen (Balken: 95% Konfidenzintervalle) für Cumol (re) und Octan (li), n = 20. Auch auf den mit Hautschutzprodukten vorbehandelten Feldern (H2-H5) kommt es jeweils zu einer Austrocknung, wobei die durch H2 induzierte Austrocknung signifikant stärker ist als diejenige auf den nur irritierten Feldern.

11-tägiger kumulativer okklusiver Irritationstest mit 4 kommerziellen Hautschutzprodukten (HSP) an Octan-Respondern (Einzelversuch 11)

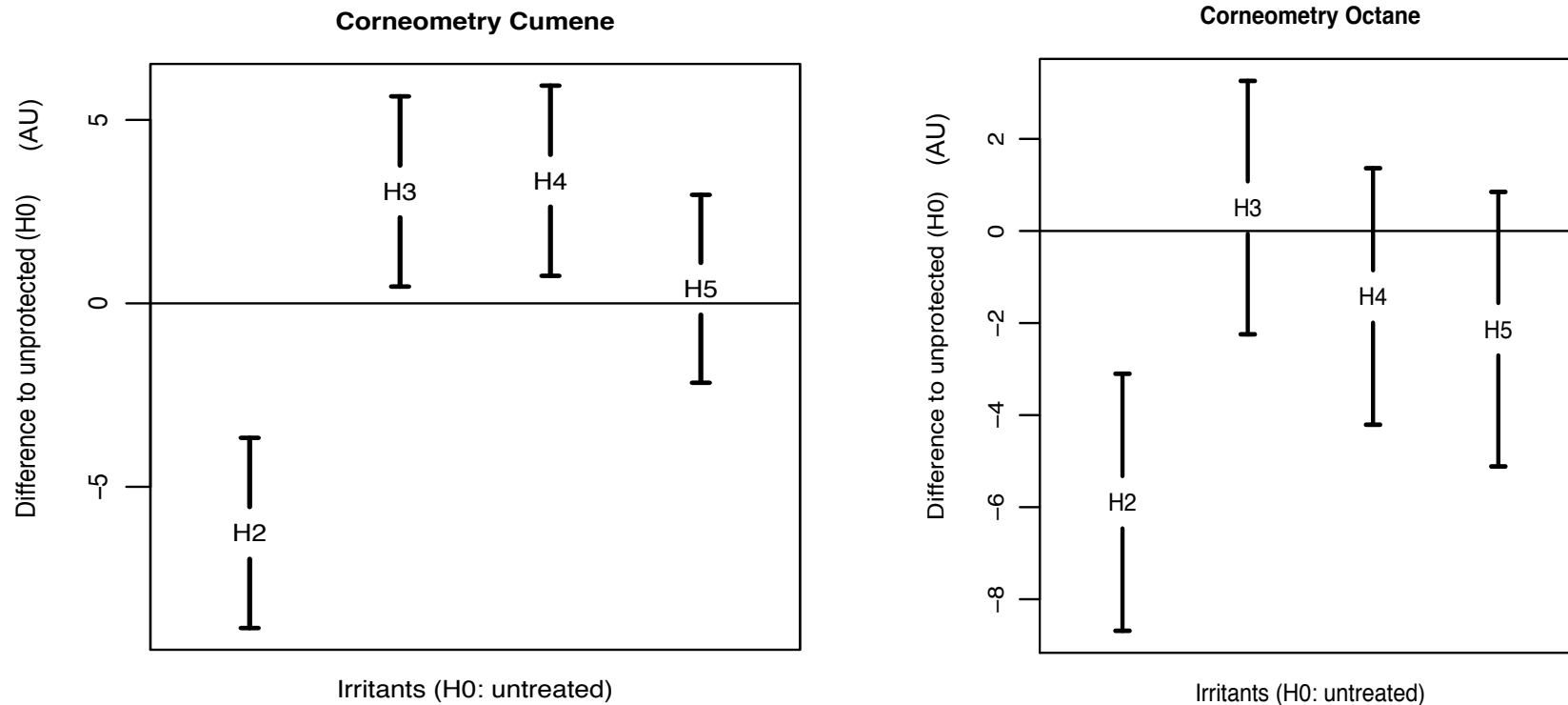


Abb. 21a und b: Relative Änderungen der Corneometrie-Werte am Ende des Studienzeitraumes von 12 Tagen (Balken: 95% Konfidenzintervalle) für Cumol (li) und Octan (re) als Differenz zu H0 (=kein Schutzmittel), n = 20. H3 und H4 schützen signifikant vor Austrocknung durch Cumol, während H2 die Situation bei beiden Irritantien aggraviert

11-tägiger kumulativer okklusiver Irritationstest mit 4 kommerziellen Hautschutzprodukten (HSP) an Octan-Respondern (Einzelversuch 11)

treat	irr	Schwelle10	Schwelle15	Schwelle20
H2	Cumene	0.25	0.33	0.46
H3	Cumene	1.09	0.90	1.28
H4	Cumene	0.61	0.64	0.99
H5	Cumene	0.35	0.36	0.44
H2	Octane	0.49	0.51	0.56
H3	Octane	0.87	0.92	1.05
H4	Octane	0.79	0.77	0.88
H5	Octane	0.37	0.28	0.26

Tabelle 4: Zusammenfassung der aus dem Summenscore ermittelten Schutzfaktoren bei 3 verschiedenen Schwellenwerten von 1,0; 1,5 und 2

11-tägiger kumulativer okklusiver Irritationstest mit 4 kommerziellen Hautschutzprodukten (HSP) an Octan-Respondern (Einzelversuch 11)

- Tabellen 5a und b

	delday50	lowerCI	upperCI	p		delday50	lowerCI	upperCI	p
C.H2	-24.3	-27.2	-21.3	<.0001	O.H2	-3.5	-6.4	-0.6	0.010
C.H3	-3.7	-6.6	-0.7	0.006	O.H3	-0.6	-3.5	2.3	0.998
C.H4	-13.0	-15.9	-10.1	<.0001	O.H4	-1.6	-4.5	1.3	0.611
C.H5	-23.4	-26.3	-20.4	<.0001	O.H5	-5.0	-7.9	-2.0	<.0001

Tabellen 5a und b: Differenzen der aus dem Summenscore ermittelten *day50*-Werte am Studienende relativ zu H0 (=kein Schutzmittel) für Cumol (li) und Octan (re) bei einem Schwellenwert von 1,5. Die Spalten *lowerCI* und *upperCI* geben die 95% Konfidenzintervalle wider, die p-Werte in der letzten Spalte sind für multiple Testungen korrigiert. Ein Hautschutzprodukt mit Schutzwirkung würde sich durch *positive delday50-Werte* auszeichnen.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (I) (Versuch 13)

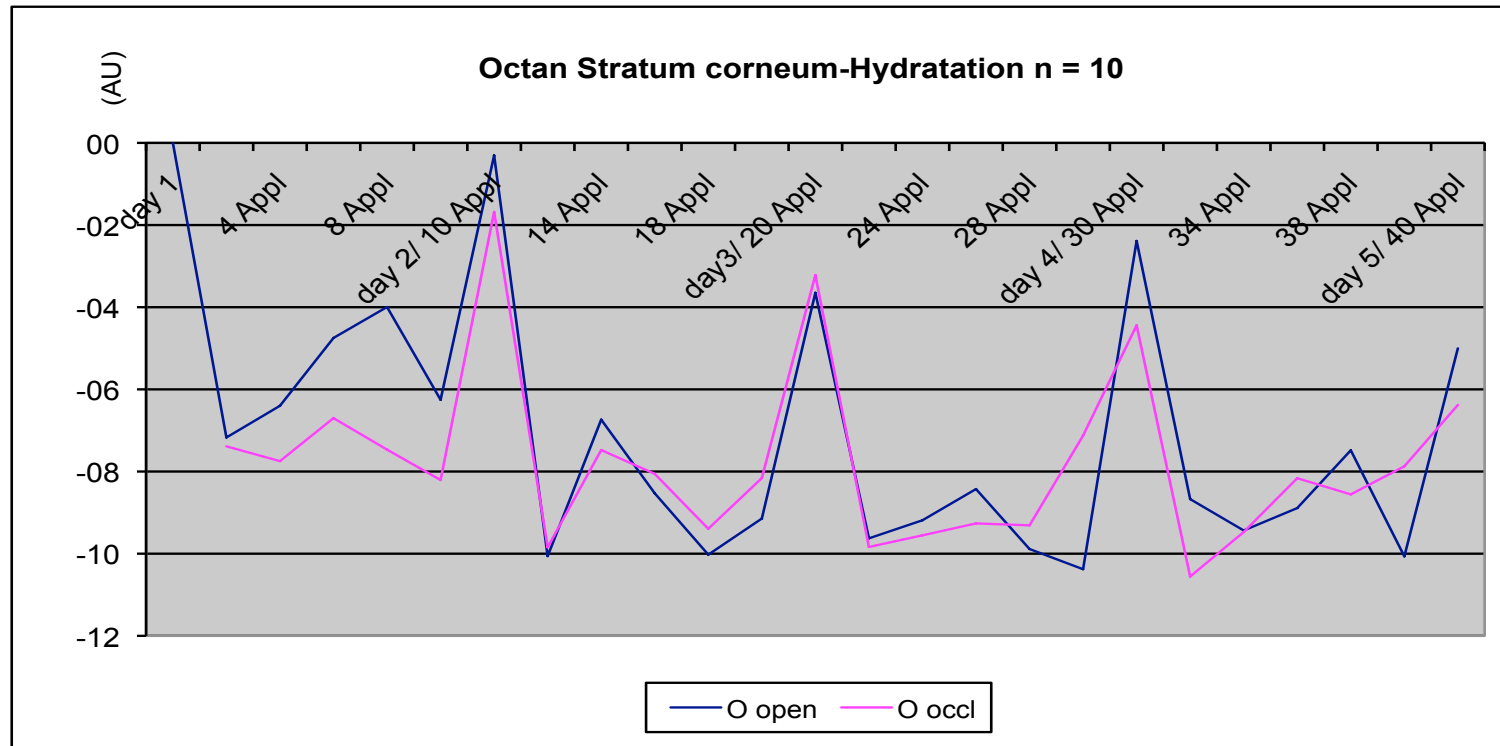


Abb. 22: Verlauf der Corneometrie- Werte bei repetitiver offener und okklusiver Applikation von Octan über 5 Tage im Halbseitenversuch. Darstellung der Mittelwerte.
 Auf dem Feld mit offener Exposition erfolgte die Applikation 10x tgl., auf dem Testareal mit okklusiver Applikation 2x tgl.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (I) (Versuch 13)

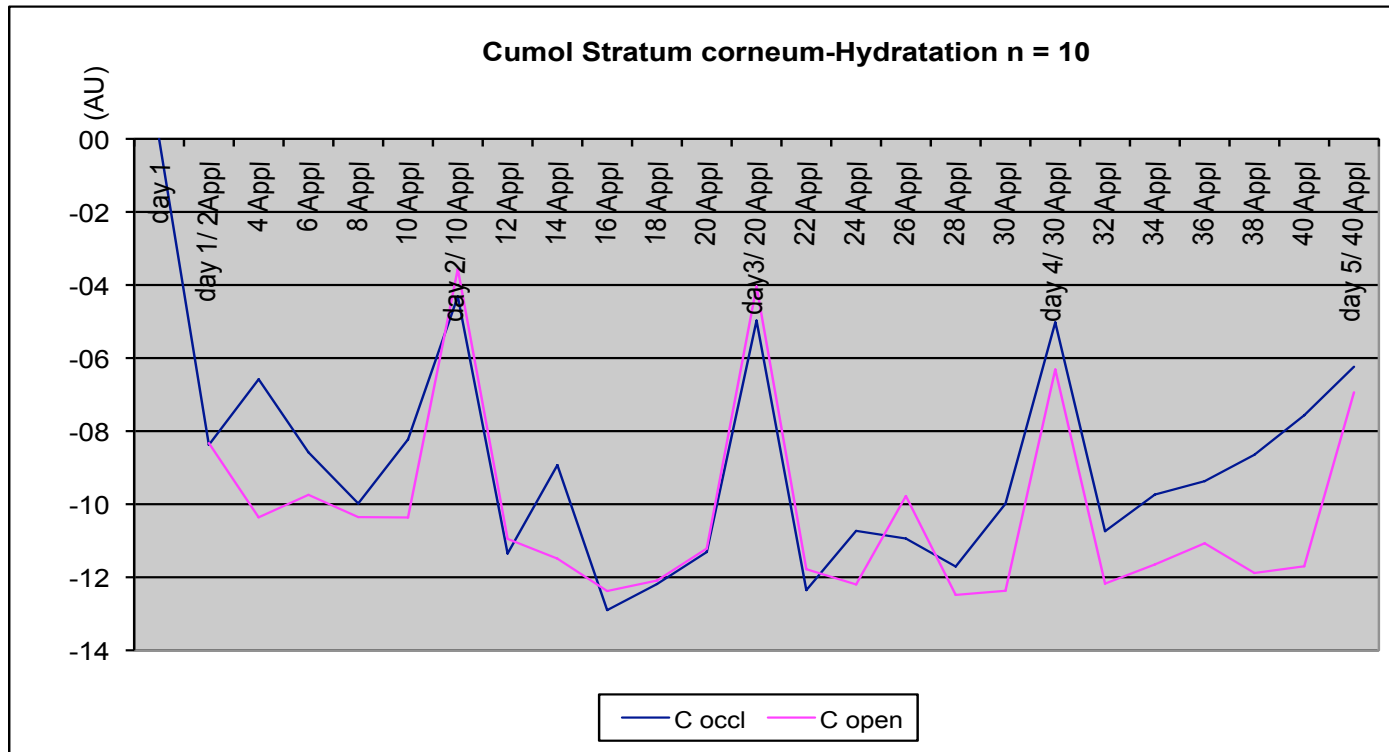


Abb. 23: Verlauf der Corneometrie-Werte bei repetitiver offener und okklusiver Applikation von Cumol über 5 Tage im Halbseitenversuch. Darstellung der Mittelwerte. Auf dem Feld mit offener Exposition erfolgte die Applikation 10x tgl., auf dem Testareal mit okklusiver Applikation 2x tgl.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (I) (Versuch 13)

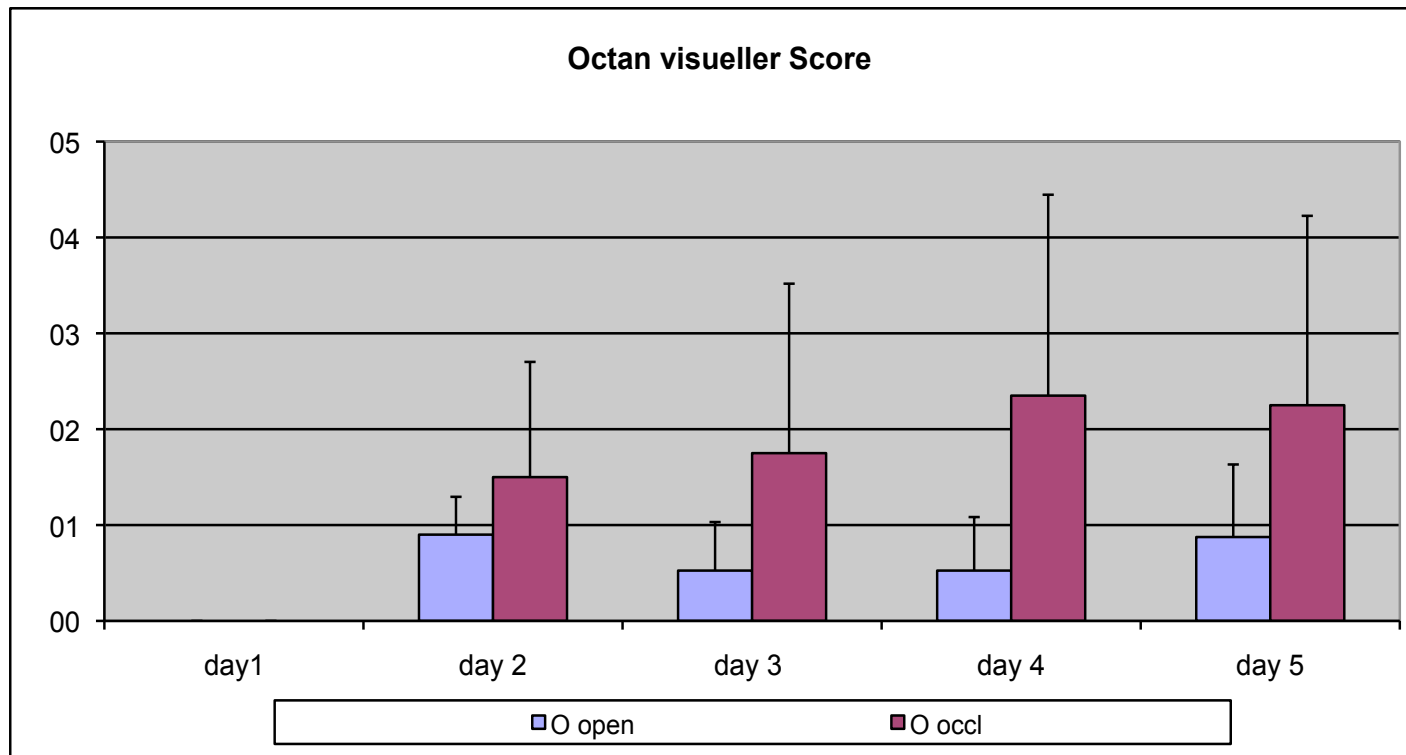


Abb. 24: Entwicklung des Summenscores bei offener und okklusiver Applikation von Octan über 5 Tage, n = 10. Darstellung der Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen. Der Unterschied zwischen des Irritationsgrades bei offener vs. okklusiver Applikation erreicht das Signifikanzniveau an Tag 5 nicht (p= 0,059).

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (I) (Versuch 13)

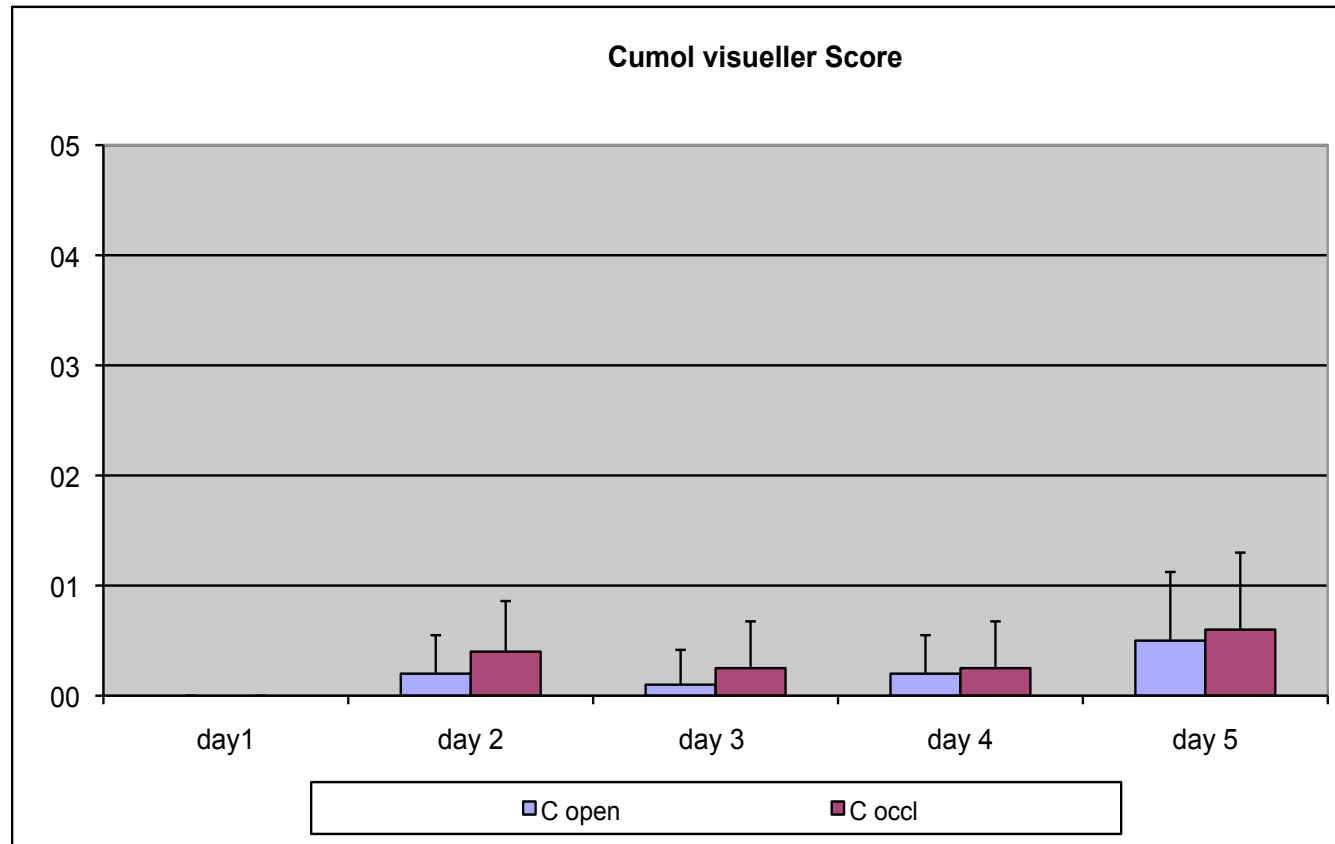


Abb. 25: Entwicklung des Summenscores bei offener und okklusiver Applikation von Cumol über 5 Tage, n = 10. Darstellung der Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

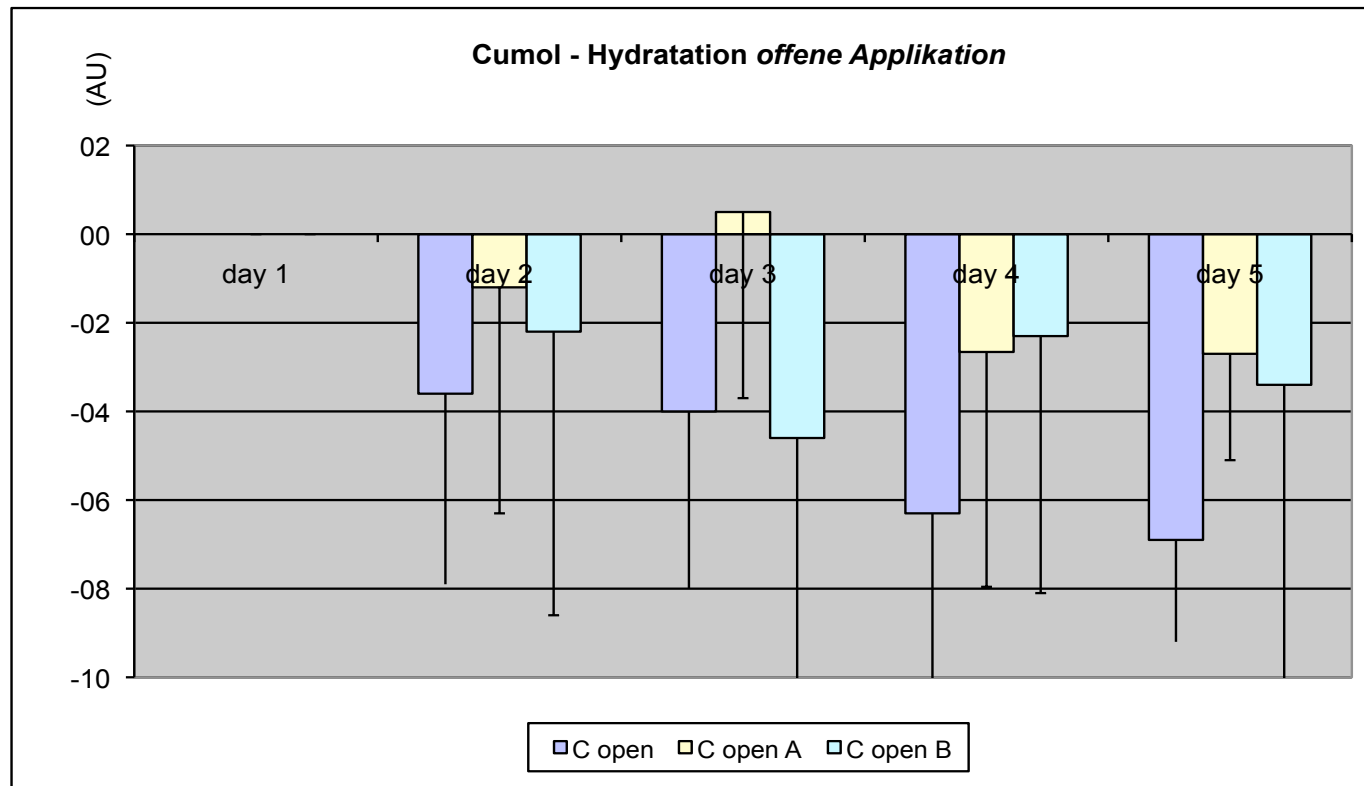


Abb. 26: Offene Exposition: Vergleich der Dehydratation des Stratum corneum auf dem ungeschützten Cumolfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6). Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

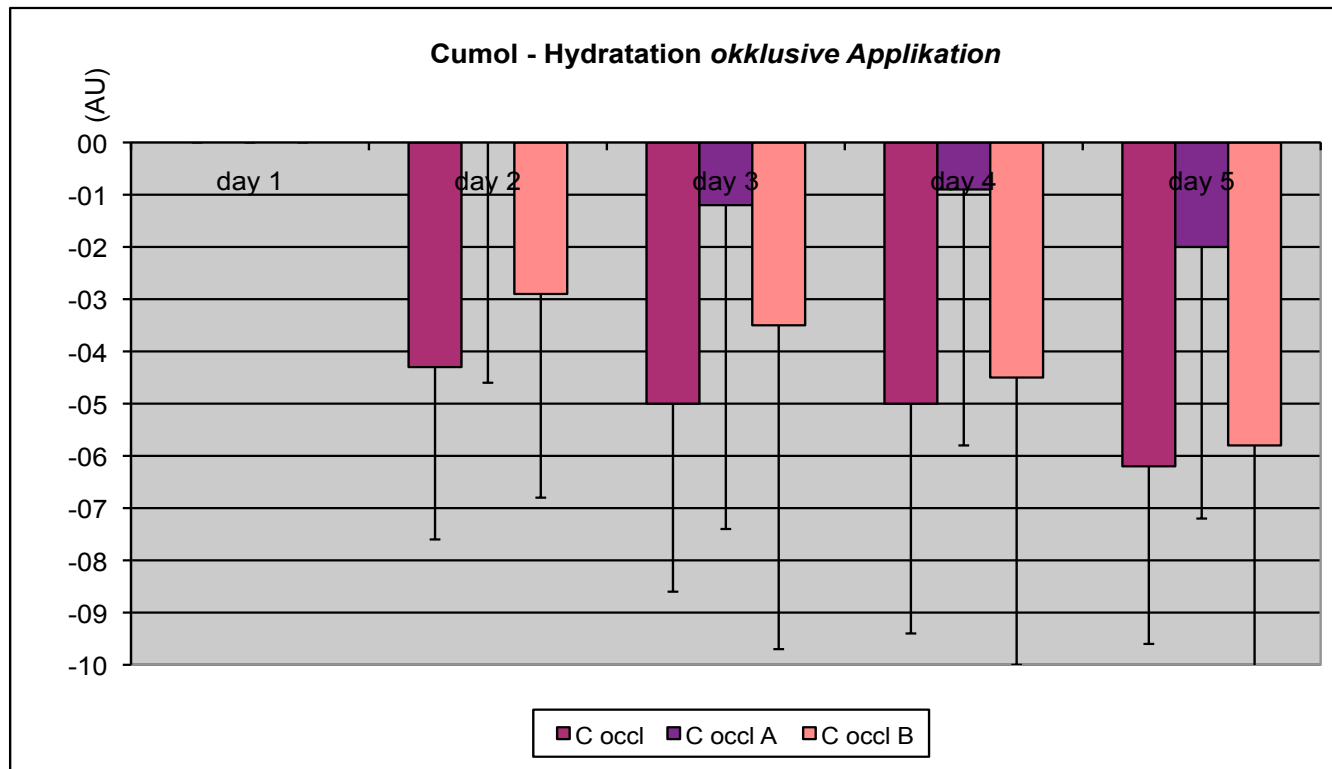


Abb. 27: Okklusive Exposition: Vergleich der Dehydratation des Stratum corneum auf dem ungeschützten Cumolfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6).

Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

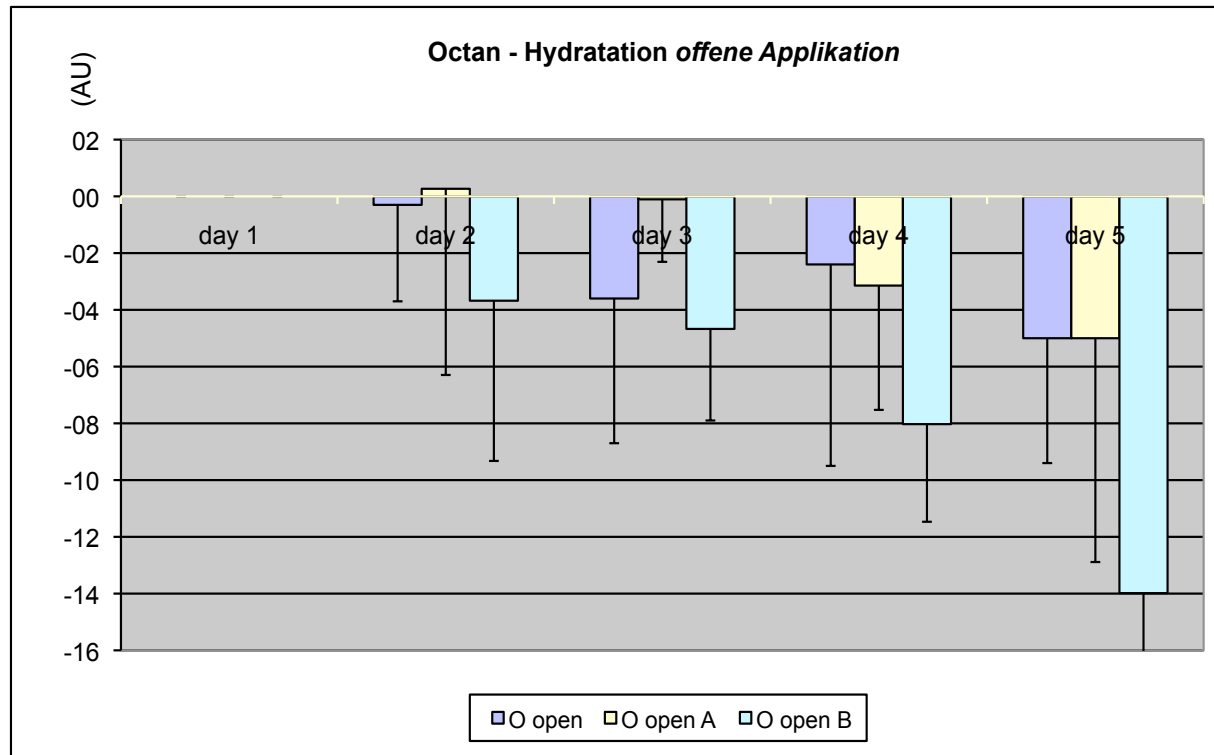


Abb. 28: Offene Exposition: Vergleich der Dehydratation des Stratum corneum auf dem ungeschützten Octanfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6).

Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen. Produkt „B“ bewirkt eine Irritationsverstärkung. 33

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

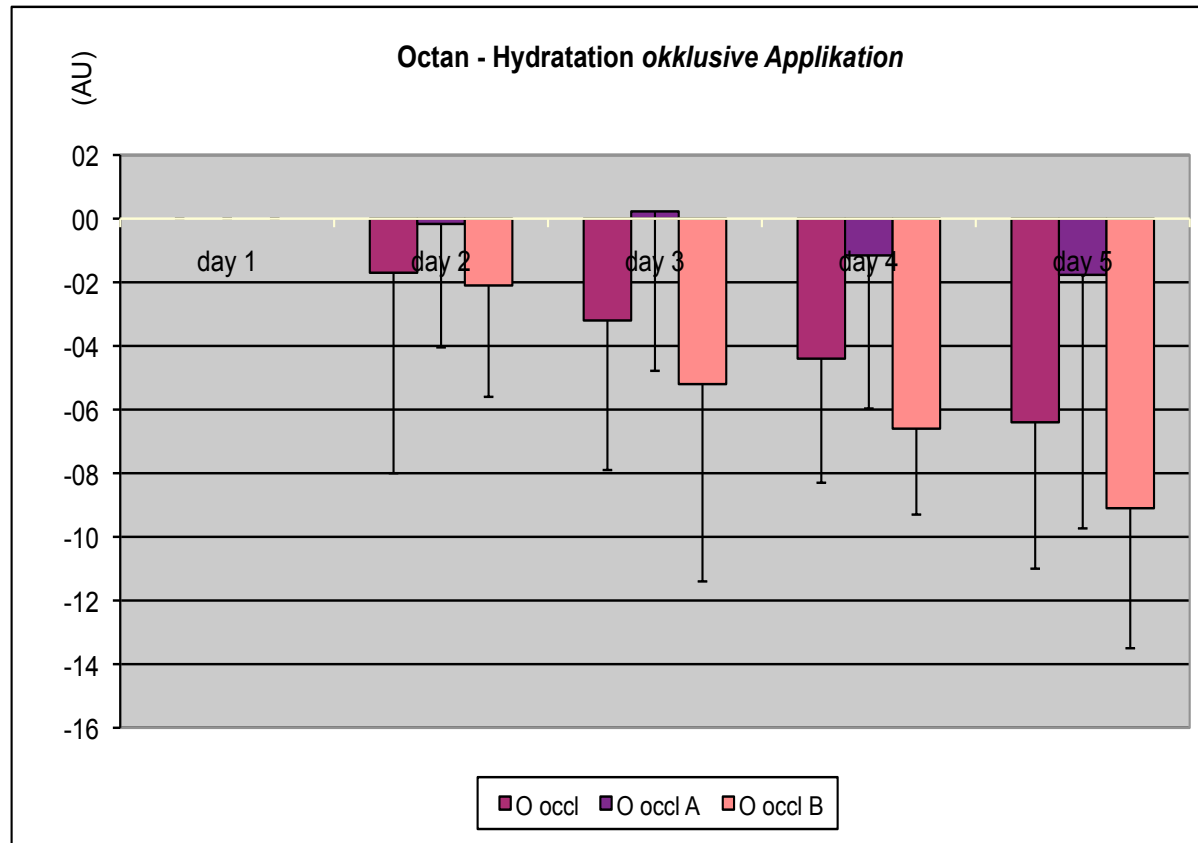


Abb. 29: Okklusive Exposition: Vergleich der Dehydratation des Stratum corneum auf dem ungeschützten Octanfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6).

Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen. Produkt „B“ bewirkt eine Irritationsverstärkung. 34

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

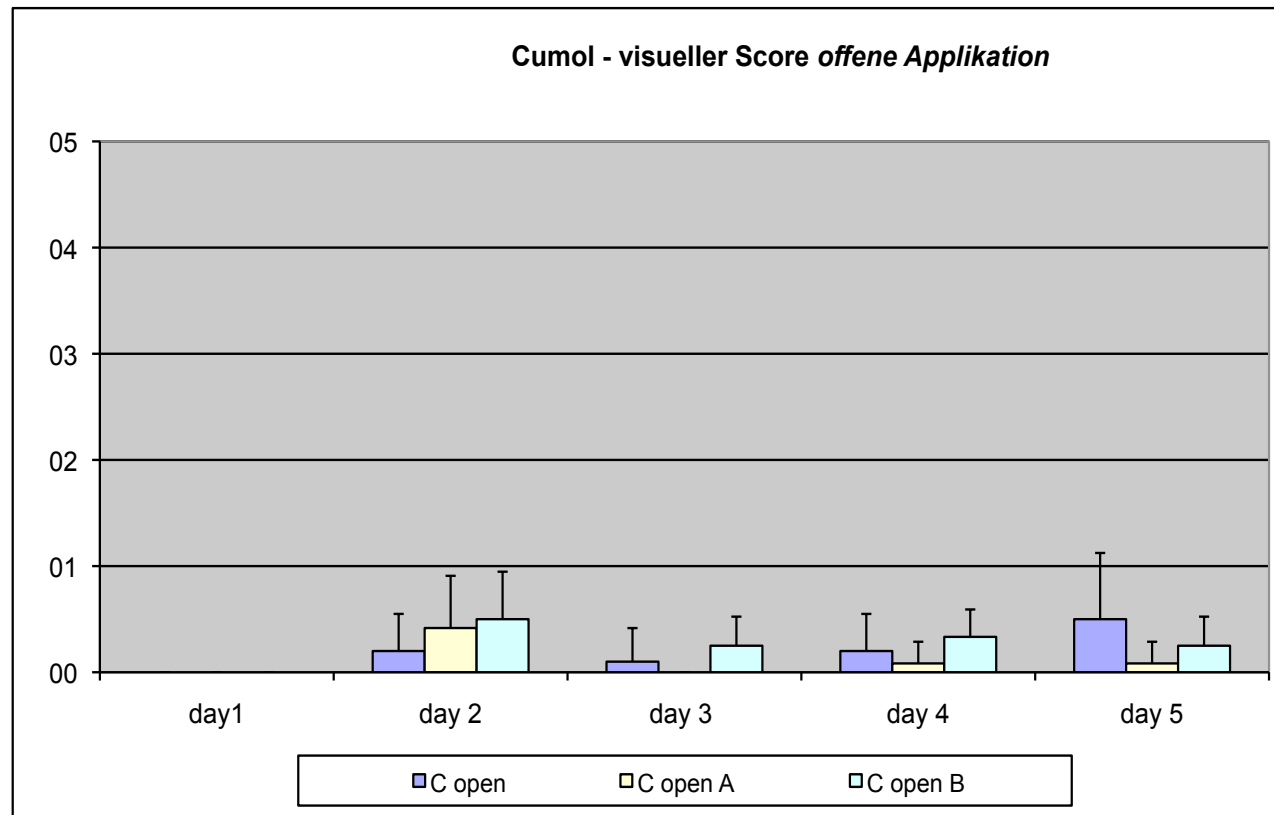


Abb. 30: Offene Exposition: Vergleich des Summenscores auf dem ungeschützten Cumolfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6). Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

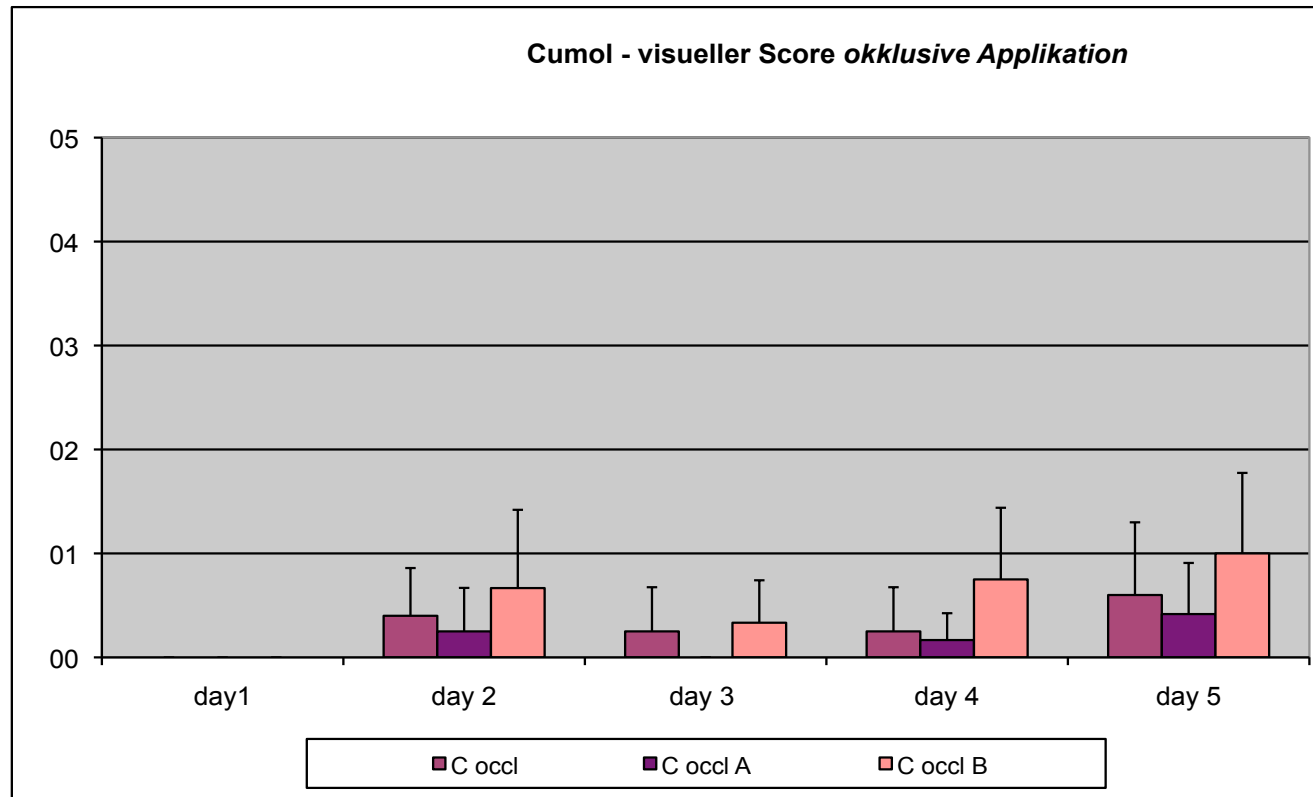


Abb. 31: Okklusive Exposition: Vergleich des Summenscores auf dem ungeschützten Cumolfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6). Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

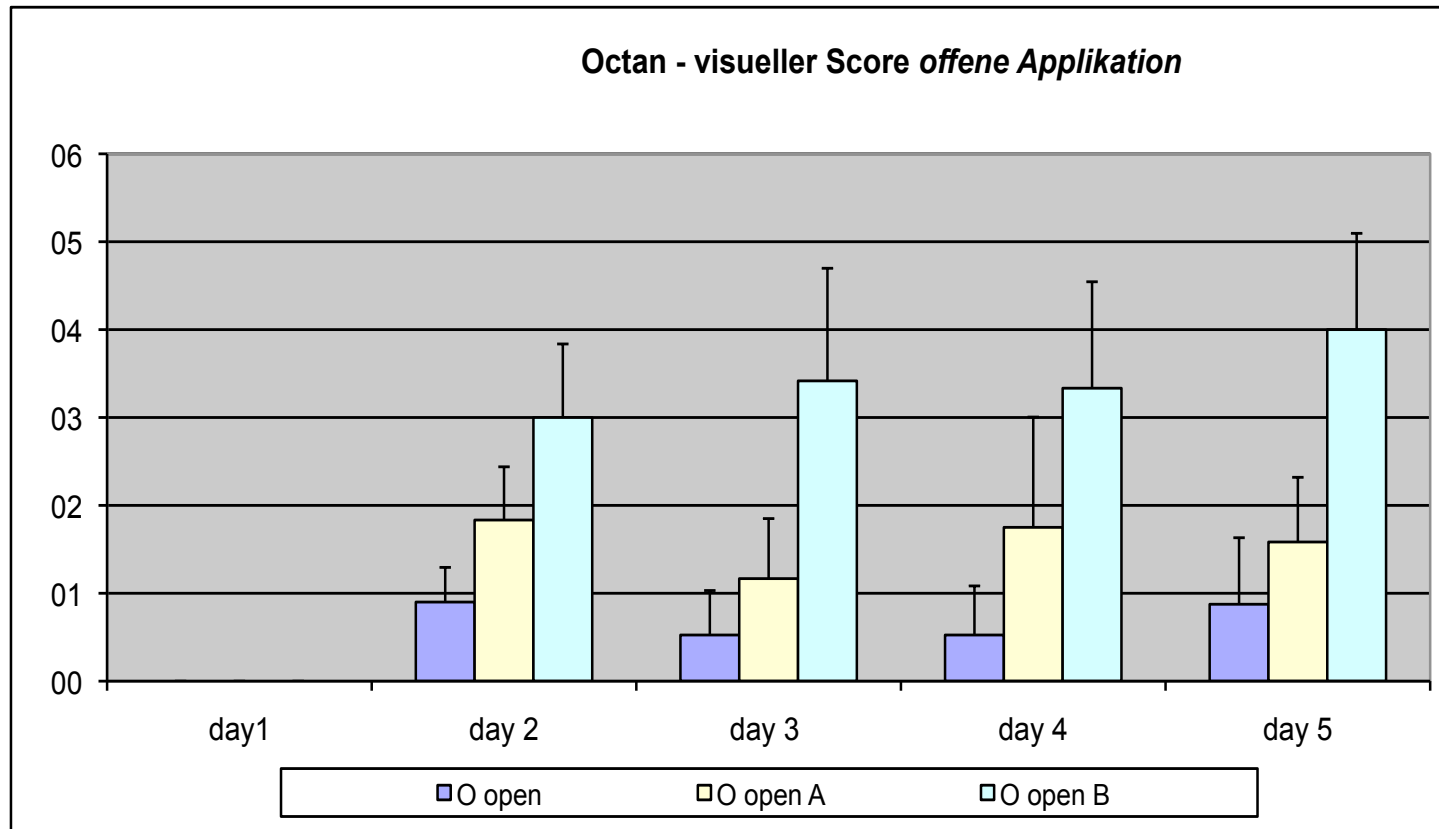


Abb. 32: Offene Exposition: Vergleich des Summenscores auf dem ungeschützten Octanfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6). Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen. Irritationsverstärkung durch Produkt „B“.

Vergleich der Irritationswirkung bei offener und geschlossener repetitiver Applikation von Cumol und Octan im Halbseitenvergleich (II) mit 2 kommerziellen HSP (Versuch 14)

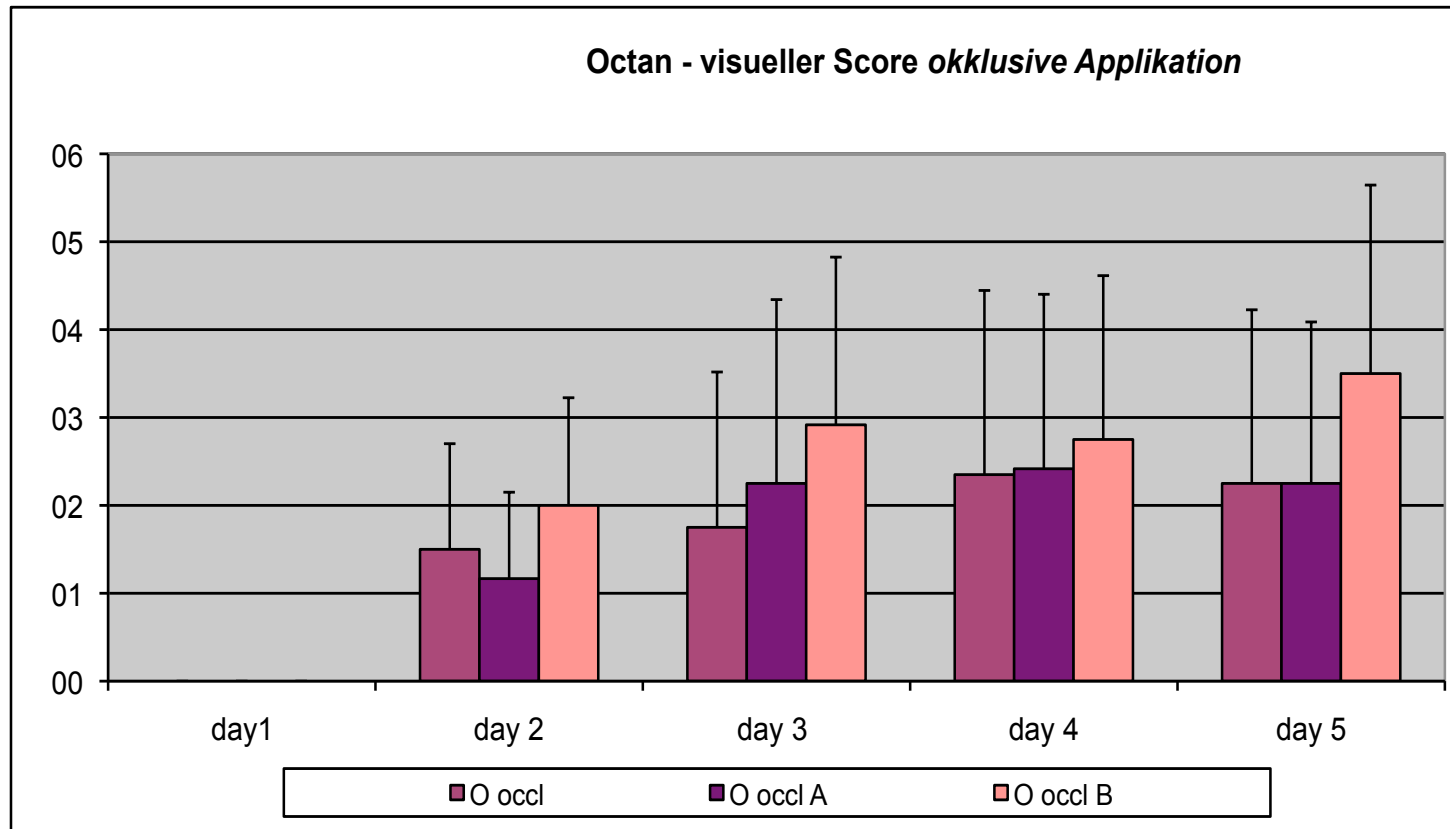


Abb. 33: Okklusive Exposition: Vergleich des Summenscores auf dem ungeschützten Octanfeld (n=10) im Vergleich zu den mit Hautschutzprodukten „A“ bzw. „B“ vorbehandelten Feldern (n=6). Darstellung als Mittelwerte. Fehlerbalken: Standardabweichungen. Irritationsverstärkung durch Produkt „B“.