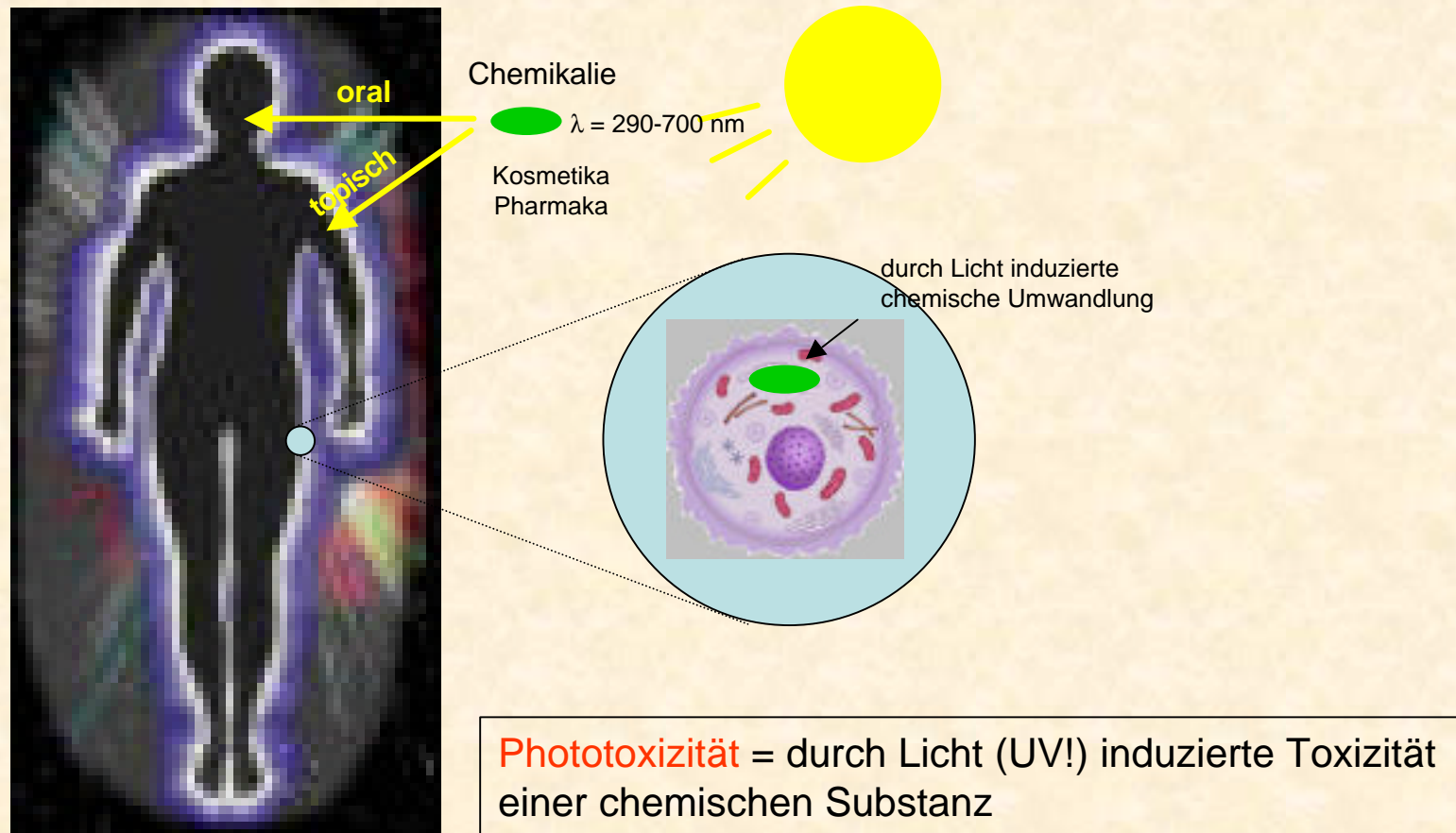
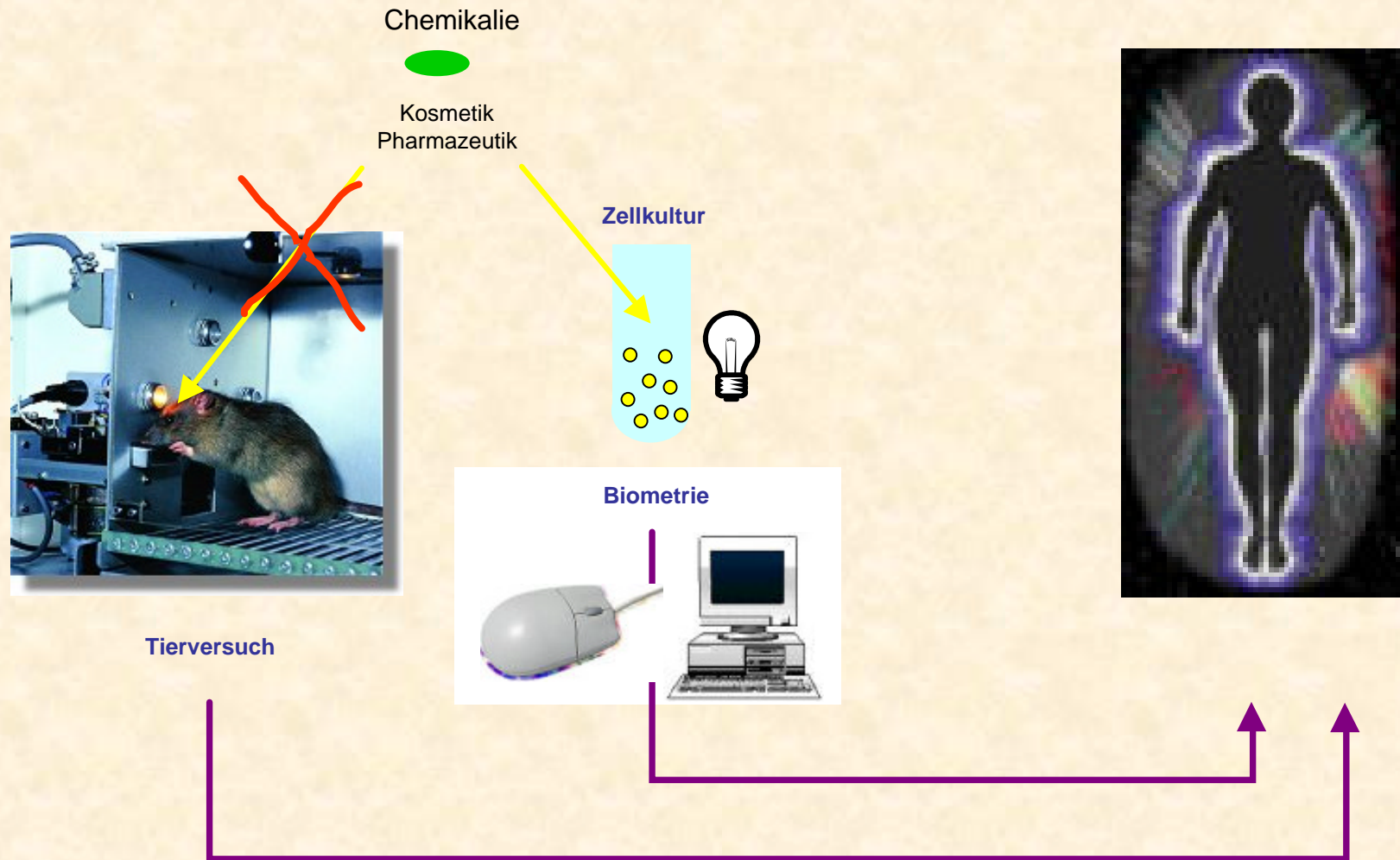


Identifizierung des phototoxischen Potentials von chemischen Inhaltsstoffen – ein wichtiges Anliegen des Verbraucherschutzes

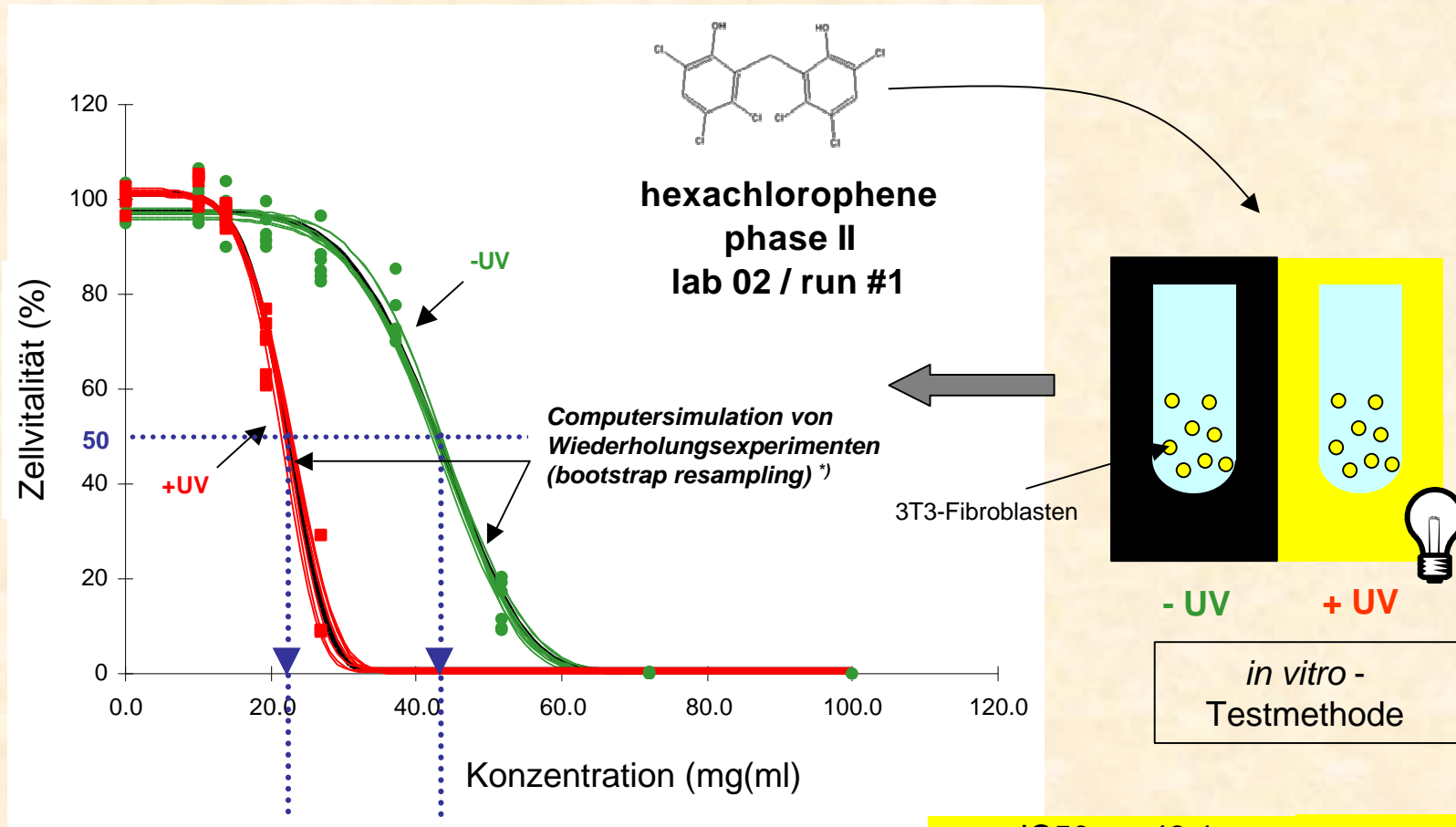


Erkennung und Quantifizierung des phototoxischen Potentials chemischer Substanzen, die systemisch oder topisch in/auf die Haut des Menschen gelangen können - ein wichtiger Beitrag zum Verbraucherschutz

In vitro Toxikologie:
Abschätzung des phototoxischen Potentials unter Vermeidung von Tierversuchen



Berechnung eines quantitativen Phototoxizitätsparameters aus Paaren von UV(-)/UV(+) Dosis-Wirkungs-Kurven: Der Photoirritationsfaktor (PIF)



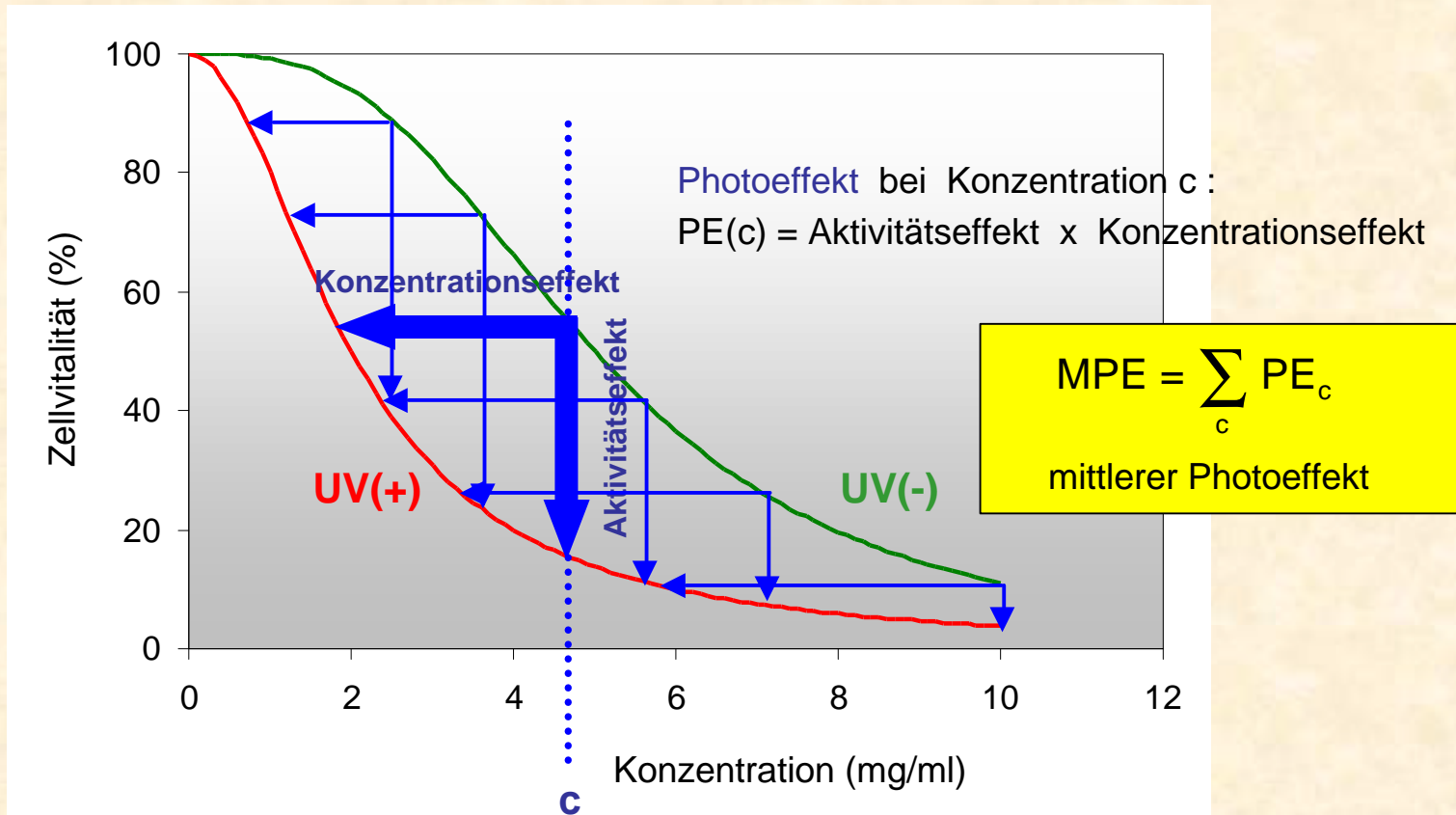
$IC_{50+} = 22.7$ $IC_{50-} = 43.1$
 $(s_+ = 3.3)$ $(s_- = 2.2)$

$$PIF = \frac{IC_{50-}}{IC_{50+}} = \frac{43.1}{22.7} = 1.9 \quad (s_{PIF} = 0.29)$$

„photo irritation factor“

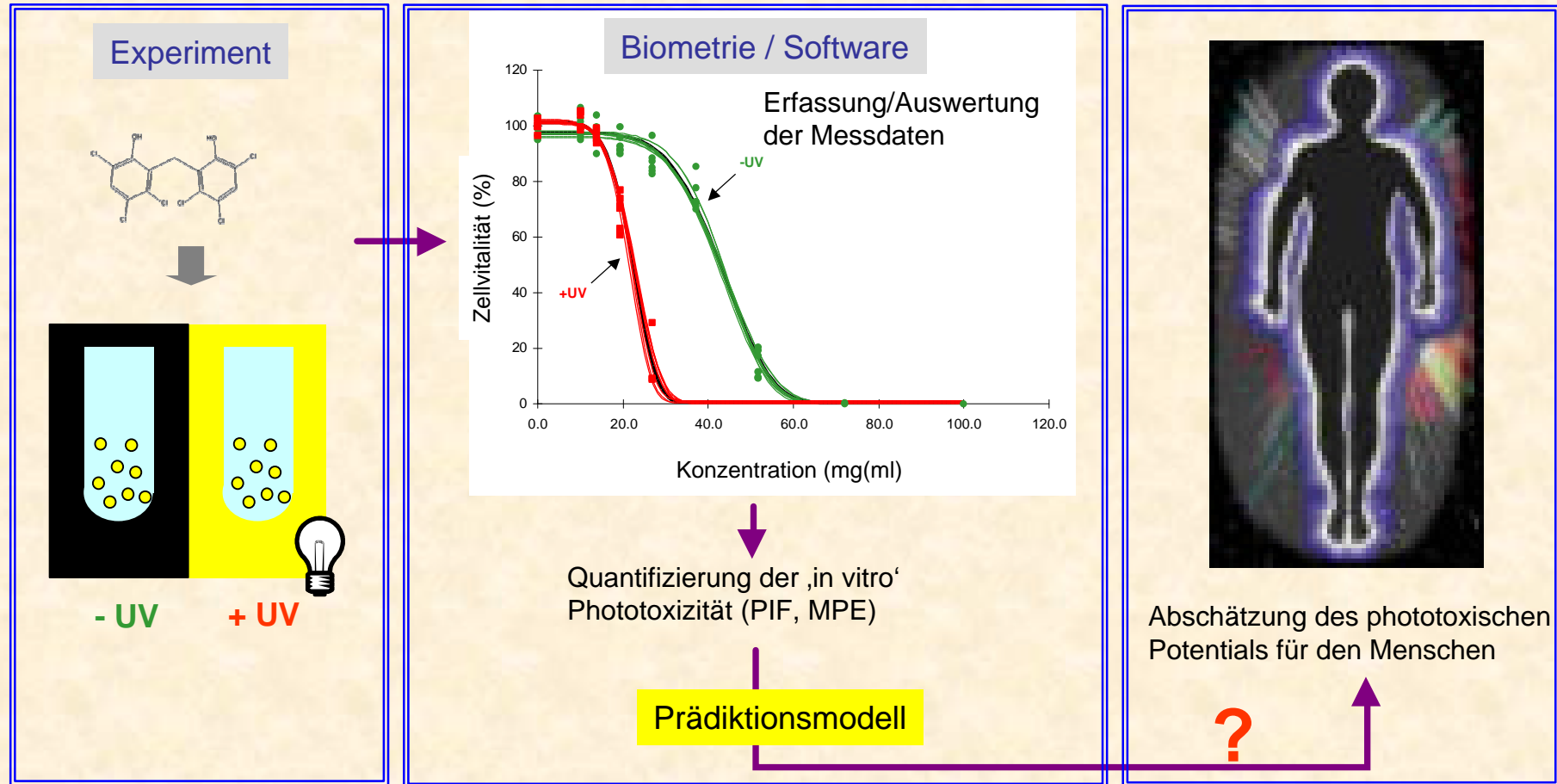
*) Holzhütter, H.G. and Quedenau, J.
Mathematical Modelling of Cellular Responses to External Signals J. Biol. Systems 3 (1995), 127-138

Ableitung eines universellen quantitativen Phototoxizitätsparameters :
Der mittlere Photoeffekt (MPE)



Holzhütter, H.G. A General Measure of In Vitro Phototoxicity Derived from Pairs of Dose-Response Curves and its Use for Predicting the In Vivo Phototoxicity of Chemicals. *ATLA* 25 (1997), 445-462

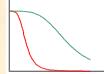
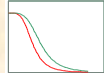
Die Verwendung der *in vitro* Testergebnisse zur Abschätzung der *in vivo* Phototoxizität erfordert ein biometrisches Vorhersagemodell



Peters, B. and Holzhütter, H.G. *In vitro phototoxicity testing: Development and validation of new concentration response analysis software and biostatistical analyses related to the use of various prediction models*
ATLA 30 (2002), 415-432

Validierung und Optimierung der Testmethodik in zwei internationalen Studien

Prädiktionsmodell = Klassifikationsmodell

<i>in vitro</i> Testergebnis	<i>in vivo</i> Einstufung
Berechneter Toxizitätsparameter ist größer als kritischer Grenzwert (cut off) 	phototoxisch
Berechneter Toxizitätsparameter ist kleiner als kritischer Grenzwert (cut off) 	nicht phototoxisch

Datenbasis umfasste 40 Chemikalien mit bekannter *in vivo* Phototoxizität, getestet in 13 internationalen Laboratorien

Einstufungsergebnis für **40** Testsubstanzen (gemittelt über die einzelnen Laborergebnisse)

	phototoxisch <i>in vivo</i>	nicht phototoxisch <i>in vivo</i>
phototoxisch <i>in vitro</i>	25 (MPE) 24 (PIF)	0 (MPE) 1 (PIF)
nicht phototoxisch <i>in vitro</i>	0 (MPE) 1 (PIF)	15 (MPE) 14 (PIF)

Chemikalie		phase II 9 Labore	phase III 4 Labore
nicht phototoxisch 'in vivo'	para-Aminobenzoic acid (PABA)	1	
	Penicillin G	2	
	Sodium lauryl sulfate	3	
	Chlorhexidine dihydrochloride	4	
	Hexachlorophene	5	
	2-hydroxy-4-methoxybenzophenone ?	6	
	3-Benzylidene camphor	7	
	4-Methylbenzylidene camphor	8	
	Benzophenone-4	9	
	Benzylidene camphor sulfonic acid	10	
	Lauryl sulfate sodium	11	
	L-Histidin free base	12	
	Octyl methoxycinnamate	13	
	Octyl salicylate	14	
	Polyacrylamidomethyl benzylidene camphor	15	
	Terephthalidene dicamphor sulfonic acid	16	
phototoxisch 'in vivo'	Musk ambrette	17	
	5-methoxypsoralene (5-MOP)	18	
	6-methylcoumarin	19	
	Acridine - free base	20	
	Nalidixic acid - free acid	21	
	Nalidixic acid - sodium salt	22	
	Neutral red	23	
	Norflaxacin	24	
	Ofloxacin	25	
	Promethazine	26	
	Rose bengal	27	
	Tiaprofenic acid	28	
	Bergamot oil	29	
	Fenofibrate	30	
	Furosemide	31	
	Acridine - hydrochloride	32	
	Amiodarone	33	
	Bithionol	34	
	Chlorpromazine	35	
	Demeclocycline	36	
	Protoporphyrin IX - disodium	37	
	Anthracene	38	
	Promethazine hydrochloride	39	
	Ketoprofen	40	
	Musk ambrette	41	

phase II: Spielmann, H., Balls, M., Dupuis, J., Pape, W., Pechovitch, G., De Silva, O., Holzhütter, H.G., Clothier, R., Desolle, P., Gerberick, F., Liebsch, M., Lovell, W.W., Maurer, T., Pfannenbecker, U., Potthast, J.M., Csato, M., Sladowski, D., Steiling, W. and Brantom, P. *The International EU/COLIPA In Vitro Phototoxicity Validation Study: Results of Phase II (Blind Trial). Part 1: The 3T3 NRU Phototoxicity Test. Toxic. In Vitro* 12 (1998), 305-327

phase III: Spielmann, H., Balls, M., Dupuis, J., Pape, W., De Silva, O., Holzhütter, H.G., Gerberick, F., Liebsch, M., Lovell, W., and Pfannenbecker, U. *A Study on UV Filter Chemicals from Annex VII of European Union Directive 76/768/EEC, The In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test. ATLA* 26 (1998), 679-708

3T3NRU Phototoxizitätstest anerkannt durch OECD

Annex V to Directive 67/548/EEC on the Classification, Packaging and Labelling of Dangerous Substances: testing Method B.41 Phototoxicity – In vitro 3T3NRU Phototoxicity Test

OECD/OCDE DRAFT TG 432

15 March 2002

GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS
DRAFT PROPOSAL FOR A NEW GUIDELINE:
432

In Vitro 3T3 NRU phototoxicity test

5. The reliability and relevance of the *in vitro* 3T3 NRU phototoxicity test was recently evaluated (6)(7)(8). **The *in vitro* 3T3 NRU phototoxicity test was shown to be predictive of acute phototoxicity effects in animals and humans *in vivo*.**

52. A software package for the calculation of the PIF and MPE is available from the Secretariat (19).

Danksagung

ZEBET

Zentralstelle zur Erfassung und
Bewertung von Ersatz- und
Ergänzungsmethoden zum
Tierversuch

Humboldt-Universität
Medizinische Fakultät (Charité)
Institut für Biochemie

Dr. Horst Spielmann

Dr. Bjoern Peters

Dr. Manfred Liebsch

Dr. Heike Pospisiel

Dr. Dieter Traue

Dr. Ferdinand Moldenhauer

Dr. Jörn Quedenau