

Jakob Torp Madsen

Microvesicle Formulations and Contact Allergy - Experimental Studies in In-Vitro, Mice and Man

Resumé

Kosmetik- og lægemiddelindustrien udvikler hele tiden nye formuleringstyper til lokal anvendelse med det formål at forbedre effekten, beskytte de aktive stoffer mod nedbrydning og ikke mindst øge den kosmetiske oplevelse. Udviklingen af mikro- og nanovesikler i 1960'erne gjorde det muligt at indkapsle aktive ingredienser i produkterne for at beskytte dem mod nedbrydning og for at øge penetrationen i huden med henblik på at øge effekten. Flere hudprodukter, der anvender denne teknologi, er markedsført. Enkelte kasuistiske meddelelser har antydnet, at disse nye formuleringsmetoder kan øge det indkapslede stofs allergifremkaldende egenskaber.

Formålet med denne ph.d.-afhandling er at undersøge, hvorvidt indkapsling af kendte allergener i sådanne vesikelformuleringer øger stoffernes sensibiliserings- og provokationsegenskaber for udvikling af kontaktallergi.

Første del undersøger, hvordan indkapslingen af allergenerne isoeugenol, dinitro-chlorobenzen og kaliumdikromat indkapslet i liposomer, ethosomer og polycaprolacton påvirker sensibiliseringsfasen i en musemodel. Sensibiliseringstesten "The Local Lymph Node Assay", der er valideret og godkendt af OECD og FDA, anvendes. Forsøgene viser, at ethosomer øger de lipofile allergeners (isoeugenol og dinitro-chloro-benzene) sensibiliseringsegenskaber, hvorimod polycaprolacton beskytter mod sensibilisering. Indkapslingen af kaliumdikromat i alle tre vesikelsystemer har ingen effekt på sensibiliseringen. Hvorvidt størrelsen af vesiklerne spiller en rolle, er uklart, da der fremkommer modsatrettede resultater.

Anden del af afhandlingen viser resultaterne fra kliniske provokationsforsøg på præ-sensibiliserede, frivillige forsøgspersoner, der tidligere har fået påvist en positiv lappeprøve (epikutantest) over for isoeugenol eller methyldibromoglutaronitril. Epikutantest med allergenerne fremkalder en signifikant kraftigere eksemreaktion for ethosomformuleringens vedkommende sammenlignet med formuleringen uden brug af ethosomer. En "repeated open application test" viser ingen signifikant forskel på de to formuleringstyper.

Tredje del forsøger at påvise en sammenhæng mellem den påviste øgede sensibiliseringsgrad for ethosomformuleringerne og den perkutane absorption/penetration. Disse studier er udført på kadaverhud med brug af Franz-celler. Der kan ikke påvises en sammenhæng mellem penetrationsdybden eller den perkutane absorption og sensibiliseringsgraden med allergenerne formuleret med og uden ethosomer. Tværtimod ser det ud til, at allergenets penetrationsdybde ikke spiller nogen rolle for sensibiliseringspotentiallet.

Konklusion

Formuleringen af lipofile kontaktallergener i nogle vesikelsystemer kan øge allergenets sensibiliserende og provokerende egenskaber. Den kliniske betydning er ikke klarlagt,

men kosmetik- og lægemiddelindustrien bør overveje risikoen for udvikling af kontaktallergi, når de udvikler nye produkter, der gør brug af denne teknologi. Når hudlæger undersøger for en kontaktallergi forårsaget af et forbrugerprodukt, der anvender denne indkapslingsteknologi, skal risikoen for et falsk negativt resultat nøje overvejes, hvis der udelukkende er testet med konventionelle vehikler. Hvis det er muligt, bør man teste med det anvendte vesikelsystem som vehikel.