

Surowce kosmetyczne stosowane w promieniochronnych produktach kosmetycznych – aktualny stan wiedzy

Cosmetic raw materials used in the sunscreen cosmetic products – current state of knowledge

Justyna Popiół¹, Magda Borczuch-Kostańska², Elżbieta Pękala¹,
Agnieszka Gunia-Krzyżak²

¹ Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

² Pracownia Chemii Kosmetycznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

Streszczenie

Dobrze opisanymi niekorzystnymi skutkami nadmiernego oddziaływania promieniowania ultrafioletowego (UV) na organizm ludzki są stymulacja rozwoju procesów nowotworowych oraz fotostarzenie skóry. W celu zmniejszenia niebezpieczeństwa związanego z negatywnym oddziaływaniem promieni ultrafioletowych stosowane są produkty kosmetyczne, które zawierają składniki o charakterze filtrów UV, mające zdolność do pochłaniania i/lub rozpraszania promieniowania ultrafioletowego. Filtry UV są nieustannie badane, a ich potencjalnie negatywny wpływ na zdrowie ludzi jest monitorowany. W przypadku wystąpienia istotnych zagrożeń potwierdzonych wiarygodnymi wynikami badań obniżane są wartości maksymalnego dozwolonego stężenia surowców w produktach kosmetycznych, a niektóre substancje mogą być również wycofane z rynku. W artykule dokonano przeglądu dostępnych filtrów UV stosowanych w produktach kosmetycznych z uwzględnieniem ich struktury chemicznej, zakresu pochłaniania promieniowania, dozwolonych stężeń oraz zidentyfikowanych działań niepożądanych. Dokonany przegląd umożliwi czytelnikom, a także użytkownikom promieniochronnych produktów kosmetycznych zapoznanie z aktualnymi informacjami na temat surowców kosmetycznych pełniących funkcję filtrów UV. (*Farm Współ 2024; 17: 13-22*) doi: 10.53139/FW.20241705

Słowa kluczowe: filtry UV, fotoprotekcja, produkty kosmetyczne, promieniowanie ultrafioletowe, UV

Summary

Stimulation of the development of cancer processes and skin photoaging are well-described adverse effects of excessive exposure to ultraviolet (UV) radiation on the human body. In order to reduce the risk associated with the negative impact of ultraviolet radiation, cosmetic products that contain UV filters that can absorb and/or scatter ultraviolet radiation are used. In case of significant threats confirmed by reliable test results, the values of the maximum allowed concentration of raw materials in cosmetic products are lowered, and some substances may also be withdrawn from the market. The article reviews available UV filters used in cosmetic products, considering their chemical structure, radiation absorption range, permitted concentrations, and identified adverse effects. The review will enable readers and users of sun protection cosmetic products to acquire current information on cosmetic raw materials used as UV filters. (*Farm Współ 2024; 17: 13-22*) doi: 10.53139/FW.20241705

Keywords: UV filters, photoprotection, cosmetic products, ultraviolet radiation, UV

Wprowadzenie

Promieniowanie ultrafioletowe (UV) jest jednym z najistotniejszych czynników środowiskowych wpływających na wygląd i kondycję skóry. Zauważalną reakcją skóry na promieniowanie słoneczne jest jej zaczerwienienie oraz powstawanie opalenizny. Odległymi skutkami nadmiernego działania promieniowania UV są fotostarzenie skóry oraz stymulacja rozwoju procesów nowotworowych [1,2]. W celu zmniejszenia niebezpieczeństwa związanego z negatywnym oddziaływaniem promieni ultrafioletowych stosowane są produkty kosmetyczne, które zawierają składniki o charakterze filtrów UV. Znane i stosowane w tym celu są zarówno substancje organiczne jak i nieorganiczne. Warto pokreślić, że zarówno filtry nieorganiczne jak i organiczne są związkami chemicznymi, a nazwa „filtry fizyczne” stosowana dla związków nieorganicznych odnosi się wyłącznie do ich mechanizmu działania [1,3]. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy w zakresie wykorzystania produktów kosmetycznych do ochrony przed promieniowaniem UV, z uzupełnieniem o najnowsze surowce kosmetyczne stosowane w formułacjach promieniochronnych, zgodnie z regulacjami Unii Europejskiej.

Charakterystyka filtrów UV stosowanych w kosmetykach

Filtry UV stanowią surowce kosmetyczne, których zadaniem jest pochłanianie, rozpraszanie i/lub odbijanie promieniowania ultrafioletowego. Filtry UV należą do substancji, które powinny działać wyłącznie na powierzchni skóry, jak również nie ulegać szybkiemu ścieraniu. Substancje promieniochronne powinny być stabilne jak i fotostabilne, nietłoczne i bezzapachowe. Nie powinny powodować reakcji alergicznych [3-5]. W Unii Europejskiej stosowanie filtrów UV w produktach kosmetycznych regulowane jest przez Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczące produktów kosmetycznych [6], a w szczególności Załącznik VI do tego Rozporządzenia: Wykaz substancji promieniochronnych dozwolonych w produktach kosmetycznych [7]. Stanowi on spis surowców kosmetycznych dozwolonych do stosowania w produktach ochrony przeciwsłonecznej, wraz z maksymalnym stężeniem w preparacie gotowym do użycia, jak i określeniem warunków stosowania i ostrzeżeń. Spis ten jest na bieżąco aktualizowany uwzględniając przede wszystkim względy

bezpieczeństwa konsumentów. Niektóre związki tracą status dozwolonych w produktach kosmetycznych, dla niektórych zostają wprowadzone coraz bardziej restrykcyjne ograniczenia dozwolonego maksymalnego stężenia, pojawiają się również nowe filtry UV, dla których w toku wielokierunkowych badań potwierdzono odpowiednią skuteczność w zakresie absorpcji promieniowania UV, jak i bezpieczeństwo. Wszystkie produkty kosmetyczne wprowadzane na rynki krajów Unii Europejskiej muszą spełniać wymagania zawarte w przytoczonych wyżej aktach prawnych.

Na przestrzeni lat pogląd dotyczący wymaganej ochrony przeciwsłonecznej ulegał zmianom, a co za tym idzie ewoluował również proces rozwoju substancji promieniochronnych. Początkowo zwracano uwagę przede wszystkim na ochronę przed bezpośrednim kancerogenem, jakim jest promieniowanie UVB (290-320 nm). Wraz z rozwojem wiedzy na temat wpływu zakresu UVA (320-400 nm; UVA1 – 340-400 nm i UVA2 – 320-340 nm) na zdrowie człowieka, w tym jego udziału w powstawaniu nowotworów i fotostarzenia, wprowadzono regulacje co do konieczności zapewnienia kompleksowej ochrony w szerokim zakresie długości fali w obszarze promieniowania ultrafioletowego [8]. Obecnie kosmetyk fotochronny wprowadzany na rynek europejski musi charakteryzować się odpowiednim stosunkiem ochrony UVA/UVB oraz odpowiednią krytyczną długością fali. Krytyczna długość fali (λ_c , ang. *critical wavelength*) to długość fali, przy której absorpcja promieniowania osiąga poziom 90% całkowitej powierzchni pod krzywą w zakresie 290 – 400 nm. Oznacza to, że np. dla krytycznej długości fali wynoszącej 320 nm promieniowanie UVA nie jest pochłaniane przez formułację, a dla $\lambda_c=389$ nm wartości absorbancji w zakresie promieniowania UVA i UVB są równe [9]. W świetle obowiązujących regulacji prawnych krytyczna długość fali dla kosmetyków promieniochronnych powinna wynosić przynajmniej 370 nm, natomiast wymagana ochrona przed promieniowaniem UVA co najmniej 1/3 ochrony przed promieniowaniem UVB [10].

Najnowsze trendy w zakresie fotoprotekcji wskazują na konieczność zapewnienia ochrony również przed promieniowaniem UVA1 oraz światłem widzialnym o najkrótszej długości fali, które przyczyniają się do wystąpienia stresu oksydacyjnego, hiperpigmentacji, zmian w poziomie nawilżenia skóry, a także uszkodzenia DNA. Jedynie nieliczne najnowsze filtry UV mają zdolność pochłaniania

tego rodzaju promieniowania [11]. Mając ponadto na uwadze fakt, że jednym z najbardziej szkodliwych skutków działania promieniowania UV jest powstawanie wolnych rodników, za efektywne składniki kosmetyków fotoprotekcyjnych uważa się przeciwutleniacze. Należy jednak podkreślić, że ilość przeciwutleniaczy w kosmetykach nie jest wystarczająca do zapewnienia ochrony przed promieniowaniem UV, nie zapewniają one fotoprotekcji, ale wspomagają filtry UV w ochronie przed szkodliwym wpływem ultrafioletu na organizm ludzki [8,12,13].

Choć w laboratoriach na całym świecie trwają prace badawcze nad poszukiwaniem cząsteczek o coraz lepszych właściwościach absorpcyjnych i optymalnych parametrach fizykochemicznych, to nie została dotychczas zidentyfikowana substancja, która zastosowana samodzielnie zapewniłaby odpowiednią ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym. Dostępne na rynku kosmetyki fotochronne zawierają w związku z powyższym odpowiednią mieszaninę dozwolonych do stosowania filtrów UV w dozwolonych stężeniach dobraną tak, aby zapewnić odpowiednią szerokoza-kresową ochronę [1,11].

Nie mniej istotną kwestią poza odpowiednią fotoprotekcją są względy bezpieczeństwa. Z uwagi na fakt, że produkty kosmetyczne stosowane podczas opalania są stosowane na dużą powierzchnię skóry oraz zawierają wysokie stężenia filtrów UV zachodzi intensywny kontakt surowców kosmetycznych z naskórkiem, dzięki czemu substancje o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych ulegają w łatwy sposób wchłanianiu do krążenia ogólnego i mogą wywierać wpływ na cały organizm człowieka. Obecność organicznych filtrów UV takich jak benzofenon-3, 3-(4-metylobenzylideno)kamfora, oktinoksat, padymat O, oktokrylen, homosalat oraz ich metabolitów po miejscowej aplikacji u ludzi potwierdzono w moczu, osoczu, kale, nasieniu, a nawet w mleku matek karmiących [14,15]. Intensywnie śledzi się ponadto wpływ filtrów UV na gospodarkę hormonalną człowieka, wykazano w tym zakresie wpływ wielu z nich m.in. na receptory estrogenowe, androgenowe, progesteronowe, czy hormonów tarczycy, co może mieć również konsekwencje w zakresie wpływu na rozrodczość i reprodukcję [16,17]. Warto również zwrócić uwagę, że niektóre filtry UV zostały zakwalifikowane przez Komisję Europejską jako substancje o potencjalnych właściwościach zaburzających gospodarkę hormonalną (ang. *endocrine disruptors*)

(tabela I) [18,19]. Związki te są obecnie poddawane ocenie w ramach unijnego procesu legislacyjnego, a dotychczasowe wyniki badań stały się m.in. przyczyną zmniejszenia w 2022 r. dozwolonego stężenia homosalatu, benzofenonu-3 i oktokrylenu w produktach kosmetycznych (tabela II) [7]. Filtry UV są również poddawane badaniom bezpieczeństwa m.in. w zakresie cytotoksyczności na komórki ludzkie, genotoksyczności, mutagenności i fototoksyczności [20].

Tabela I. Filtry UV znajdujące się na liście substancji stosowanych w kosmetykach o potencjalnych właściwościach zaburzających gospodarkę hormonalną^a [18]

Table I. UV filters included in the list of substances used in cosmetics with potential endocrine-disrupting properties [18]

Grupa A ^b	Grupa B
Benzophenone-3	Ethylhexyl methoxycinnamate
4-Methylbenzylidene camphor	Benzophenone-4
Octocrylene	Benzophenone-5
Homosalate	

^apodano nazwy INCI tj. zgodne z międzynarodową nomenklaturą surowców kosmetycznych (ang. *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*)

^bGrupa A dotyczy substancji, które powinny być traktowane priorytetowo

Poza intensywnymi badaniami mającymi na celu zapewnić bezpieczeństwo dla konsumentów, cząsteczki filtrów projektuje się tak, aby miały odpowiednią masę cząsteczkową, budowę chemiczną jak i właściwości fizykochemiczne (m.in. rozpuszczalność, lipofilowość) decydujące o ograniczeniu możliwości przenikania przez barierę naskórkową [21]. Można to zauważyć porównując struktury chemiczne filtrów UV stosowanych od kilku dziesięcioleci, także tych wycofanych z użytku, z wprowadzonymi niedawno surowcami. Jednocześnie warto wspomnieć, że ostatnio wprowadzone cząsteczki mają pozytywny profil bezpieczeństwa, właśnie ze względu na ograniczoną możliwość wchłaniania, jednak z uwagi na brak wystarczających danych o możliwym wpływie na organizm po przypadkowej aspiracji do dróg oddechowych, zakazane jest stosowanie wybranych surowców w produktach, których drogą podania jest rozpylanie (tabela II) [7].

Filtry UV stanowią ponadto istotne zanieczyszczenia przedostające się do środowiska naturalnego w wyniku zmywania podczas kąpieli w zbiornikach wodnych, jak również z oczyszczalni ścieków. Ich występowanie w środowisku naturalnym ma wpływ na mikroorganizmy, rośliny i zwierzęta, w tym na możliwość ich przeżycia, zachowanie, wzrost, rozwój, metabolizm i rozmnażanie. Obecność filtrów UV w środowisku wiąże się ponadto z ich spożywaniem przez ludzi wraz z pokarmem i wodą. Powyższe fakty stanowią kolejną istotną przesłankę do prowadzenia badań bezpieczeństwa mających na celu wykluczenie ze stosowania substancji potencjalnie niebezpiecznych [22,23].

Filtry nieorganiczne

Rolę filtrów UV mogą pełnić pigmenty o wielkości cząstek 200-300 μm oraz pigmenty zmikronizowane o wielkości cząstek poniżej 100 nm. Pigmenty ze względu na znacznie większe cząstki, oprócz promieni ultrafioletowych rozpraszają także światło widzialne, przez co pozostawiają na powierzchni skóry białą warstwę. Dzięki nowym technologiom wykorzystywanym w przemyśle kosmetycznym problem nieestetycznego „bielenia skóry” został zniwelowany. Zastosowany proces mikronizacji filtrów mineralnych pozwolił na uzyskanie pożądanej estetyki oraz zwiększenia działania fotochronnego preparatu [24]. Na rynku europejskim dozwolone do wykorzystania w produktach promieniochronnych są obecnie cztery filtry nieorganiczne, a *de facto* dwie substancje chemiczne: ditlenek tytanu (TiO_2 , INCI: *Titanium dioxide*) oraz tlenek cynku (ZnO , INCI: *Zinc oxide*). Oba związki mogą być również stosowane w postaci zmikronizowanej, w wykazie składników produktu kosmetycznego są wówczas wyszczególniane jako *Titanium dioxide* (nano) i *Zinc oxide* (nano) (INCI) [7]. Ditlenek tytanu efektywnie odbija i rozprasza promieniowanie UVB, zapewnia również dość wysoką ochronę w zakresie UVA. Cząstki o wielkości 100-200 nm posiadają bardzo dobre właściwości kryjące. Natomiast w preparatach o całkowitej przejrzystości zastosowanie znajduje zmikronizowany ditlenek tytanu, o średniej wielkości cząstek poniżej 100 nm i to właśnie takie cząstki znajdują obecnie zastosowanie w celu ochrony przeciwsłonecznej. Posiada on bardzo słabe właściwości kryjące, nie zmienia barwy preparatu i jego odcienia. Dane dotyczące toksyczności wskazują, że pomimo małych rozmiarów nanocząstki TiO_2 i ZnO po zastosowaniu zewnętrznie na skórę nie ulegają wchłanianiu głębiej

niż warstwa rogowa naskórka. Są dobrze tolerowane przez skórę, a ich stosowanie według obecnego stanu wiedzy nie stwarza zagrożenia dla zdrowia [24,25]. Zarówno ditlenek tytanu jak tlenek cynku zapewniają ochronę szerokozakresową, tzn. chronią zarówno przed UVA jak i UVB [26]. Ich maksymalne dozwolone stężenie w produktach kosmetycznych wynosi 25%, a surowców w postaci nano nie można stosować w produktach, których droga podania może doprowadzić do aspiracji do płuc [7].

Filtry organiczne

Związki organiczne, które wykazują zdolność absorbowania promieniowania ultrafioletowego należą do różnych klas związków pod względem budowy, a ich wspólną cechą jest obecność w cząsteczce tzw. chromoforów, które bezpośrednio odpowiadają za zdolność pochłaniania wybranych zakresów promieniowania. Mogą one przybierać postać ugrupowań zawierających wiązania nienasycone, w szczególności wiązania podwójne pomiędzy węglami, które wchodzą m.in. w skład układów aromatycznych oraz grup funkcyjnych zawierających wolne pary elektronów (np. grupa karbonylowa, estrowa). W uproszczeniu organiczne filtry UV można uznać za konwertery energii promieniowania ultrafioletowego, które absorbują promieniowanie UVB i/lub UVA, a następnie oddają energię w postaci mniej energetycznego promieniowania np. podczerwonego, światła widzialnego, niskoenergetycznego promieniowania UV. W tej grupie związków można wyróżnić substancje charakteryzujące się zdolnością pochłaniania tylko określonych długości fali tj. filtry UVB i filtry UVA. Znane są również cząsteczki, których zdolność absorpcji promieniowania obejmuje zarówno zakres UVA jak i UVB [27,28].

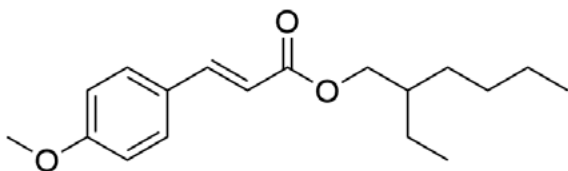
Pochodne kwasu *p*-aminobenzoesowego

Kwas *p*-aminobenzoesowy (PABA) był stosowany już w latach 40-tych XX wieku. Został wycofany z wykazu substancji promieniochronnych dozwolonych w produktach kosmetycznych w 2013 r. ze względu na działania niepożądane, w tym wchłanianie do krążenia ogólnego i możliwe działania ogólnoustrojowe. Dzięki modyfikacjom chemicznym otrzymano cząsteczki charakteryzujące się nie tylko właściwą absorpcją promieniowania, ale także satysfakcjonującym profilem bezpieczeństwa. Poli(oksyetylenowa) pochodna PABA stanowi połączenie chromoforu – kwasu *p*-aminobenzoesowego z glikolem poli(etyle-

nowym) (INCI: PEG-25 PABA), co decyduje o poprawie rozpuszczalności i wodoodporności, ale także ograniczeniu przezskórnego wchłaniania i nadania właściwości filmotwórczych. Zastosowanie znajduje również ester 2-etyloheksyloxy kwasu 4-dimetyloaminobezoesowego (padymat O) o wysokim współczynniku absorpcji i dobrej fotostabilności [3,29].

Pochodne kwasu cynamonowego

Pochodne kwasu cynamonowego należą do selektywnych filtrów UVB, pochłaniają promieniowanie ultrafioletowe w dość wąskim zakresie, ale szczególnie intensywnie przy długości fali 308 nm. Są one bardzo dobrze tolerowane, nie wywołują podrażnień skóry, choć narastają obawy dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania, które wynikają z możliwości wchłaniania do krążenia ogólnoustrojowego i wywierania niekorzystnego działania na organizm m.in. w zakresie wpływu na gospodarkę hormonalną. Obserwuje się ponadto wzrost liczby alergii na te związki, co może być spowodowane coraz szerszym ich stosowaniem w kosmetykach [3,16,30]. Oktinoksat od lat należy do najbardziej popularnych filtrów UVB, oktokrylen pochłania promieniowanie UVB oraz UVA2 [16,26,30]. Interesującą pochodną kwasu cynamonowego jest polysilicone-15 (INCI). Chromofor tego związku (reszta benzylidenomalonowa) jest połączona z łańcuchem polisiloksanowym, co skutkuje bardzo wysoką masą cząsteczkową – około 6000 g/mol, a w konsekwencji niską zdolnością przenikania przez naskórek [30].



Rycina 1. Wzór chemiczny oktinoksatu (INCI: Ethylhexyl methoxycinnamate)

Figure 1. Chemical formula of octinoxate (INCI: Ethylhexyl methoxycinnamate)

Pochodne kwasu salicylowego

Do pochodnych kwasu salicylowego należą ester 2-etyloheksyloxy kwasu salicylowego oraz ester trimeitylocykloheksyloxy kwasu salicylowego (homosalat). Charakteryzują się one niewysokim współczynnikiem absorpcji i dlatego są one używane łącznie z innymi filtrami organicznymi, także w celu zapewnienia wła-

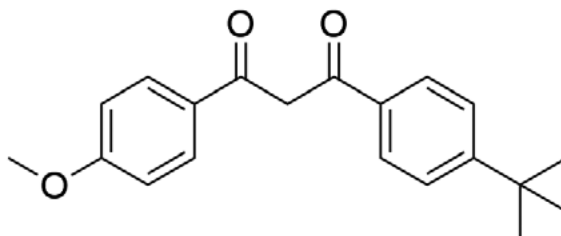
ściwej fotostabilności produktu kosmetycznego. Uważa się, że pochodne kwasu salicylowego nie wywołują podrażnień skóry, a występowanie alergii kontaktowej po ich zastosowaniu zdarza się stosunkowo rzadko. Istnieją jednak obawy co do ich bezpieczeństwa, a w szczególności wpływu na gospodarkę hormonalną. Na podstawie intensywnych prac badawczych trwających wiele lat znacznie zawężono zakres stosowania homosalatu. Od 2025 będzie on dozwolony do stosowania wyłącznie w kosmetykach do twarzy w stężeniu do 7,34%, w celu ograniczenia ekspozycji [3,16,30,31].

Pochodne kamfory

3-(4-metylobenzylideno)kamfora charakteryzuje się wysoką stabilnością w obecności światła, a także niskim potencjałem alergizującym. Z drugiej strony w badaniach wykazano jej znaczący wpływ na receptory hormonów płciowych, w tym estrogenowe jak i androgenowe, dlatego jej znaczenie w przemyśle kosmetycznym ulega stopniowemu zmniejszeniu, była stosowana głównie w latach 1994-2006. Warto podkreślić również, że pochodna ta nie została dopuszczona do stosowania w USA [14,16,26,30]. Inne pochodne kamfory stosowane jako filtry UVB lub UVA są uważane za bezpieczne, jeśli są stosowane w dozwolonych stężeniach (tabela II) [26,30].

Pochodna dibenzoilometanu

Awobenzon jest obecnie najszerzej wykorzystywanym filtrem UVA, choć wykazuje małą fotostabilność i może powodować zapalenia skóry o podłożu fotoalergicznym. Musi być stosowany w połączeniu z filtrami UVB, co zapobiega jego degradacji i jednocześnie wzmacnia zdolności ochronne, a także zapewnia szerokozakresową ochronę gotowego produktu. Jego właściwości fizykochemiczne, a zwłaszcza masa cząsteczkowa



Rycina 2. Wzór chemiczny awobenzonu (INCI: Butyl methoxydibenzoylmethane)

Figure 2. Chemical formula of avobenzon (INCI: Butyl methoxydibenzoylmethane)

Tabela II. Surowce kosmetyczne stosowane jako filtry UV należące do grupy filtrów organicznych z uwzględnieniem zakresu ochrony oraz maksymalnego dozwolonego stężenia w gotowym produkcie kosmetycznym [7,19,31]

Table II. Cosmetic raw materials used as UV filters belonging to the group of organic filters, considering the protection spectrum and the maximum permitted concentration in the finished cosmetic product

Filtry UVB	Nazwa polska	Nazwa INCI ^a /Nazwa polska	Maksymalne stężenie
Pochodne kwasu cynamonowego	Ethylhexyl methoxycinnamate/ Oktinoksat Isoamyl <i>p</i> -methoxycinnamate/ Amiloksat Octocrylene/ Oktokrylen Polysilicone-15		10%
			10%
			9-10%
			10%
Pochodne kamfory	4-Methylbenzylidene camphor/ 3-(4-metylobenzylideno)kamfora Camphor benzalkonium methosulfate Benzylidene camphor sulfonic acid Polyacrylamidomethyl benzylidene camphor		4%
			6%
			6%
			6%
Pochodne kwasu <i>p</i> -aminobenzoesowego	PEG-25 PABA Ethylhexyl dimethyl PABA/ Padymat O		10%
			8%
Pochodne kwasu salicylowego	Ethylhexyl salicate/ Ester 2-etyloheksylowy kwasu salicylowego Homosalate/ Homosalat		5%
			7,34% ^b
Pochodne triazyny	Ethylhexyl triazone/ Triazon etyloheksylowy Diethylhexyl butamido triazone/ Dietyloheksylo butamido triazon		5%
			10%
Pochodne benzimidazolu	Phenylbenzimidazole sulfonic acid/ Kwas fenylbenzimidazolosulfonowy, ensulizol		8%
Filtry UVA			
Pochodne benzofenonu	Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate/ Benzoesan dietyloaminohydroksybenzoiloheksylu Bis-(diethylaminohydroxybenzoyl benzoyl)piperazine/ Bis-(dietyloaminohydroksybenzoilo-benzoilo)piperazyna Bis-(diethylaminohydroxybenzoyl benzoyl)piperazine(nano)		10%
			10%
			10% ^{c,d}
Pochodne kamfory	Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid/ Ecamsule		10%
Pochodne dibenzoilometanu	Butyl methoxydibenzoylmethane/ Awobenzon		5%
Pochodne benzimidazolu	Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate/ Bisdisulizol disodu		10%
Pochodne cykloheksenu	Methoxypropylamino cyclohexenylidene ethoxyethylcyanoacetate/ MCE		3% ^d
Filtry UVA/UVB (szerokozakresowe)			
Pochodne benzofenonu	Benzophenone-3/ Benzofenon-3, oksybenzon Benzophenone-4/ Benzofenon-4 Benzophenone-5/ Benzofenon-5		2,2% ^e , 6% ^f
			5%
			5%
Pochodne triazyny	Bis-Ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine/ Bemotrizinol Tris-biphenyl triazine/ Tris-bifenylotriazyna Tris-biphenyl triazine (nano) Phenylene bis-diphenyltriazine/ Fenylene bis-difenylotriazyna		10%
			10%
			10%
			5% ^d
Pochodne benzotriazolu	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol/ Bisoktrizol Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (nano) ^d Drometrizole trisiloxane/ Trisiloksan drometrizolu		10%
			10%
			15%

^anazwa INCI odnosi się do międzynarodowej nomenklatury surowców kosmetycznych (ang. International Nomenclature of Cosmetic Ingredients). Nazwy według tej nomenklatury są umieszczane na opakowaniach kosmetyków w wykazie składników.

^bwyłącznie w kosmetykach do twarzy

^cw przypadku łącznego stosowania substancji bis-(diethylaminohydroxybenzoyl benzoyl) piperazine i bis-(diethylaminohydroxybenzoyl benzoyl) piperazine (nano) suma nie może przekraczać 10%

^dniedozwolone jest stosowanie surowca w produktach, których droga podania może doprowadzić do aspiracji do płuc

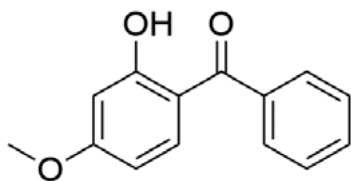
^ew kremach do ciała oraz w sprayach do ciała w rozpylaczu i z pompką

^fw kremach do twarzy, kremach do rąk i szminkach

(310,4 g/mol) umożliwia wchłanianie przez naskórek. Choć pojawiają się doniesienia o jego potencjalnym działaniu niekorzystnym w tym cytotoksycznym i wpływie na rozrodczość, to instytucje regulatorowe stoją na stanowisku, że jego zastosowanie w dozwolonych stężeniach jest bezpieczne dla człowieka [26,30].

Pochodne benzofenonu

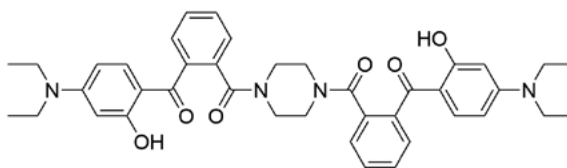
Do stosowania w kosmetykach w Unii Europejskiej dopuszczone są trzy benzofenony, spośród których benzofenon-3 znajdował najszersze zastosowanie. Ostatnie zmiany przepisów z 2022 roku wprowadziły istotne zmniejszenie maksymalnego dozwolonego stężenia w gotowym produkcie z 10% do 2,2%. Ograniczenia wprowadzono w związku z wykazanymi potencjalnymi właściwościami zaburzającymi funkcjonowanie układu hormonalnego u ludzi. Po ekspozycji na UV może on dodatkowo stanowić czynnik o silnym działaniu alergizującym i fotoalergicznym. Benzofenon-4 jest pochodną sulfonową benzofenonu-3, a benzofenon-5 – solą sodową benzofenonu-4 [4,7,18,19,30].



Rycina 3. Wzór chemiczny benzofenonu-3 (INCI: Benzophenone-3)

Figure 3. Chemical formula of benzophenone-3 (INCI: Benzophenone-3)

Benzoesan dietyloaminohydroksybenzoiloheksylu został wprowadzony na rynek europejski w 2005 r, cechuje się możliwością pochłaniania promieniowania UVA oraz dobrą fotostabilnością. Bis-(dietyloaminohydroksybenzoilo-benzoilo)piperazyne jest najnowszym filtrem UV zatwierdzonym do stosowania w produktach kosmetycznych w Europie w 2022 roku. Jej wyjątkowy zakres absorpcji promieniowania odnosi się wyłącznie do UVA, w szczególności zaś UVA1. Badania wykazały, że charakteryzuje się największą skutecznością, gdy zostanie zmikronizowana do postaci nano. Ze względu na bardzo ograniczoną zdolność wchłaniania przez skórę uważa się, że ma małą dostępność ogólnoustrojową, co decyduje o pozytywnej opinii na temat bezpieczeństwa związku w tym wywoływania uczuleń skóry oraz skutkach ogólnoustrojowych [30-32].



Rycina 4. Wzór chemiczny bis-(dietyloaminohydroksybenzoilo-benzoilo)piperazyne (INCI: Bis-(dietyloaminohydroksybenzoilo benzoyl)piperazine)

Figure 4. Chemical formula of bis-(dietyloaminohydroksybenzoilo benzoyl) piperazine (INCI: Bis-(dietyloaminohydroksybenzoilo benzoyl) piperazine)

Pochodne benzotriazolu

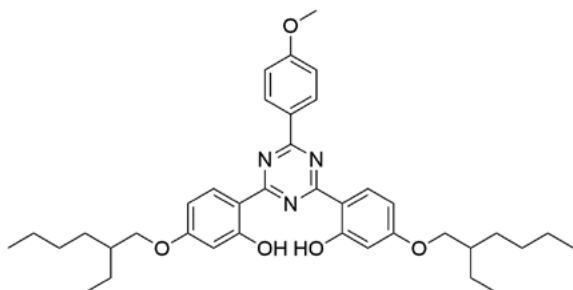
Bisoktrizol jest stosowany w postaci nie- lub zmikronizowanej. Forma nano łączy w sobie cechy filtrów mineralnych oraz filtrów chemicznych, gdyż dzięki zmikronizowanej strukturze rozprasza i odbija promienie UV oraz pochłania energię promieniowania słonecznego z uwagi na obecność w swojej strukturze układów chromoforowych. Substancja jest fotostabilna. Dotychczasowo nie wykazano możliwości jej wchłaniania przez naskórek, a badania *in vitro* nie wskazały potencjału zaburzania gospodarki hormonalnej. Inna pochodna benzotriazolu – trisiloksan drometrizolu również cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i ograniczoną możliwością wchłaniania przez naskórek [30].

Pochodne benzimidazolu

Kwas fenylobenzimidazolosulfonowy posiada maksimum absorpcji przy długości fali 310 nm. W badaniach *in vitro* wykazano jego skuteczność w ochronie DNA przed mutagennym wpływem promieniowania UVB [26,30]. Bisdisulizol sodu został zatwierdzony do stosowania w UE w 2000 r. Z uwagi na niską możliwość wchłaniania przez naskórek pozytywnie ocenia się jego profil bezpieczeństwa [30].

Pochodne triazyny

Tris-bifenylotriazyna jest dozwolona do stosowania w produktach kosmetycznych od 2016 roku, także w postaci nanocząstek. Posiada właściwości absorpcji szerokozakresowego promieniowania UVA i UVB. Bemotrizinol to stabilny filtr, który nie podrażnia skóry oraz nie wywołuje reakcji alergicznych. Jest skutecznym filtrem zarówno UVB i UVA2, nie zapewnia jednak wystarczającej ochrony w zakresie UVA1 [30,33].



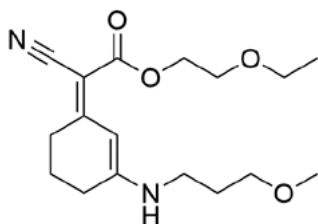
Rycina 5. Wzór chemiczny bemotrizinolu (INCI: Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine)

Figure 5. Chemical formula of bemotrizinol (INCI: Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine)

Pochodne triazyny są uważane za bezpieczne, głównie z uwagi na ograniczoną możliwość przenikania przez skórę do krążenia ogólnego, gdyż charakteryzują się rozbudowanymi strukturami chemicznymi i wysokimi masami cząsteczkowymi. Cechują się ponadto dobrą fotostabilnością. Uważa się, że zapewniają efektywną ochronę dla komórek, dlatego przewiduje się zwiększenie ich udziału na rynku produktów kosmetycznych [30,33].

Pochodna cykloheksenu

Filtr MCE został zatwierdzony do stosowania w produktach kosmetycznych w 2020 r. Filtr ten jest dodawany do najnowocześniejszych formułacji w celu zwiększenia spektrum absorpcji o zakres UVA1, a tym samym zapewnienia lepszej ochrony przed zmianami tkankowymi, komórkowymi, biochemicznymi i mole-



Rycina 6. Wzór chemiczny filtra MCE (INCI: Methoxypropylamino cyclohexenylidene ethoxyethylcyanoacetate)

Figure 6. Chemical formula of MCE filter (INCI: Methoxypropylamino cyclohexenylidene ethoxyethylcyanoacetate)

kularnymi, w tym w dłuższej perspektywie zapobieganie objawom fotostarzenia. Udowodniono jego efekt ochronny już w stężeniu 1% [30,34].

Podsumowanie

Ochrona przed szkodliwym wpływem promieniowania ultrafioletowego, w tym przed jego działaniem kancerogennym i uszkadzającym struktury biologiczne stanowi konieczność i jest zalecana przez światowe autorytety w dziedzinie ochrony zdrowia. Jednym ze sposobów ochrony jest zastosowanie związków chemicznych mających zdolność odbijania i/lub absorbowania promieniowania, którymi są surowce kosmetyczne wykorzystywane w promieniochronnych produktach kosmetycznych (tzw. filtry UV). Obecne regulacje prawne dopuszczają do wykorzystania w tym celu ponad 30 surowców, w tym niektóre w postaci nanocząstek. Filtry UV są nieustannie badane, a ich potencjalnie negatywny wpływ na zdrowie ludzi jest monitorowany. W przypadku wystąpienia istotnych zagrożeń potwierdzonych wiarygodnymi wynikami badań obniżane są wartości maksymalnego dozwolonego stężenia surowców w produktach kosmetycznych, a niektóre substancje mogą być również wycofane z rynku. Każdy kosmetyk wprowadzony na rynek musi spełniać wymogi bezpieczeństwa, tak więc można powiedzieć, że również kosmetyki promieniochronne są bezpieczne, a ich stosowanie zapewnia korzyści zdrowotne zapobiegając szkodliwemu wpływowi promieniowania ultrafioletowego.

Finansowanie / Financing

Praca powstała w ramach projektu LIDER XI finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki i Rozwoju LIDER/26/0094/L-11/19/NCBR/2020.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Agnieszka Gunia-Krzyżak
Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
☎ (+48 12) 620 55 76
✉ agnieszka.gunia@uj.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Latha MS, Martis J, Shobha V, et al. Sunscreening agents: A review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; 6(1):16-26.
2. Moyal D. Need for a well-balanced sunscreen to protect human skin from both Ultraviolet A and Ultraviolet B damage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(Suppl 1):S24-30.
3. Bojarowicz H, Bartnikowska N. Kosmetyki ochrony przeciwsłonecznej. Część I. Filtry UV oraz ich właściwości. *Probl Hig Epidemiol*. 2014;95(3):596-601.
4. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):31-47.
5. Stanisław B. Ochrona skóry przed negatywnymi skutkami promieniowania UV. *Farm Pol*. 2009;65(5):363-8.
6. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Dostępny w internecie: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02009R1223-20190813>. Dostęp 20.03.2024.
7. Annex VI List of UV filters allowed in cosmetic products. Dostępny w internecie: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/reference/annexes/list/VI>. Dostęp 20.03.2024.
8. Suozzi K, Turban J, Girardi M. Cutaneous photoprotection: A review of the current status and evolving strategies. *Yale J Biol Med*. 2020;93(1):55-67.
9. Fageon L, Moyal D, Coutet J, et al. Importance of sunscreen products spreading protocol and substrate roughness for in vitro sun protection factor assessment. *Int J Cosmet Sci*. 2009;31(6):405-18.
10. Commission Recommendation of 22 September 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto (notified under document number C(2006) 4089) (Text with EEA relevance) (2006/647/EC). Dostępny w internecie: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32006H0647>. Dostęp 20.03.2024.
11. Aguilera J, Gracia-Cazaña T, Gilaberte Y. New developments in sunscreens. *Photochem Photobiol Sci*. 2023;22(10):2473-82.
12. Jesus A, Sousa E, Cruz MT, et al. UV filters: Challenges and prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):263.
13. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1013-24.
14. Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, et al. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl- methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):57-61.
15. Janjua NR, Kongshoj B, Andersson AM, et al. Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4): 456-61.
16. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, et al. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect*. 2001;109(3):239-44.
17. Kunz PY, Fent K. Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol*. 2006;79(4): 305-24.
18. Endocrine disruptors. (online) 2023. Dostępny w internecie: https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/cosmetic-products-specific-topics/endocrine-disruptors_en. Dostęp 20.03.2024.
19. Rozporządzenie Komisji (UE) 2022/1176 z dnia 7 lipca 2022 r. zmieniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 w odniesieniu do stosowania niektórych filtrów UV w produktach kosmetycznych. Dostępny w internecie: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-UE/rozporzadzenie-2022-1176-zmieniajace-rozporzadzenie-parlamentu-europejskiego-69589809>. Dostęp 20.03.2024.
20. Nash JF. Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreen products. *Dermatol Clin*. 2006;24(1):35-51.
21. Souto EB, Figueiro JF, Fernandes AR, et al. Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery. *Heliyon*. 2022;8(2):e08938.
22. Thorel E, Clergeaud F, Jaugeon L, Rodrigues AMS, Lucas J, Stien D, Lebaron P. Effect of 10 UV Filters on the Brine Shrimp *Artemia salina* and the Marine Microalga *Tetraselmis* sp. *Toxics*. 2020;10:8(2):29.
23. Duis K, Junker T, Coors A. Review of the environmental fate and effects of two UV filter substances used in cosmetic products. *Sci Total Environ*. 2022;20:808:151931.
24. Filipe P, Silva JN, Silva R, et al. Stratum corneum is an effective barrier to TiO₂ and ZnO nanoparticle percutaneous absorption. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(5):266-75.
25. Dréno B, Alexis A, Chuberre B, et al. Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(Suppl 7):34-46.
26. Abou-Dahech M, Boddu SHS, Bachu RD, et al. A mini-review on limitations associated with UV filters. *Arab J Chem*. 2022;15(11):104212.
27. Baker LA, Marchetti B, Karsili TNV, et al. Photoprotection: extending lessons learned from studying natural sunscreens to the design of artificial sunscreen constituents. *Chem Soc Rev*. 2017;46(12):3770-91.
28. Rodrigues NDN, Staniforth M, Stavros VG. Photophysics of sunscreen molecules in the gas phase: A stepwise approach towards understanding and developing next-generation sunscreens. *roc Math Phys Eng Sci*. 2016;472(2195):20160677.
29. Steinberg DC. *Regulations of Sunscreens Worldwide*. [w:] *Sunscreens: Regulations and Commercial Development*. Edytor: Shaath N, 3rd ed. Taylor & Francis Group; 2005.
30. Nitulescu G, Lupuliasa D, Adam-Dima I, et al. Ultraviolet Filters for Cosmetic Applications. *Cosmetics* 2023;10:101.

31. Rozporządzenie Komisji (UE) 2022/2195 z dnia 10 listopada 2022 r. w sprawie zmiany rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 w odniesieniu do stosowania substancji Butylated Hydroxytoluene, Acid Yellow 3, Homosalate i HAA299 w produktach kosmetycznych oraz w sprawie sprostowania tego rozporządzenia w odniesieniu do stosowania substancji Resorcinol w produktach kosmetycznych. 2022. Dostępny on-line: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2195&from=EN>. Dostęp 20.03.2024.
32. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on HAA299 (nano). SCCS/1634/21. 2021. Dostępny on-line: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/sccs_o_256.pdf. Dostęp 20.03.2024.
33. Couteau C, Paparis E, Chauvet C, et al. Tris-biphenyl triazine, a new ultraviolet filter studied in terms of photoprotective efficacy. *Int J Pharm.* 2015;487(1-2):120-3.
34. Marionnet C, de Dormael R, Marat X. Sunscreens with the New MCE Filter Cover the whole UV spectrum: Improved UVA1 photoprotection in vitro and in a randomized controlled trial. *JID Innovations.* 2022;2(1):100070.