

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MONIKA KUMPERŠČAK

DIPLOMSKA NALOGA

VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJ
LABORATORIJSKE BIOMEDICINE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MONIKA KUMPERŠČAK

**VARNOST UPORABE ULTRAVIJOLIČNIH
FILTROV V KOZMETIČNIH IZDELKIH**

**SAFETY OF ULTRAVIOLET FILTERS USE IN
COSMETIC PRODUCTS**

DIPLOMSKA NALOGA
VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJ
LABORATORIJSKE BIOMEDICINE

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc za strokovno svetovanje in pomoč pri nastajanju diplomske naloge.

Iskrena hvala tudi dragima mami in očetu za moralno in finančno podporo v času študija ter vsem, ki so mi kakorkoli pomagali pri diplomski nalogi.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc.

Ljubljana, september 2011

Monika Kumperščak

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	6
ABSTRACT	8
SEZNAM OKRAJŠAV	10
1 UVOD	11
1.1 KOŽA	11
1.1.1 ZGRADBA KOŽE	11
1.1.2 RAZDELITEV TIPOV KOŽE GLEDE OBČUTLJIVOSTI NA UV ŽARKE..	12
1.2 OZONSKA PLAST	13
1.3 SPEKTER SONČNE SVETLOBE.....	13
1.3.1 ULTRAVIJOLIČNI ŽARKI.....	14
1.3.2 UČINKI UV ŽARKOV	15
1.3.3 ZAŠČITNI MEHANIZEM KOŽE.....	15
1.4 REGULATIVA ZA VARNO UPORABO KOZMETIČNIH IZDELKOV	16
1.4.1 ZDRUŽENE DRŽAVE AMERIKE – ZDA.....	16
1.4.2 EVROPSKA UNIJA – EU.....	18
1.5 UČINKOVITOST IZDELKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM.....	21
1.5.1 MINIMALNA UČINKOVITOST	22
1.5.2 VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI IZDELKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM.....	22
1.5.3 DOLOČANJE ZAŠČITNEGA FAKTORJA SPF Z MEDNARODNO PREIZKUSNO METODO ZA ZAŠČITNI FAKTOR (International Sun Protection Factor test Method (2006))	23
1.5.4 METODE ZA DOLOČANJE UČINKOVITOSTI ZAŠČITE PRED UV A ŽARKI.....	24
1.5.5 UV INDEKS	24

1.5.6 OZNAČEVANJE IZDELKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM.....	25
1.6 UV FILTRI V KOZMETIČNIH IZDELKIH IN IZDELKIH ZA ZAŠČITO PRED SONCEM	26
1.6.1 ORGANSKI UV FILTRI.....	27
1.6.2 ANORGANSKI UV FILTRI	28
1.7 OSTALE SESTAVINE V KOZMETIČNIH IZDELKIH IN IZDELKIH ZA ZAŠČITO PRED SONCEM.....	28
1.7.1 DIŠAVE.....	28
1.7.2 KONZERVANSI.....	29
1.7.3 ANTIOKSIDANTI.....	29
1.7.4 BARVILA.....	30
1.8 DERMALNA TOKSIKOLOGIJA KOZMETIČNIH IN TELESNO NEGOVALNIH IZDELKOV	31
1.8.1 LASTNOSTI IN ZNAČILNOSTI KEMIČALIJ	31
1.8.2 AKUTNA TOKSIČNOST	31
1.8.3 DRAŽENJE KOŽE	32
1.8.4 PREOBČUTLJIVOST KOŽE	32
1.8.5 GENOTOKSIČNOST	33
1.8.6 OCENA VARNOSTI UPORABE KEMIČALIJ	33
1.8.7 OCENJEVANJE IZPOSTAVLJENOSTI	34
2. NAMEN DELA	35
3. MATERIALI IN METODE	36
3.1 MATERIALI.....	36
3.2 METODE.....	40
4. REZULTATI IN RAZPRAVA.....	41
4.1 NAJPOGOSTEJE UPORABLJENI UV FILTRI.....	51

4.1.1 BUTIL METOKSIDIBENZOILMETAN (AVOBENZON)	51
4.1.2 OKTOKRILEN	53
4.1.3 TITANOV DIOKSID	54
4.1.4 ETILHEKSIL METOKSICINAMAT (OKTINOKSAT).....	57
4.1.2 BENZOFENON-4 (SULISOBENZON)	59
4.2 UČINKI OSTALIH UV FILTROV NA ORGANIZEM.....	60
4.2.1 UČINEK NA ESTROGENSKE RECEPTORJE	61
4.2.2 UČINKI UV FILTROV NA RAZVOJ (REPRODUKTIVNA TOKSIČNOST).....	62
4.2.3 UČINKI UV FILTROV NA DELOVANJE ŠČITNICE.....	63
4.2.4 OSTALI NEŽELENI UČINKI UV FILTROV IN VAROVALNIH PRIPRAVKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM.....	64
4.3 FARMAKOKINETIKA IN DERMALNA ABSORPCIJA UV FILTROV	65
4.4 OCENA VARNE UPORABE UV FILTROV V IZBRANIH KOZMETIČNIH IZDELKIH	65
5. SKLEP	70
6. LITERATURA	73

KAZALO SLIK

Slika 1: Piktogrami, za boljše obveščanje potrošnikov o nevarnosti izpostavljanja sončnim žarkom.....	26
Slika 2: 2-etilheksil 4-metoksicinamat.....	57
Slika 3: 2-hidroksi-4-metoksibenzofenon-5-sulfonska kislina in njegova sol	59
Slika 4: 1-(4-terc-butilfenil)propan-1,3-dion	51
Slika 5: 2-etilheksil 2-ciano-3,3-difenil-2-propenoat	53

KAZALO GRAFOV

Graf 1: Pogostost posameznih UV filtrov v mlekih za zaščito pred soncem.	42
Graf 2: Pogostost posameznih UV filtrov v kremah za obraz.....	43
Graf 3: Pogostost posameznih UV filtrov v oljih za zaščito pred soncem.....	44
Graf 4: Pogostost posameznih UV filtrov v balzamih za ustnice.....	46
Graf 5: Pogostost posameznih UV filtrov v losjonihi za zaščito pred soncem.	47
Graf 6: Pogostost posameznih UV filtrov v izdelkih z ZF 50.....	48
Graf 7: Pogostost posameznih UV filtrov v izbranih kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem.	50

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Seznam dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih, ki jih je odobrila FDA.....	17
Preglednica II: Seznam dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih v EU.....	19
Preglednica III: Čas izpostavljenosti na soncu glede na stopnjo UV indeksa.....	25
Preglednica IV: Razpon zaščitnih faktorjev.....	26
Preglednica V: Pogostost posameznih UV filtrov v mlekih za zaščito pred soncem.	41
Preglednica VI: Pogostost posameznih UV filtrov v kremah za obraz.	43
Preglednica VII: Pogostost posameznih UV filtrov v oljih za zaščito pred soncem.	44
Preglednica VIII: Pogostost posameznih UV filtrov v balzamih za ustnice.....	45
Preglednica IX: Pogostost posameznih UV filtrov v losjonihi za zaščito pred soncem.	46
Preglednica X: Pogostost posameznih UV filtrov v izdelkih z ZF 50.....	48

Preglednica XI: Pogostost posameznih UV filtrov v izbranih kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem.	49
Preglednica XII: Primerjava nekaterih fizikalno-kemijskih lastnosti posameznih UV filtrov.....	66
Preglednica XIII: Pregled posameznih UV filtrov, pogostost njihove uporabe, učinkov na organizem in vrednost LD ₅₀	68
Preglednica XIV: Primerjava najbolj pogosto uporabljenih UV filtrov in njihove varnosti. ..	69

POVZETEK

Ultravijolični (UV) filtri so kemijske snovi, ki se uporabljajo pri izdelavi različnih kozmetičnih izdelkov, najpogosteje izdelkov za zaščito pred soncem. Poznamo dve vrsti UV filtrov, organske in anorganske. Organski UV filtri predstavljajo kemično zaščito pred škodljivimi vplivi UV žarkov, saj imajo zaradi svoje kemijske strukture sposobnost, da lahko absorbirajo UV žarke različnih valovnih dolžin. Anorganski UV filtri pa predstavljajo fizikalno zaščito, saj nevarne UV žarke sipajo ali odbijajo, ko ti padejo na njihovo površino. V kozmetičnih izdelkih se poleg UV filtrov uporabljajo tudi druge sestavine, kot so dišave, konzervansi, antioksidanti in barvila, ki morajo biti kompatibilne z uporabljenimi UV filtri.

Namen diplomskega dela je ugotoviti, kateri od dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih v EU se najpogosteje uporabljajo v kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem in kateri od teh UV filtrov so najbolj varni za uporabo.

Za določanje varne uporabe UV filtrov v kozmetičnih izdelkih smo najprej zbrali 54 različnih kozmetičnih izdelkov, vključno z izdelki za zaščito pred soncem, ki vsebujejo UV filtre in tudi ostale sestavine. Pri teh izdelkih smo pregledali, katere UV filtre vsebujejo in nato smo z uporabo opisne statistike izračunali, kateri od UV filtrov se najpogosteje uporabljajo v posameznih oblikah kozmetičnih izdelkov in kateri se najpogosteje uporabljajo v vseh izbranih izdelkih, rezultate pa smo podali v preglednici. Tiste UV filtre, ki se najpogosteje uporabljajo v kozmetičnih izdelkih in tiste, za katere je znano, da povzročajo škodljive učinke, smo podrobneje ovrednotili v smislu varne uporabe oz. toksikološkega profila.

Na podlagi 54 izbranih kozmetičnih izdelkov in izdelkov za zaščito pred soncem smo ugotovili, da se kot UV filter najpogosteje uporablja butil metoksidibenzoilmetan, in predstavlja 79,6 % delež vseh uporabljenih UV filtrov. Butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke, zato mu tesno sledita oktokrilen z 62,9 % deležem in titanov dioksid z 59,3 % deležem, ki absorbirata UV B in UV A žarke.

Ob pregledu različnih oblik (kreme za obraz, balzami za ustnice, losjoni, mleka in olja za zaščito pred soncem) kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da se v posameznih oblikah najpogosteje uporabljajo različni UV filtri kot so: butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil metoksicinamat, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid.

S pomočjo literaturnih podatkov smo ocenili, da je od opisanih UV filtrov, ki se pojavljajo v največ izdelkih, najbolj varen za uporabo butil metoksidibenzoilmetan. Ta UV filter smo ocenili za najbolj varnega, ker je nedražilen, v kombinaciji z veliko sestavinami pa povzroča lokalno in sistemsko toksičnost šele pri dolgotrajni uporabi, njegova vrednost LD₅₀ (odmerek nevarne snovi, ki ubije 50% testiranih živali) pa je večja od 16000 mg/kg. Pri vrednotenju 5 izdelkov z ZF 50 smo ugotovili, da so najpogostejše uporabljeni UV filtri v teh izdelkih butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid, ki predstavljajo 100 % delež. To pomeni, da se ti trije UV filtri nahajajo v vseh 5 izdelkih. Bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid absorbirata UV B in UV A žarke, medtem ko butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke, zato je pomembno, da se v enem izdelku za zaščito pred soncem nahaja več UV filtrov, da pokrivajo celoten spekter UV zaščite. Ugotovili smo, da izdelki z ZF 50 vsebujejo več različnih UV filtrov, kot pa izdelki z ZF 20, 10, 15, 5, kar nam pove, da gre za boljšo UV zaščito, ki jo dosežemo s kombinacijo UV A in UV B filtrov.

Priprava dobrega izdelka za zaščito pred soncem ni enostavna, saj si vsi želimo, da bi izdelek oz. sestavine v izdelku, v našem primeru so to UV filtri, imeli čim manjši vpliv na organizem ob njihovi izpostavitvi, ob enem pa si želimo, da ima tak izdelek čim večjo in boljšo funkcijo oz. nas čim bolje zaščiti pred neželenimi učinki UV žarkov, pri tem pa moramo upoštevati njihovo kompatibilnost z ostalimi sestavinami v izdelku, njihovo topnost in vrsto UV filtra.

ABSTRACT

Ultraviolet (UV) filters are chemical substances which are used in the manufacture of various cosmetic products, often for products for sun protection. There are two types of UV filters, organic and inorganic. Organic UV filters represent a chemical protection against harmful effects of UV rays, because their chemical structures ability to absorb UV rays of different wavelengths. Inorganic UV filters represent physical protection, because they dangerous UV rays scatter or reflect when they fall on their surface. In cosmetic products, beside UV filters also use other ingredients such as fragrances, preservatives, antioxidants and dyes, which must be compatible with the used UV filters.

The purpose of this diploma is to identify which of the permitted UV filters in cosmetic products in the EU are most commonly used in cosmetic products and sunscreen and which of these UV filters are the most safe to use.

For determine the safe use of UV filters we first gather the 54 different cosmetic products, including with products for sun protection, which containing UV filters and other ingredients. In these products we reviewed, which of UV filters contain, then we using the descriptive statistics to calculated, which of UV filters is most often used in various forms of cosmetic products and which are most commonly used in all the selected products, the results are presented in table and graphically. Those UV filters which are most commonly used in cosmetic products and those which are known to cause adverse effects, we further evaluated in terms of safe use or of the toxicological profile.

Based on 54 selected cosmetic products and sunscreen, we found that as a UV filter most commonly used butyl methoxydibenzoylmethane, and represents a 79.6 % share of all used UV filters. Butyl methoxydibenzoylmethane absorbs only UV A rays, closely followed oktokrilen by 62.9 % share and titanium dioxide with a 59.3 % share, which absorb UV B and UV A rays.

When reviewing the different forms (face creams, lip balm, lotions, oils and milk for sun protection) cosmetics products, we found that are in individual forms most commonly used different UV filters as are: butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl methoxycinnamate, bis ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine and titanium dioxide. Through literature data we estimated that is of described UV filters that appear in most products the safest for use butyl methoxydibenzoylmethane.

This UV filter we estimated to be the most secure, because they are not irritant, local and systemic toxicity cause in combination with many components of long-term use, its value LD₅₀ (median lethal dose) is greater than 16000 mg/kg.

In evaluating 5 products with SPF 50, we found, that as the most commonly used UV filters in these products butyl methoxydibenzoylmethane, bis ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, titanium dioxide, which represent 100 % share. This means that these three UV filters found in all five products. Bis ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine and titanium dioxide absorb UV B and UV A rays, while butyl methoxydibenzoylmethane absorb only UV A rays, so it is important that are in a single product for sun protection is a large number UV filters that cover the full spectrum UV protection. We found that products with SPF 50 contains a number of different UV filters, as products with SPF 20, 10, 15, 5, which tells us that it is a better UV protection, which is achieved by a combination of UV A and UV B.

Preparing a good product to protect against the sun is not easy, because we all want to make a product or ingredients in the product, in our case these are UV filters, have minimized the impact on the organism of their exposure, at the same time we hope to have such a product as more and better function or best to protect us from adverse effects of UV rays, while we have to consider their compatibility with other ingredients in the product, their solubility and type of UV filter.

SEZNAM OKRAJŠAV

3-BC – 3-benziliden-kafra

4-MBC – 3-(4-metilbenziliden)-kafra

B-MDM – 4-t-butil-4'-metoksi-dibenzometan

BP-1 – benzofenon 1

BP-2 – benzofenon 2

BP-3 – benzofenon 3

CIR - pregled kozmetičnih sestavin (ang.: Cosmetic Ingredient Review)

COLIPA – Evropsko kozmetično združenje (ang.: European Cosmetic Association)

CTFA – Združenje za kozmetiko, higieno in dišave (ang.: Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association)

DNA – deoksiribonukleinska kislina (ang.: deoxyribonucleic acid)

FDA – Ameriška agencija za hrano in zdravila (ang.: Food and Drug Administration)

LD₅₀ – odmerek nevarne snovi, ki ubije 50% testiranih živali (ang.: median lethal dose)

LH – luteinizirajoči hormon

MED – minimalni odmerek UV žarkov za nastanek eritema na koži (ang.: Minimum Erythematous Dose)

NIS – natrij jodidni transporter (ang.: sodium iodide symporter)

NOAEL – odmerek, pri katerem ni opaznih neželenih učinkov (ang.: No observed adverse effect level)

OD-PABA – 2-etilheksil 4-dimetilaminobenzoat

OMC – 2-etilheksil-4-metoksicinamat

PABA – paraamino benzojska kislina

RIFM – Raziskovalni inštitut za dišavne snovi (ang.: Research Institute for Fragrance Materials)

SPF – sončni zaščitni faktor (SZF) (ang.: sun protection factor)

T₃ - trijodtironin

T₄ – tetrajodtironin oz. tiroksin

TPO – ščitnična peroksidaza

TSH – tiroideo stimulirajoči hormon oz. tiotropin

UV – ultravijolično

UV I – UV indeks

1 UVOD

V zadnjem desetletju se je zelo povečala uporaba izdelkov za zaščito pred soncem, ki vsebujejo UV filtre in nas tako ščitijo pred nevarnimi UV žarki. Razlog je, da se vsako leto povečuje število primerov škodljivih učinkov UV žarkov na organizem, kot so kožni rak in alergije ter sončne opekline. Poznamo dve vrsti UV filtrov: tisti, ki absorbirajo UV žarke različnih valovnih dolžin in tisti, ki UV žarke odbijajo, preden ti dosežejo kožo.

UV filtri pa se ne nahajajo samo v izdelkih za zaščito pred soncem, ampak tudi v drugih kozmetičnih izdelkih.

1.1 KOŽA

Koža je največji človeški organ, ki prekriva celotno površino telesa in ga varuje pred škodljivimi zunanjimi vplivi (fizikalnim, kemičnim, mikrobiološkim), uravnava telesno temperaturo, sintetizira pigment melanin in vitamin D₃ (1, 2). Pri odraslem človeku meri do 2 m² in tehta do 10 kg (3).

Koža se tekom življenja spreminja. Z leti se tanjša, izgublja prožnost in se guba. Predvsem dolgotrajno in ponavljajoče izpostavljanje ultravijoličnim žarkom, pred katerimi nas koža varuje, kožo zelo uničuje in stara. Že nastale škode pa žal ni moč popraviti (2).

1.1.1 ZGRADBA KOŽE

Koža je sestavljena iz treh funkcionalnih slojev:

- zunanja plast- povrhnjica (epidermis),
- srednja plast- usnjica (dermis),
- spodnja plast- podkožje (subkutis) (4).

Zunanja plast- povrhnjica

Povrhnjica (epidermis) je zunanja plast in je iz večskladnega ploščatega epitelija. Osnovno plast celic imenujemo zarodna plast, ker v njej nastajajo vedno nove celice, ki se premikajo proti površini, poroženevajo in se luščijo. Celice te plasti vsebujejo pigment melanin, ki globlje dele kože ščiti pred ultravijoličnimi žarki. Na površini je poroženela plast, sestavljena iz celic, ki odmirajo in vsebujejo beljakovino keratin.

Ta plast ne prepušča vode, zato telo varuje pred izsušitvijo, zadržuje telesno toploto in tudi preprečuje vdor bakterij v notranjost telesa.

Srednja plast- usnjica

Usnjica (dermis) je najdebelejša plast kože, saj je lahko debela nekaj milimetrov. Zgrajena je iz čvrstega in elastičnega veziva, zaradi katerega je koža hkrati čvrsta in prožna. Usnjica vsebuje tudi bogat preplet krvnih žil in mezigovnic. V prepletih je lahko shranjena večja količina krvi, zato je koža pomembna za uravnavanje telesne temperature. V tej plasti so tudi številne žleze znojnice in lojnice, lasje in dlake, živci in čutilna telesa, ki posredujejo občutke toplote, mraza in mehanskega pritiska.

Spodnja plast- podkožje

Podkožje (subkutis) je globoka plast pod usnjico. Sestavlja ga rahlo vezivo in več ali manj maščobe, ki preprečuje oddajanje toplote in tudi varuje globlje ležeče organe pred mehanskimi vplivi (3).

1.1.2 RAZDELITEV TIPOV KOŽE GLEDE OBČUTLJIVOSTI NA UV ŽARKE:

- **Fototip 1:** V to skupino sodijo zelo svetlopolti ljudje, ki imajo na koži pogosto tudi pege. Oči imajo modre ali zelene barve, lase pa rdečkaste ali svetle. V koži imajo zelo malo zaščitnega pigmenta melanina, zato so že po naravi bolj svetle polti, pa tudi pri izpostavljanju soncu ne porjavijo, temveč jih opeče. Rdečica na koži ob izpostavljanju sončnim žarkom se pojavi zelo hitro, že po 5 ali 10 minutah.
- **Fototip 2:** Tudi osebe, ki sodijo v skupino fototipa 2, so bolj svetlopolte, tudi lase imajo svetle, oči pa so, tako kot pri fototipu 1, zelene ali modre. Ker pa je pigmentacija še vedno relativno slaba, tudi osebe s kožo fototipa 2 sonce slabo prenašajo in na soncu razmeroma hitro pordečijo, če so od 10 do 20 minut nezaščiteni izpostavljeni sončnim žarkom jih opeče. Peg po telesu načeloma nimajo, lahko pa se pojavijo v poletnih mesecih, prav zaradi izpostavljanja sončnim žarkom.
- **Fototip 3:** Ljudje s kožo fototipa 3 imajo v koži dovolj melanina, zato je koža nekoliko temneje obarvana in hkrati tudi manj občutljiva na sončne žarke. Tako ob postopnem izpostavljanju soncu lepo porjavijo in ne utrpijo tako hitro rdečice, kot osebe, ki sodijo v prejšnji dve skupini.

Šele po 20 do 30 minutah nezaščitene sončenja se pojavi rdečica. Ljudje, ki sodijo v ta najpogostejši fototip kože, imajo lase večinoma rjave ali črne, oči pa svetlo rjave.

- **Fototip 4:** V to skupino sodijo zelo temnopolti ljudje, ki imajo tudi lase in oči zelo temne. Osebe s fototipom 4 imajo v koži toliko zaščitnega pigmenta melanina, da se rdečica pojavi šele po pol ure ali 40 minutah izpostavljanja ultravijoličnim žarkom. Za ta fototip je značilno, da koža ob postopnem izpostavljanju soncu razmeroma hitro porjavi (5).

1.2 OZONSKA PLAST

Ozonska plast je del Zemljine atmosfere, ki vsebuje visoke koncentracije plina, imenovanega ozon (O_3), ki je bistvenega pomena za življenje (6). Ozona je največ na višini med 14 in 21 km, zato lahko vpija najmočnejše ultravijolične sončne žarke in nas tako varuje pred njimi (7).

Debelina ozonskega plašča se razlikuje na posameznih predelih zemlje. Na področju ekvatorja je ta dokaj majhna, vendar pa se odebeli, ko se pomikamo proti poloma. Prav tako niha tudi z letnimi časi, v spomladanskih mesecih je ta plast debelejša, v jesenskih pa tanjša. Tanjšanje ozonske plasti je relativno nov pojem, katerega smo uvedli v zadnjih nekaj desetletjih, ko so znanstveniki začeli odkrivati posledice izpustov različnih snovi v atmosfero. S tem pojmom torej opišemo opazovano izgubo ozona v stratosferi v zadnjih petdesetih letih, česar posledica je ozonska luknja (6).

1.3 SPEKTER SONČNE SVETLOBE

Sevanje sončne svetlobe, ki doseže Zemljo, je sestavljeno iz:

- infrardečega sevanja, ki ga občutimo kot toploto ($\lambda > 760$ nm),
- za človeka vidne svetlobe (400-760 nm),
- hladnega, nevidnega in energijsko najbolj močnega sevanja, ultravijoličnega sevanja (100-400 nm, v glavnem med 290-400 nm) (8).

1.3.1 ULTRAVIJOLIČNI ŽARKI

DELITEV ULTRAVIJOLIČNIH ŽARKOV

Svetlobo delimo na naravno in umetno, zato so UV žarki lahko naraven ali umeten vir energije. UV žarki so žarki, ki jih oddaja sonce in jih na osnovi bioloških in kemičnih učinkov razdelimo v tri skupine (9):

- UV C sevanje valovne dolžine 200-285 nm,
- UV B sevanje valovne dolžine 285-320 nm,
- UV A sevanje valovne dolžine 320-400 nm (8).

UV A žarke pa delimo še na:

- UVA I (340- 400 nm),
- UVA II (320- 340 nm) (10).

Ultravijolično sevanje je del širokega spektra sevanja, ki ga sonce oddaja proti zemlji. Večino sončnega sevanja, vključno s spektrom UV C in večino spektra UV B zadrži naša atmosfera, tako da le okrog 10 % UV B doseže bazalno plast povrhnjice. Ti žarki so glavni razlog za sončne opekline. Poleg tega, UV B žarki delujejo imunosupresivno, ker poškodujejo Langerhansove celice (11).

UV C žarki so žarki z najkrajšo valovno dolžino in zato največjo energijo. So zelo nevarni, saj so smrtni za rastline in mikroorganizme, za ljudi pa so karcinogeni, vendar jih ozonska plast absorbira in tako ne dosežejo površine zemlje (10).

UV A žarki so daljših valovnih dolžin in so energetsko revnejši od UV B, vendar prodirajo globlje v kožo (11). UV A žarki prehajajo precej globoko v usnjico in s svojimi učinki na kolagen in elastin povzročijo ireverzibilne spremembe in so glavni krivci pospešenega staranja kože. Poleg tega lahko v kombinaciji z nekaterimi zdravili ali določenimi sestavinami v izdelkih za nego in zaščito pred soncem sprožijo fototoksične in fotoalergične reakcije, pospešijo razvoj kožnega raka in fotoaktivacijo nekaterih dermatoz (11). Prav tako UV A žarki ob prisotnosti UV B žarkov tvorijo ob prisotnosti kisika visoko reaktivne radikale, ki povzročajo poškodbe celic in aktivirajo polimorfno fotodermatozo PFD (alergija na sonce) (12). UV sevanje sončnega izvora vsebuje 5 % UV B in kar 95 % UV A sevanja, ki je tudi precej bolj stalno prisotno (11).

1.3.2 UČINKI UV ŽARKOV

Škodljivi učinki

- Zgodnji:
 - kožna alergija,
 - sončne opekline,
 - fotosenzibilnost.

- Pozni:
 - prezgodnje staranje kože,
 - nastanek kožnega raka,
 - nastanek sive mreže,
 - oslavljen imunski sistem,
 - škodljivi učinki na ravni celice (2, 12).

Koristni učinki:

- pospešujejo nastanek vitamina D v koži,
- pozitivno delujejo na zdravljenje različnih dermatoloških sprememb na koži (akne, sporioza, rane na koži, luskavica in druge),
- uporabljajo se za zdravljenje raznih bolezni kosti in sklepov (rahitis), bolezni pljuč (bronhialna astma) in v pediatriji (zdravljenje zlatenice pri novorojenčkih) (9, 13).

1.3.3 ZAŠČITNI MEHANIZEM KOŽE

Koža ima lastni zaščitni mehanizem, s katerim se lahko ubrani pred negativnimi učinki UV žarkov. Sem spadajo:

- pigmentacija in odebelitev poroženele plasti,
- mehanizmi popravljanja DNK,
- tvorba koži lastnih filtrskih snovi, kot je urokanska kislina,
- urokanska kislina se pod vplivom UV B žarkov tvori v keratinu iz aminokisliline histidina in se nahaja izključno v znoju. Urokanska kislina ščiti pred UV B žarki,
- aktivacija telesu lastnih antioksidantov (14).

1.4 REGULATIVA ZA VARNO UPORABO KOZMETIČNIH IZDELKOV

1.4.1 ZDRUŽENE DRŽAVE AMERIKE – ZDA

V ZDA zakone za hrano, zdravila in kozmetične izdelke pripravlja in izvaja agencija za hrano in zdravila FDA (Food and Drug administration), in predstavlja agencijo, ki je odgovorna tudi za varnost kozmetičnih izdelkov.

FDA je v ta namen opredelila kozmetične izdelke kot izdelke za mazanje, polivanje, posipanje, ali škropljenje na telo, ali pa se kakor koli drugače uporabljajo za človeško telo ali kateri koli njen del, za čiščenje, polepšanje, spodbujanje privlačnosti ali spremembo videza in izdelke, ki so namenjeni za uporabo kot sestavni deli vseh takšnih izdelkov. To ne vključuje mila, razen tista mila, ki se uporabljajo kot sestavine in so sestavljena iz alkalnih kovinskih soli maščobnih kislin, in so namenjena samo za čiščenje (15).

Nekateri kozmetični izdelki, ki so namenjeni za uporabo v diagnostiki, pri zdravljenju in preprečevanju bolezni, so po FDA razvrščeni kot zdravila. Ta skupina vključuje izdelke za zaščito pred soncem, zobne paste, sredstva proti potenju (v nasprotju z dezodoranti, ki so kozmetika), pripravke proti prhljaju, zdravilne losjone in tekočine za kožo, pripravke za zaščito kože in lasne regeneratorje. V skladu s predpisi morajo biti aktivne sestavine v kozmetičnih zdravilnih izdelkih varne in učinkovite v skladu z ustrezno monografijo.

Edina kategorija kozmetičnih sestavin, za katere mora FDA opredeliti oceno varnosti, so barve, ki se uporabljajo v druge namene in ne za barvanje las. V kozmetiki je na voljo samo 36 certificiranih in 23 dovoljenih barv, ki se uporabljajo za splošno uporabo, in še nadaljnjih 7 barv, ki so dovoljene samo za posebno uporabo. Poleg teh barv so na voljo še številne certificirane topne barve (15). Za vse ostale kozmetične sestavine je ocena varnosti odgovornost proizvajalca. Za pomoč svojim članom na tem področju, je združenje za kozmetiko, higieno in dišave CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) leta 1976 ustanovilo združenje za pregled kozmetičnih sestavin CIR (Cosmetic Ingredient Review), da pregleda vse razpoložljive podatke o sestavinah in se odloči ali je sestavina varna v skladu s pogoji uporabe. Strokovni svet CIR je sestavljen iz šestih neodvisnih znanstvenikov, ki so člani z glasovalno pravico in po en član, ki je predstavnik vsakega od združenj CTFA, FDA in potrošnikov, in so brez glasovalne pravice. CIR je pregledal preko 600 sestavin in s tem ugotovil, da jih je 64 % varnih za uporabo, 27 % je varnih za uporabo pod določenimi pogoji, za 8 % snovi ni dovolj podatkov in 5 % sestavin ni varnih.

Strokovni svet CIR za pregled varnosti kozmetičnih sestavin (tiste, za katere sumijo, da so lahko nevarne) zahteva naslednje podatke:

1. trenutna razpoložljivost podatkov,
2. fizikalno kemijske lastnosti o spojinah, vključno z metodo izdelave in nečistotami,
3. podatki o absorpciji UV žarkov,
4. podatki o koncentracijah, ki povzročijo draženje kože in preobčutljivost, in se uporabljajo pri ljudeh,
5. podatki o dermalni absorpciji,
6. dve študiji genotoksičnosti, ena od teh vključuje sesalce (15).

V preglednici I so naštet UV filtri, ki so dovoljeni za uporabo v kozmetičnih izdelkih in njihova najvišja dovoljena koncentracija, ki jih je odobrila FDA.

Preglednica I: Seznam dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih v ZDA (16).

UV filter	Najvišja dovoljena koncentracija (%)
1. 4-aminobenzojska kislina (PABA)	15
2. etilheksil dimetil PABA (Padimat O)	8
3. homosalat	15
4. oksibenzon (benzofenon-3)	6
5. fenilbenzilimidazol sulfonska kislina (ensulizol)	4
6. tereftaliden dikafra sulfonska kislina (ekamsul)	10
7. butil metoksidibenzoilmetan (avobenzon)	3
8. 2-etoksietil p-metoksicinamat (cinoksat)	3
9. oktokrilen	10
10. dioksibenzon (benzofenon-8)	3
11. mentil antranilat (meradimat)	5
12. etilheksil metoksicinamat (oktinoksat)	7,5
13. etilheksil salicilat (oktisalat)	5
14. sulisobenzon (benzofenon-4, benzofenon-5)	10
15. trietanolamin salicilat	12
16. titanov dioksid	25
17. cinkov oksid	25

1.4.2 EVROPSKA UNIJA – EU

V EU so kozmetični izdelki urejeni z Direktivo o kozmetičnih izdelkih (76/768/EGS) in tovrstnimi spremembami iz leta 2009. Za namene te uredbe se uporablja opredelitev pojma kozmetični izdelek, ki je širše opredeljen kot v ZDA, in se glasi takole: kozmetični izdelek pomeni katero koli snov ali zmes, namenjeno stiku z zunanjimi deli človeškega telesa (povrhnjico, lasiščem, nohti, ustnicami in zunanjimi spolnimi organi) ali z zobmi in sluznico ustne votline zaradi izključno ali predvsem zaradi njihovega čiščenja, odišavljenja, spreminjanja njihovega videza, njihovega varovanja, ohranjanja v dobrem stanju ali korekcije telesnega vonja.

EU pa ima vendarle nekaj skupnega z Združenimi državami Amerike, in to je, da kozmetične izdelke ni potrebno odobriti pred dajanjem na trg. Vendar pa nekatere sestavine, predvsem barvila (druga barvila, kot tista za barvanje las), konzervansi in UV filtri zahtevajo odobritev, preden se lahko uporabljajo v kozmetičnih izdelkih. Seznam dovoljenih barvil je v EU širši kot seznam v ZDA, ki obsega 157 snovi. Podatke ocenjuje skupina neodvisnih strokovnjakov, ki sestavljajo Znanstveni odbor za kozmetologijo in ne prehranske proizvode SCCNFP (Scientific Committee for Cosmetology and Non-Food Products), ki se odločijo ali je sestavina lahko sprejeta za uvrstitev v ustrezni prilogi. Zahteve za podatke so podobne prejšnjim za CIR (15).

Splošne toksikološke zahteve za kozmetične sestavine, za katere je bila revizija narejena leta 1996, je navedeno:

Če je zahtevano, mora proizvajalec komisiji zagotoviti informacije o:

1. akutni toksičnosti,
2. dermalni absorpciji,
3. dermalnem draženju,
4. draženju sluznice,
5. preobčutljivosti kože,
6. subkronični toksičnosti,
7. mutagenosti,
8. fototoksičnosti in fotomutagenosti (v primeru absorbirane UV svetlobe),
9. podatkih o učinkih pri človeku (če so na voljo).

Kadar je mogoče pričakovati precejšnji peroralni vnos ali kadar podatki o dermalni absorpciji kažejo na velik prodor sestavin skozi kožo, in ob upoštevanju toksikološkega profila snovi ter njihove kemične strukture, so lahko potrebne naslednje dodatne informacije:

1. toksikokinetika,
2. teratogenost, reproduktivna toksičnost, karcinogenost in dodatna genotoksičnost.

Poleg tega so sedaj oblikovane pravne zahteve na podlagi člena 7a šestega amandmaja direktive o kozmetičnih izdelkih, ki pravi, da morajo kozmetične družbe imeti tehnično dokumentacijo z informacijami o vsakem svojem izdelku. Ta zahteva velja natančno in strokovno za vsak kozmetični izdelek, tudi za uvožene izdelke. Ta dokumentacija mora vsebovati podatke o sestavi izdelkov, specifikaciji in načinu izdelave, kot tudi oceno varnosti izdelka, ki jih izvajajo ustrezno usposobljeni strokovnjaki. Ocena mora upoštevati splošni toksikološki profil sestavin, njihovo kemijsko strukturo in potencialno stopnjo izpostavljenosti (15).

Znanstveni odbor za kozmetologijo in ne prehranske proizvode SCCNFP (Scientific Committee for Cosmetology and Non-food Products) je odgovoren tudi za pripravljanje seznama prepovedanih snovi za uporabo v kozmetičnih izdelkih in snovi, ki se lahko uporabljajo z nekaterimi omejitvami v zvezi s kategorijo izdelkov, koncentracijo in/ali posebnih zahtev za označevanje (15).

Dovoljeni UV filtri so na listi, znani kot Aneks VI. Slovenska zakonodaja je popolnoma usklajena z evropsko, zato Pravilnik o sestavi kozmetičnih proizvodov navaja, da lahko kozmetični proizvodi vsebujejo le UV filtre iz Priloge VI Direktive 76/768/ EGS. V Evropski skupnosti dovoljene UV filtre prikazuje preglednica II (10).

Preglednica II: Seznam dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih v EU (17).

UV filter	Najvišja dovoljena koncentracija (%)
1. 4-aminobenzojska kislina (PABA)	5
2. benzalkonijev metasulfat kafa	6
3. homosalat	10
4. oksibenzon (benzofenon-3)	10
5. fenilbenzimidazol sulfonska kislina (ensulizol)	8

6. tereftaliden dikafra sulfonska kislina (ekamsul)	10
7. butil metoksidibenzoilmetan (avobenzon)	5
8. benziliden kafra sulfonska kislina	6
9. oktokrilen	10
10. poliakrilamidometil benziliden kafra	6
11. etilheksil metoksicinamat (oktinoksat)	10
12. PEG-25 PABA (etoksiliran etil-4-aminobenzoat)	10
13. izoamil p-metoksicinamat (amiloksat)	10
14. etilheksil triazon	5
15. drometrizol trisiloksan	15
16. dietilheksil butamido triazon (iskotrizinol)	10
17. 4-metilbenziliden kafra (enzakamen)	4
18. 3-benziliden kafra	2
19. etilheksil salicilat (oktisalal)	5
20. sulisobenzon (benzofenon- 4, benzofenon- 5)	5
21. etilheksil dimetil PABA (Padimat O)	8
22. metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutifenol (bizoktrizol)	10
23. bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin (bemotrizinol)	10
24. dimetikodietilbenzalmalonat	10
25. bisdisulizol dinatrij	10
26. titanov dioksid	25
27. dietilamino hidroksibenzoil heksilbenzoat	10

Opomba: uradno veljavnega INCI (Mednarodna nomenklatura kozmetičnih sestavin-The International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) poimenovanja v slovenskem jeziku ni na razpolago.

1.5 UČINKOVITOST IZDELKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM

V skladu s členom 1 Direktive Sveta 76/768/EGS z dne 27. julija 1976 o približevanju zakonodaje držav članic v zvezi s kozmetičnimi izdelki, so izdelki za zaščito pred soncem kozmetični izdelki. Izdelek za zaščito pred soncem je vsak pripravek (kot so kreme, olja, geli, razpršila), ki prihaja v stik s človeško kožo, izključno ali zlasti zato, da jo zaščiti pred sevanjem UV z absorpcijo, razpršitvijo ali odbijanjem sevanja (18).

Izdelki za zaščito pred soncem so lahko učinkoviti pri preprečevanju sončnih opeklin. Znanstvene ugotovitve tudi kažejo, da lahko izdelki za zaščito pred soncem preprečijo poškodbe, povezane s fotostaranjem kože, in ščitijo pred fotoimunosupresijo. Po epidemioloških študijah lahko uporaba izdelkov za zaščito pred soncem prepreči nekatere vrste kožnega raka. Izdelki za zaščito pred soncem morajo ščititi pred sevanjem UV B in UV A, da lahko rečemo, da imajo preventivne učinke. Zato morajo izdelki za zaščito pred soncem, čeprav se zaščitni faktor nanaša samo na zaščito pred sevanjem UV B, vsebovati zaščito pred UV B in UV A. Celo izdelki za zaščito pred soncem, ki so zelo učinkoviti in ščitijo pred sevanjem UVB in UV A, ne morejo zagotoviti popolne zaščite pred zdravstvenimi tveganji zaradi UV sevanja. Noben izdelek za zaščito pred soncem ne more prefiltrirati celotnega UV sevanja. Poleg tega do sedaj še ni nobenega prepričljivega znanstvenega dokaza, da uporaba izdelkov za zaščito pred soncem preprečuje nastanek melanoma. Zato se ne sme trditi ali ustvarjati vtisa, da izdelki za zaščito pred soncem zagotavljajo popolno zaščito pred tveganji, ki izhajajo iz prevelike izpostavljenosti UV sevanju. To še zlasti velja za izpostavljanje dojenčkov in majhnih otrok soncu.

Mednarodna agencija za raziskave raka pri Svetovni zdravstveni organizaciji je na podlagi večih študij poudarila pomembnost povezave med pravilno uporabo izdelkov za zaščito pred soncem in zatrevano učinkovitostjo zaščitnega faktorja. Zlasti je ključen večkratni ponovni nanos izdelkov za zaščito pred soncem. Za doseganje ravni zaščite, ki naj bi jo zagotavljal zaščitni faktor, se morajo izdelki za zaščito pred soncem uporabljati v količinah, podobnih tistim, ki so bile uporabljene za preizkušanje, 2 mg/cm^2 , kar je enako 6 kavnim žličkam losjona (približno 36 g) za telo povprečne odrasle osebe. Ta količina je večja od tiste, ki jo potrošniki običajno uporabljajo. Uporaba izdelka za zaščito pred soncem v manjših količinah povzroči nesorazmerno zmanjšanje zaščite. Zmanjšanje uporabljene količine, na primer za polovico, lahko povzroči dva- ali trikratno zmanjšanje zaščite, ki jo zagotavlja izdelek (18).

1.5.1 MINIMALNA UČINKOVITOST

Za zagotavljanje visokega varstva javnega zdravja morajo biti izdelki za zaščito pred soncem dovolj učinkoviti pri zaščiti pred sevanji UV B in UV A. Zato mora izdelek za zaščito pred soncem zagotavljati minimalno stopnjo zaščite pred UV B in UV A sevanjem (18). Zaščitnih faktorjev za varovalni pripravek ni mogoče kar enostavno določiti oziroma izračunati glede na uporabljene UV filtre in njihove koncentracije, ampak ga moramo po predpisanem postopku (*in vivo*, *in vitro*) določiti za vsak pripravek posebej. Zaščitni faktor namreč ni odvisen le od vrste, koncentracije in kombinacije uporabljenih UV filtrov, ampak tudi od vehikla (podlage, emulgatorjev) in debeline plasti varovalnega pripravka (10). Stopnjo zaščite je treba meriti z uporabo standardiziranih, ponovljivih preizkusnih metod, pri tem pa je pomembno upoštevati fotodegradacijo. Prednost je potrebno dati preizkusnim metodam *in vitro*. Večji zaščitni faktor (predvsem za zaščito pred sevanjem UVB) bi moral vključevati tudi večjo zaščito pred sevanjem UV A, zato bi morali biti zaščiti pred sevanjem UV A in UV B povezani (18).

1.5.2 VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI IZDELKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM

Za vrednotenje učinkovitosti izdelkov za zaščito pred soncem uporabljamo sončni zaščitni faktor SPF (Sun Protection Factor), ki je v obliki številke označen na embalaži izdelka in opredeljuje zaščito pred UV B žarki. Definiran je kot razmerje med minimalnim odmerkom UV žarkov za nastanek eritema na koži MED (Minimum Erythematous Dose), ki jo ščiti izdelek za zaščito pred soncem, in minimalnim odmerkom UV žarkov za nastanek eritema na isti nezaščiteni koži (enačba 1).

$$SPF = \frac{MED_{zavarovana}}{MED_{nezavarovana}}$$

Enačba 1: Definicija sončnega zaščitnega faktorja (SPF)

MED je izražen kot energija UV sevanja (izraženo v J/m²), ki je potrebna za prvo opazno rdečino na koži. Če ima pripravek SPF 8 pomeni, da smo po njegovi uporabi lahko izpostavljeni sončnim žarkom osem krat dlje, da se pojavi prva opazna rdečina, če ne bi bili zavarovani.

Princip določanja zaščitnega faktorja je opazovanje rdečine na koži, kar pomeni, da metoda zajame predvsem vpliv UV B žarkov na kožo, ne pa tudi UV A žarkov. Žarki UV B so namreč dosti močnejši povzročitelji rdečine. Pripravek z visokim zaščitnim faktorjem torej dobro varuje kožo pred UV B žarki, ne pa tudi pred UV A žarki, ki povzročajo prehitro staranje kože, vplivajo na imunski sistem in nastanek kožnega raka. V izdelke za zaščito pred soncem zato poleg UV B filtrov vgrajujejo tudi UV A filtre, učinkovitost pa je podana z UV A zaščitnim faktorjem (10).

UV A zaščitni faktor je razmerje med minimalnim odmerkom UV A, potrebnim za obstojno pigmentacijo na koži, ki jo ščiti izdelek za zaščito pred soncem, in minimalnim odmerkom UV A, potrebnim za minimalni učinek pigmentacije na isti nezaščiteni koži (17).

1.5.3 DOLOČANJE ZAŠČITNEGA FAKTORJA SPF Z MEDNARODNO PREIZKUSNO METODO ZA ZAŠČITNI FAKTOR (International Sun Protection Factor test Method (2006))

Za zagotavljanje ponovljivosti in primerljivosti priporočene minimalne zaščite pred sevanjem UVB je potrebno uporabiti mednarodno preizkusno metodo za zaščitni faktor (*International Sun Protection Factor Test Method (2006)*), kakor so jo leta 2006 posodobile in prevzele evropska, japonska, južnoafriška industrija ter industrija ZDA (18). Gre za *in vivo* določitev zaščitnega faktorja za testni pripravek za zaščito pred soncem.

Z določanjem sončnega zaščitnega faktorja SPF označimo nivo zaščite varovalnega pripravka pred sončnimi žarki. Vendar vrednosti SPF ne smemo jemati kot natančno število, ampak kot informacijo, v katero kategorijo varovalne sposobnosti spada izdelek (nizka, srednja, visoka ali zelo visoka zaščita) (10). Povečanje zaščite od ene vrednosti do druge je zanemarljivo, zlasti pri visokih vrednostih. Poleg tega je povečanje zaščite linearno samo v primeru sončnih opeklin, zato izdelek z zaščitnim faktorjem 30 ščiti pred sončnimi opeklinami dvakrat bolj kot izdelek z zaščitnim faktorjem 15. Vendar pa izdelek z zaščitnim faktorjem 15 absorbira 93 %, izdelek z zaščitnim faktorjem 30 pa 97 % sevanja UVB. Zaščitni faktorji nad 50 bistveno ne povečajo zaščite pred sevanjem UV (18).

Ker je *in vivo* metoda za določanje zaščitnega faktorja časovno in materialno zahtevna, pa tudi etično vprašljiva, predvsem proizvajalci varovalnih pripravkov za sončenje preizkušajo številne metode *in vitro*. V Sloveniji izvaja *in vitro* merjenje SPF v izdelkih za zaščito pred soncem Inštitut za varovanje zdravja v Ljubljani (10).

1.5.4 METODE ZA DOLOČANJE UČINKOVITOSTI ZAŠČITE PRED UV A ŽARKI

Danes se od izdelkov za zaščito pred soncem pričakuje, da nas ne bodo zaščitili le pred nastankom opeklin, ampak nas bodo varovali tudi pred poznimi učinki UV žarkov (pred kožnim rakom, prehitrim staranjem kože, povečano pigmentacijo). To pomeni, da postajajo UV A filtri vedno bolj pomembni, zato sodobni pripravki za zaščito pred soncem poudarjajo UV A zaščito.

Še pred nekaj leti v Evropski skupnosti ni bilo enotne standardizirane metode za določanje učinkovitosti zaščite pred UV A žarki. V letu 2006 in 2007 je COLIPA metode za določanje UV A zaščitnega faktorja standardizirala in tako imamo na voljo 3 metode za merjenje UV A zaščite:

- *in vivo* metoda merjenja obstojne pigmentacije (PPD Method- Persistent Pigment Darkening),
- *in vitro* določanje UV A zaščitnega faktorja, kot ga je predpisala COLIPA,
- preizkus kritične valovne dolžine, ki mora biti enaka ali večja od 370 nm (10).

Prednost je potrebno dati preizkusnim metodam *in vitro*, ki zagotavljajo enake rezultate, saj metode *in vivo* vzbujajo etične pomisleke. Industrija mora povečati prizadevanja za razvoj preizkusnih metod *in vitro* za zaščito pred sevanjem UV B in UV A (18).

COLIPA določa tudi razmerje med UV A zaščitnim faktorjem in SPF. Da ima lahko izdelek za zaščito pred soncem oznako, da nas varuje pred UV A žarki, mora biti vrednost UV A zaščitnega faktorja, izmerjenega z metodo obstojne pigmentacije ali *in vitro* metodo vsaj 1/3 sončnega zaščitnega faktorja SPF. Kritična valovna dolžina mora biti vsaj 370 nm (10).

1.5.5 UV INDEKS

UV indeks (UV I) je napoved o količini škodljive UV radiacije, ki bo dosegla zemeljsko površino. Je mednarodno sprejeta mera za moč UV sončnega sevanja in se vedno podaja za določen kraj in čas. Odvisen je od geografskega položaja, nadmorske višine, letnega časa in oblačnosti. UV I povezuje energijo oziroma moč UV sončnega sevanja z občutljivostjo kože in nam napove verjetnost okvar kože zaradi izpostavljenosti soncu. Pri določanju UV I je upoštevana povprečna občutljivost bele kože. Poznavanje UV I nam omogoča prilagoditev zaščite pred UV žarki.

Vrednosti UV I so označene s številkami od 1 - 16, pri čemer je UV I 0 ponoči, UV I 16 pa opoldne, brez oblakov in v tropskem pasu. Višja vrednost UV I izraža intenzivnejše UV sončno sevanje in potrebo po intenzivnejši zaščiti. UV zaščita se priporoča vedno, kadar je UV I večji od 3. Čas izpostavljanja soncu prilagodimo informaciji o stopnji UV indeksa, kar prikazuje preglednica III.

Preglednica III: Čas izpostavljenosti na soncu glede na stopnjo UV indeksa (19).

UV indeks	Čas izpostavljenosti na soncu
0-2 minimalna nevarnost	< 5 min
3-4 nizka nevarnost	< 10 min
5-6 srednja nevarnost	< 15 min
7-9 velika nevarnost	po 20 min
10 in več zelo velika nevarnost	možnost opeklin po 1 uri

1.5.6 OZNAČEVANJE IZDELKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM

Izdelki za zaščito pred soncem morajo vsebovati navodila za uporabo, ki zagotavljajo, da se na kožo nanese zadostna količina izdelka, kar omogoča doseganje učinkovitosti, ki naj bi jo izdelek imel. To je na primer mogoče doseči z navedbo zahtevane količine v obliki piktograma, ilustracije ali naprave za merjenje. Izdelki za zaščito pred soncem morajo vsebovati navodila o tveganju pri uporabi manjše količine (18).

Zaradi nevarnosti izpostavljanja sončnim žarkom je Evropska komisija uvedla tudi nove simbole (piktograme) za boljše obveščanje potrošnikov o nevarnosti izpostavljanja sončnim žarkom, ki jih prikazuje slika 1:

- ne izpostavljajte se soncu, ko je to najmočnejše, kar je običajno med 11. in 15. uro,
- ko se ni mogoče izogniti izpostavitvi soncu, zavarujte telo z obleko; pokrivala in sončna očala so lahko dodatna zaščita,
- zavarujte dojenčke in otroke pred neposrednimi sončnimi žarki, tveganje za kožnega raka je pri njih zaradi občutljivosti kože še večje,
- uporabljajte izdelke za zaščito pred soncem, ki varujejo pred UV B in UV A žarki. Uporabljajte sredstva v zadostni količini (20).



Slika 1: Piktogrami, za boljše obveščanje potrošnikov o nevarnosti izpostavljanja sončnim žarkom (20).

Kategorijo izdelka za zaščito pred soncem je treba na embalaži označiti na vsaj tako vidnem mestu kot zaščitni faktor (18). Za vsako kategorijo in njihovo označevanje se priporoča naslednji razpon zaščitnih faktorjev, ki je predstavljen v preglednici IV.

Preglednica IV: Razpon zaščitnih faktorjev (18).

Označena kategorija	Označeni zaščitni faktor	Izmerjeni zaščitni faktor	Priporočena minimalna kritična valovna dolžina (dosežena pri uporabi preizkusne metode kritične valovne dolžine)
Nizka zaščita	6	6-9,9	370 nm
	10	10-14,9	
Srednja zaščita	15	15-19,9	
	20	20-24,9	
	25	25-29,9	
Visoka zaščita	30	30-49,9	
	50	50-59,9	
Zelo visoka zaščita	50 +	60 ≤	

1.6 UV FILTRI V KOZMETIČNIH IZDELKIH IN IZDELKIH ZA ZAŠČITO PRED SONCEM

Da bi lahko čas bivanja na soncu podaljšali, po drugi strani pa zmanjšali škodljive učinke sončnih žarkov, uporabljamo pri sončenju izdelke za zaščito pred soncem, ki vsebujejo UV filtre. Naloga UV filtra je, da absorbira oziroma odbije UV žarke, preden dosežejo kožo (10). Izdelki za zaščito pred soncem tako vsebujejo kemične kot tudi fizikalne UV filtre.

Fizikalni zaščitni filtri so anorganske snovi, ki UV žarke, ki padajo na njihovo površino, odbijejo in/ali sipajo. Ti filtri ne prodrejo v kožo. Običajno gre za mineralne pigmente, npr. titanov dioksid. Kemični filtri so organske, aromatske spojine, ki lahko absorbirajo UV žarke. Učinkovito UV zaščito dosežemo s kombinacijo UV A in UV B filtrov (tako imenovana širokopasovna zaščita) ter z dodatkom antioksidantov, ki zmanjšajo tvorbo kisikovih reaktivnih zvrsti (21). Filtre vgradimo v primerno negovalno podlago, ki je lahko v obliki olja, losjona, kreme ali gela (8).

UV filtri pa se nahajajo tudi v kozmetičnih izdelkih, kot so losjoni za kožo, negovalnih kremah, šminkah, in lakih za lase, z namenom, da se podaljša njihov rok uporabe (22).

1.6.1 ORGANSKI UV FILTRI

Organski UV filtri so organske sintezne spojine, ki se večinoma uporabljajo same ali v kombinaciji z anorganskimi. Kemijske vezi nekaterih molekul lahko absorbirajo UV žarke in jih oddajo ali pa se reabsorbirajo v neškodljivi obliki. Take so aromatske spojine s karbonilno skupino oz. spojine z elektrondonorsko skupino, npr. amino skupino, metoksi skupino na orto ali para mestu glede na aromatski obroč. Ko taka spojina absorbira UV žarke, pride do fotokemijske ekscitacije, molekula preide v višji energijski nivo. Pri vrnitvi v prvotno stanje se odvečna absorbirana energija odda. Večina UV filtrov odda energijo v obliki IR (infrardeče) svetlobe (10). Organski filtri absorbirajo svetlobo v območju 200-400 nm.

Glede na valovno dolžino absorbiranega sevanja jih lahko razdelimo na:

- UV A filtre (butil metoksidibenzoilmetan, tereftaliden dikafra sulfonska kislina),
- UV B filtre (PABA in njeni derivati, cinamati, salicilati, derivati kafre, oktokrilen, padimat O in derivati fenilbenzimidazol sulfonske kisline),
- UV A in UV B filtre (derivati benzofenona in triazonov, sulisobenzon) (11).

Po kemizmu organske UV filtre delimo na:

- derivate p-aminobenzojske kisline (PABA, oktildimetil PABA),
- salicilate (oktilsalicilat, homosalat),
- cinamate (oktilmetoksicinamat),
- benzofenone (oksibenzon, sulisobenzon),

- derivate kafe,
- derivate dibenzoilmetana (10).

1.6.2 ANORGANSKI UV FILTRI

Varovalni pripravki za zaščito pred soncem vedno pogosteje vsebujejo anorganske UV filtre (pogosto jim rečemo tudi fizikalni UV filtri). Ločimo dve vrsti anorganskih UV filtrov: tiste, ki sevanje le odbijajo in/ali sipajo in tiste, ki poleg odboja žarkov žarke določenih valovnih dolžin tudi absorbirajo. V prvo skupino spadata barijev sulfat BaSO_4 in smukec, v drugo pa titanov dioksid TiO_2 in cinkov oksid ZnO , ki se v mikronizirani obliki uporabljata v varovalnih pripravkih za zaščito pred soncem. Velika prednost anorganskih UV filtrov pred organskimi je, da v kožo ne prodirajo, zato ne povzročajo alergičnih reakcij, delujejo pa v celotnem delu UV spektra (10).

1.7 OSTALE SESTAVINE V KOZMETIČNIH IZDELKIH IN IZDELKIH ZA ZAŠČITO PRED SONCEM

V kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem pa se poleg UV filtrov uporabljajo tudi druge sestavine, ki morajo biti kompatibilne z uporabljenimi UV filtri.

1.7.1 DIŠAVE

Dišave se pogosto uporabljajo v kozmetičnih izdelkih, bodisi za zagotavljanje neposredne končne koristi, kot je to v primeru parfumov, toaletnih vod in dezodorantov ali pa za povečanje sprejemljivosti drugih vrst kozmetičnih izdelkov, ki prekrijejo neželene vonjave ali pa dajejo prijeten vonj z namenom, da se poveča uporaba med potrošniki.

Snovi dišav lahko izzovejo alergijski kontaktni dermatitis, v nekaterih primerih pa lahko povzročijo kontaktno koprivnico, ki je lahko imunološkega ali neimunološkega izvora, in so dobro poznane in obširno raziskane. Samoregulatorne pobude Raziskovalnega inštituta za dišavne snovi RIFM (Research Institute for Fragrance Materials) in Mednarodna dišavna raziskovalna združenja IFRA (International Fragrance Research Association) so privedla do sistemskega pregleda dišavnih komponent za toksikološko, ekotoksikološko in potencialno preobčutljivost. Kot rezultat so bile nekatere komponente dišav prepovedane za uporabo ali pa je bila njihova uporaba omejena na podlagi njihove koncentracije.

Uporabljena koncentracija in stanje (izdelek pustiti na koži ali ga izprati), obseg in mesto uporabe izdelka, pogostost uporabe, integriteta kožne bariere in kožne bolezni lahko v celoti vplivajo na potencial preobčutljivosti, ki izzove dermatološke reakcije (15).

1.7.2 KONZERVANSI

Tako kot pri dišavah, je izkušnja kozmetične uporabe pokazala razmeroma veliko nagnjenost k alergičnim reakcijam pri pogosti uporabi konzervansov. Primeri možnih kontaktnih senzibilizatorjev, ki se uporabljajo v kozmetičnih izdelkih so formaldehid, estri parabena, sorbinska kislina, izotiazoli in organske živosrebrove spojine. Potencialni dejavnik draženja kože so tudi konzervansi, zato si za kozmetične formulacije prizadevajo, da bi dosegli ustrezno mikrobiološko ohranjanje pri najnižji ravni konzervansov (15). Najpogosteje se v kozmetičnih izdelkih kot konzervansi uporabljajo parabeni, ki imajo antimikrobno delovanje in podaljšujejo rok trajanja izdelkov (23). Kemijsko so parabeni estri in soli 4-hidroksibenzojske kisline. Parabeni (metilparaben, etilparaben, propilparaben, isobutilparaben, butilparaben, benzilparaben) naj bi rušili enakomerno delovanje človeškega organizma. Poleg tega da jih povezujejo z razvojem raka na dojkah, neplodnostjo, ter raznimi alergijami, so znanstveniki pred kratkim ugotovili, da delujejo kot hormonski motilci v telesu, posnemali in motili naj bi delovanje hormonov, med njimi najbolj ženski spolni hormon estrogen (24).

1.7.3 ANTIOKSIDANTI

Antioksidanti delujejo proti radikalom, in sicer tako, da preprečijo nastanek novih poškodb ali v manjši meri celo zmanjšajo škodo, ki so jo radikali povzročili v preteklosti. Eni največjih virov radikalov so kisik, kajenje, UV sevanje in onesnaženost, ki prihaja iz okolja. Antioksidanti so bistvenega pomena za naše zdravje in vitalnost, imajo zavirajoč vpliv na rakave celice, staranje in bolezni nasploh. Tako se lahko vpliv radikalov precej omeji, če so antioksidanti prisotni v naši prehrani, za kožo pa je seveda ključnega pomena, da jih vsebujejo tudi proizvodi za nego naše kože, kajti oralno zaužiti antioksidanti pridejo do naše kože nazadnje, saj jih telo najprej porabi za ostale vitalne dele telesa (notranje organe). Antioksidativno delovanje imajo vitamini (A, C, E), aminokisline in tako dalje (25). Antioksidant, ki se najpogosteje nahaja v izdelkih za zaščito pred soncem in tudi v drugih kozmetičnih izdelkih, je vitamin E.

1.7.4 BARVILA

V Evropski Uniji so kozmetični izdelki urejeni z Direktivo o kozmetičnih izdelkih (76/768/EGS) in tovrstnimi spremembami iz leta 2009. Za namene te uredbe se uporablja opredelitev pojma barvilo in se glasi takole: barvila pomeni snovi, ki so izključno ali v glavnem namenjena barvanju kozmetičnega izdelka, celotnega telesa ali določenih delov telesa, in sicer na osnovi absorpcije ali odboja vidne svetlobe; za barvila se štejejo tudi predhodne sestavine (prekursorji) za oksidativna barvila za lase (17).

Organska barvila

Organska barvila so prvotno poimenovali »premogov katran« ali »anilin«, ker so pridobljena iz virov premoga. Danes so vsa organska barvila sintetična in so na voljo bodisi kot topna v vodi, olju ali kot netopna snov v vseh vrstah senčil. V ZDA so sprejete organske barve imenovane kot FD&C, D&C ali Ext. D&C. To pomeni:

- FD&C: certificirana za uporabo v hrani, zdravilih in kozmetičnih izdelkih,
- D&C: certificirana za uporabo v zdravilih in kozmetičnih izdelkih, vključno s tistimi, ki pridejo v stik s sluznico in tistimi, ki jih lahko zaužijemo,
- eksterni D&C: certificirana za uporabo v zdravilih in kozmetičnih izdelkih, in ki ne pridejo v stik s sluznico in jih ne zaužijemo.

V Evropi in na Japonskem se številka barvnega indeksa uporablja za identifikacijo organskih barv. Na primer:

- indigova skupina: na primer D&C rdeča 30,
- azo skupina: na primer D&C rdeča 36, D&C rdeča 17, D&C oranžna 4,
- nitro skupina: eksterna D&C rumena 7.

Anorganska barvila

Anorganska barvila so sestavljena iz netopnih kovinskih spojin, ki so bodisi naravnega izvora (npr. kaolin) ali pa so sintetizirana. Anorganska barvila nimajo enake vrste tveganj za zdravje kot organska barvila, zato ne potrebujejo zahteve za certifikacijo. Na žalost pa anorganska barvila niso na voljo v območju različnih odtenkov kot to ponujajo organska barvila in niso topna v vodi, kar omejuje njihovo področje uporabe.

Naravna barvila

Poleg anorganskih barvil obstajajo še druga barvila, ki se lahko uporabljajo v kozmetičnih izdelkih in so izvzeta iz certifikacije. To so običajne naravne snovi kot so karamelna barva in barva korenja, izvleček pese, sadni in zelenjavni sokovi (26).

1.8 DERMALNA TOKSIKOLOGIJA KOZMETIČNIH IN TELESNO NEGOVALNIH IZDELKOV

1.8.1 LASTNOSTI IN ZNAČILNOSTI KEMIKAJIJ

Za toksikološko vrednotenje kemikalij je potrebno v prvi vrsti poznati njihove fizikalno kemijske lastnosti, strukturo ter morebitno prisotnost nečistot. Že majhne količine nečistot povzročijo toksičnost sestavine v nekem izdelku. To je še posebej pomembno, ko so toksikološke raziskave izvedene v različnih časovnih obdobjih, z različnimi preiskovalci. Podobno velja za načrtovanje novih toksikoloških testiranj, saj se morajo sestavine izdelkov v celoti kemijsko karakterizirati in vsa opravljena testiranja se morajo izvesti po enaki specifikaciji in kjer je to mogoče, na enaki proizvodni seriji. Fizikalno kemijske lastnosti, kot so topnost, porazdelitveni koeficient itd., so lahko koristni za vse toksikološke ocene (27).

1.8.2 AKUTNA TOKSIČNOST

Akutna toksičnost vključuje toksične učinke, ki so lahko posledica enkratne izpostavljenosti ali večkratne izpostavljenosti snovi v roku 24 ur. Ocenitev potenciala akutne toksičnosti kemikalije je potrebna za določanje toksičnih učinkov, ki se lahko pojavijo po nezgodni ali namerni kratkotrajni izpostavljenosti: tip toksičnega učinka, čas do nastopa, trajanje in resnost, odnos med odmerkom in odzivom, in različni odzivi glede na spol (28). Veliko sestavin, uporabljenih v kozmetičnih izdelkih je že opravilo registracijo kot nove kemikalije, ki jih mnogi uporabljajo v drugih izdelkih. Če je temu tako, so podatki o akutni toksičnosti običajno na voljo in ni potrebe po pridobivanju podatkov. Pogosto so podatki stari in ne ustrezajo sedanjim standardom testiranja in/ali niso v skladu s standardi dobre laboratorijske prakse GLP (Good Laboratory Practice). Še vedno lahko imajo ti podatki vrednost pri ocenjevanju akutne toksičnosti in so potrebni pred pričetkom novega testiranja akutne toksičnosti.

Če moramo pridobiti nove podatke, takrat uporabimo eno od metod, ki jih je sprejela organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) za oceno akutne oralne toksičnosti (27).

1.8.3 DRAŽENJE KOŽE

Draženje kože je zapleten proces. Predstavlja široko družino (nepovezanih) kožnih reakcij pri neposredni uporabi kemikalij. V regulatorni toksikologiji se akutni dražilni učinek meri s stikom posameznih snovi v visokih koncentracijah. Z vrsto neželenih učinkov se srečujejo potrošniki, od blagih senzoričnih učinkov (tiščanje, srbenje, pekoč občutek, zbadanje), do urtikarije (včasih imenovana kot takojšnja reakcija), pa vse do kumulativnih dražilnih odgovorov (suha koža, pordelost) in hudega draženja, razjed na koži, poškodb kože, ki so lahko rezultat prekomerno prisotnih močnih kemikalij v formulacijah. Preizkus draženja kože ni mogoče izvesti le z enim testom. Draženje kože nastane najpogosteje zaradi ponavljajoče se izpostavljenosti (govorimo o kumulativnem dražilnem kontaktnem dermatitisu). Te kožne reakcije so značilne v blažji obliki, kot je suhost in pordelost (eritem) in so najpogosteje povezane s ponavljajočo površinsko izpostavljenostjo (29).

Neimunski neposredni stik (urtikarija), predstavlja druge morebitne neželene kožne reakcije, ki se običajno pojavljajo kot rdečina in oteklina (edem) v nekaj minutah po stiku in izginejo po eni uri. Učinek izhaja iz posameznega kontakta, je hiter in prehoden in brez trajnega učinka. Pomemben sklop kožnih reakcij obsega senzorične učinke, pri katerih je najpogostejši učinek zbadanje, vključuje pa tudi srbenje, pekoč občutek in mravljinčenje (30).

1.8.4 PREOBČUTLJIVOST KOŽE

Draženje je posledica neposrednega lokalnega odziva kože, preobčutljivost pa zahteva sistemsko sodelovanje imunskega sistema. Kemikalije, ki lahko uspešno prodrejo v povrhnjico, reagirajo z beljakovinami kože, to pa povzroči lokalne poškodbe, katere zazna imunski sistem. Takšne kemikalije imajo sposobnost, da povzročijo zakasnelo preobčutljivost (alergijo), ki je posledica T-celično posredovanega odgovora. Z naslednjim stikom s kožo, lahko enaka ali zelo podobna snov izzove lokalno vnetje, značilno za to vrsto alergije, ki ga pogosto imenujemo alergijski kontaktni dermatitis (31).

1.8.5 GENOTOKSIČNOST

Genotoksičnost je lastnost kemikalije, da inducira spremembe v celični DNA, katerih posledica so mutacije gena ali poškodba kromosoma. Genotoksične kemikalije so lahko kancerogene, saj naj bi bila za pojav kancerogenosti ključna mutacija.

Kancerogenost pa je lahko tudi posledica delovanja negenotoksičnih kemikalij. Ocena genotoksičnosti je obvezna za vse sestavine kozmetičnih izdelkov glede na naslednje genotoksične učinke:

- mutagenost na ravni gena,
- klastogenost (poškodba in/ali preureditev kromosoma),
- aneuploidija (nenormalno število kromosomov) (27).

1.8.6 OCENA VARNOSTI UPORABE KEMIKAJIJ

Za toksičnost kozmetičnih izdelkov je odgovoren proizvajalec kozmetičnih izdelkov. Ocena varnosti uporabe kemikalij, ki se uporabljajo za kozmetične sestavine, je enaka kot za vse druge kemikalije. Pri tem je potrebno:

- **Ugotavljanje nevarnosti:** to je identifikacija intrinzičnih toksikoloških lastnosti kemikalij, ki jih določijo *in vitro* ali *in vivo* toksikološki testi. Lahko pa tudi vključujejo kvantitativen odnos med strukturo in učinkom QSAR (Quantitative Structure – activity relationship).
- **Ocena odmerka in odziva:** ugotavljamo, kdaj, ob kakšnem odmerku, se pojavi toksični učinek. Kot parameter, s katerim lahko opredelimo, pri katerem odmerku se pojavijo toksični učinki, uporabljamo NOAEL (no observed adverse effect level). V nekaterih primerih pa ne moremo določiti praga toksičnosti, zato v takem primeru določimo LOAEL (lowest observed adverse effect level).
- **Ocena izpostavljenosti:** opredelimo pričakovano izpostavljenost ljudi kemikalijam s predvideno uporabo.
- **Opredelitev tveganja:** gre za izračun verjetnosti, da bi kemikalija lahko povzročila škodo za zdravje ljudi (27).

1.8.7 OCENJEVANJE IZPOSTAVLJENOSTI

Za kozmetične izdelke velja, da smo jim izpostavljeni predvsem preko kože, čeprav bi bilo potrebno za izdelke za ustnice in zobozdravstveno nego upoštevati tudi zaužitje. Oceniti moramo:

- **Pogostost izpostavljenosti.** Izdelek je lahko namenjen za več aplikacij na dan, kot na primer krema za roke, za vsakodnevno uporabo, kot so geli za prhanje ali občasno uporabo, kot so izdelki za barvanje las.
- **Trajanje izpostavljenosti.** Izdelki, kot so kreme za kožo, so namenjeni temu, da ostanejo na koži, medtem ko se izdelki, kot so šamponi ali geli za prhanje, sperejo s kože.
- **Koncentracija sestavine v končnem izdelku.** Nekatere sestavine, kot so zdravilne učinkovine, konzervansi, barvila in sestavine dišav, se uporabljajo v nizkih koncentracijah v formulaciji, medtem ko drugi, ki tvorijo osnovo formulacije so prisotni v visokih koncentracijah. Potrebno je tudi upoštevati kumulativno izpostavljenost, saj se številne sestavine uporabljajo v mnogih različnih izdelkih.
- **Območje izpostavljenosti kože.** V nekaterih primerih, kot je losjon za telo, je izpostavljena velika površina, medtem ko je pri izdelkih za ličenje izpostavljen le obraz.
- **Kumulativna izpostavljenost.** Številne sestavine so skupne za različne vrste kozmetičnih izdelkov, zato je potrebno oceno kumulativne izpostavljenosti iz niza izdelkov prav tako upoštevati.
- **Drugi dejavniki.** Obstajajo lahko številne druge posebne okoliščine, ki lahko vplivajo na izpostavljenost, kot je integriteta kože, saj lahko kožne pregrade ogrožajo povečanje kožne penetracije (izdelki namenjeni za dojenčke in majhne otroke, ki imajo veliko površino, glede na razmerje telesne teže; izdelki, ki pridejo v stik s sluznico, kjer je tanka kožna epiteljska plast) (27).

2. NAMEN DELA

Namen diplomskega dela je ugotoviti, kateri od dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih v EU se najpogosteje uporabljajo v kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem in kateri od teh UV filtrov so najbolj varni za uporabo.

V diplomski nalogi bomo najprej pregledali vso primerno literaturo oz. zakonodajo o kozmetičnih izdelkih in sestavinah, ki se nahajajo v kozmetičnih izdelkih, osredotočili pa se bomo na UV filtre, ki se najpogosteje nahajajo v izdelkih za zaščito pred soncem in tudi v ostalih kozmetičnih izdelkih. UV filtre bomo razdelili po načinu delovanja, saj poznamo dve vrsti UV filtrov, fizikalne in kemijske. V nadaljevanju bomo pregledali vsebnost teh UV filtrov v izdelkih, ki so na voljo v trgovinah in lekarnah, in skušali ugotoviti, kateri od njih se pogosteje uporabljajo v izbranih izdelkih za zaščito pred soncem. Nato bomo opisali učinke UV filtrov na organizem. Na osnovi literature pa bomo ocenili, kakšna je varnost njihove uporabe v izdelkih za zaščito pred soncem in v ostalih kozmetičnih izdelkih.

3. MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

V diplomsko nalogo smo vključili 54 kozmetičnih izdelkov in izdelkov za zaščito pred soncem, od tega je 21 izdelkov za zaščito pred soncem v obliki mleka, 8 krem za obraz, 10 balzamov za ustnice, 4 olja za zaščito pred soncem, 10 losjonov za zaščito pred soncem in 1 kremasti gel za tuširanje. Vsi ti izdelki pa vsebujejo UV filtre in so naslednji (pri vsakem izdelku so napisani tudi UV filtri, ki jih vsebujejo):

Kozmetični izdelki:

- **kremasti gel za tuširanje** (Nivea) – (benzofenon-4),
- **krema za obraz** (Green Line) – (titanov dioksid, etilheksil metoksicinamat),
- **krema za obraz** (Afrodita) – (oktokrilen),
- **krema za obraz** (Vitaskin) – (etilheksil metoksicinamat),
- **krema za obraz** (Eucerin) – (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan, homosalat, titanov dioksid),
- **pomirjujoča dnevna krema proti rdečici** (Eucerin) – (etilheksil metoksicinamat, etilheksil salicilat, titanov dioksid),
- **krema za nego moške kože** (Eucerin) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin),
- **dnevna krema za obraz** (Nivea) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan),
- **krema za obraz** (Loreal) – (etilheksil metoksicinamat),
- **balzam za ustnice SPF 20** (Vichy) – (titanov dioksid, etilheksil metoksicinamat),
- **balzam za ustnice SPF 30** (Blistex) – (homosalat, etilheksil metoksicinamat, etilheksil salicilat),
- **balzam za ustnice SPF 15** (Blistex) – (butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil metoksicinamat, oktokrilen),
- **balzam za ustnice ZF 30** (Sundance) – (titanov dioksid, etilheksil triazon),
- **balzam za ustnice ZF 50** (Sundance) – (oktokrilen, izoamil p-metoksicinamat, titanov dioksid, butil metoksidibenzoilmetan, fenilbenzimidazol sulfonska kislina, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin),
- **balzam za ustnice** (Garnier) – (etilheksil metoksicinamat, titanov dioksid),

- **balzam za ustnice** (Bebe Young Care) – (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan),
- **balzam za ustnice SPF 30** (Labello) – (titanov dioksid, etilheksil triazon, butil metoksidibenzoilmetan, dietilheksil butamido triazon),
- **balzam za ustnice SPF 20** (etilheksil metoksicinamat, oktokrilen, dietilheksil butamido triazon, butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid),
- **balzam za ustnice** (Labello) – (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan).

Izdelki za zaščito pred soncem:

- **mleko za sončenje ZF 20** (Nivea) - (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, etilheksil triazon, titanov dioksid),
- **mleko za sončenje ZF 20** (Sun Kiss) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin),
- **mleko za sončenje ZF 10** (Sundance) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid),
- **mleko za sončenje za otroke ZF 30** (Sundance) – (oktokrilen, etilheksil salicilat, titanov dioksid, butil metoksidibenzoilmetan),
- **mleko za sončenje ZF 30** (Sun Kiss) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil salicilat, titanov dioksid),
- **mleko za zaščito pred soncem za kožo, nagnjeno k alergijam ZF 25** (Eucerin) – (butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil salicilat, oktokrilen, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, dietilheksil butamido triazon, etilheksil metoksicinamat),
- **mleko za sončenje ZF 20** (Garnier) – (oktokrilen, titanov dioksid, butil metoksidibenzoilmetan, tereftaliden dikafra sulfonska kislina),
- **mleko za sončenje ZF 30** (Garnier) – (oktokrilen, titanov dioksid, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil triazon),
- **mleko za sončenje ZF 20** (Sun Mix) – (oktokrilen, titanov dioksid, dietilheksil butamido triazon, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil triazon),
- **mleko za zaščito pred soncem ZF 30** (Eucerin) – (homosalat, oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil salicilat),

- **mleko za zaščito pred soncem ZF 20** (Eucerin) – (etilheksil salicilat, oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin),
- **mleko za sončenje SPF 20** (Garnier) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil triazon, drometrizol trisiloksan),
- **mleko za sončenje ZF 20** (Sun Kiss) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, 4-metilbenziliden kafa, fenilbenzimidazol sulfonska kislina),
- **mleko za zaščito pred soncem ZF 50+** (Eucerin) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, homosalat, titanov dioksid, dietilheksil butamido triazon, etilheksil metoksicinamat),
- **mleko za zaščito otroške kože pred soncem ZF 50+** (Eucerin) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, homosalat, titanov dioksid, dietilheksil butamido triazon, etilheksil metoksicinamat),
- **mleko za sončenje ZF 30** (Sundance) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil salicilat, titanov dioksid),
- **mleko za sončenje ZF 15** (Sundance) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid),
- **mleko za sončenje za otroke ZF 30** (Sun Kiss) – (oktokrilen, titanov dioksid, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin),
- **mleko za sončenje ZF 20** (Garnier) – (oktokrilen, etilheksil salicilat, butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid, etilheksil triazon, tereftaliden dikafa sulfonska kislina),
- **mleko za sončenje ZF 10** (Sun Mix) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, dietilheksil butamido triazon, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol),
- **mleko za sončenje za občutljivo kožo ZF 20** (Sun Mix) – (oktokrilen, titanov dioksid, butil metoksidibenzoilmetan),
- **losjon za sončenje SPF 30** (Nivea) - (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, etilheksil triazon, titanov dioksid),
- **losjon za sončenje SPF 15** (Nivea) – (butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, oktokrilen),
- **losjon za zaščito pred soncem ZF 30** (Eucerin) – (butil metoksidibenzoilmetan, oktokrilen, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, titanov dioksid),

- **losjon za zaščito suhe kože pred soncem ZF 30** (Eucerin) – (butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, etilheksil salicilat, homosalat, oktokrilen, titanov dioksid),
- **losjon z mineralnimi filtri za zaščito otroške kože pred soncem ZF 25** (Eucerin) – (titanov dioksid),
- **losjon za sončenje ZF 50+** (Garnier) – (etilheksil salicilat, titanov dioksid, butil metoksidibenzoilmetan, oktokrilen, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, tereftaliden dikafra sulfonska kislina, etilheksil triazon),
- **losjon za sončenje SPF 6** (Nivea) – (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, titanov dioksid, etilheksil triazon),
- **losjon za sončenje SPF 10** (Nivea) – (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, etilheksil triazon),
- **losjon za sončenje za otroke SPF 50** (Nivea) – (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, etilheksil triazon, titanov dioksid),
- **losjon za sončenje SPF 20** (Protect and Bronze, Nivea) – (butil metoksidibenzoilmetan, oktokrilen, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, titanov dioksid),
- **olje za sončenje ZF 6** (Sundance) – (oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksil salicilat),
- **olje za sončenje ZF 20** (Golden protect, Garnier) – (oktokrilen, etilheksil salicilat, butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin),
- **olje za sončenje ZF 30** (Garnier) – (oktokrilen, etilheksil salicilat, butil metoksidibenzoilmetan, dietilheksil butamido triazon, etilheksil triazon),
- **olje za sončenje ZF 6** (Nivea) – (etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan).

3.2 METODE

Podatke, ki smo jih potrebovali pri oceni, kako varen je posamezen UV filter za uporabo v kozmetičnih izdelkih, smo poiskali po primarni, sekundarni in terciarni literaturi.

Pri posameznem izdelku smo najprej pregledali, katere UV filtre vsebuje, na osnovi opisne statistike pa smo izračunali, kateri UV filtri se največkrat uporabljajo v posameznih oblikah kozmetičnih izdelkov (olje, krema, mleko, losjon, balzam za ustnice) in kateri se najpogosteje uporabljajo v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih, izdelkih za zaščito pred soncem in izdelkih z ZF 50. Pridobljene rezultate smo predstavili procentualno v preglednicah. Tisti UV filtri, ki se najpogosteje uporabljajo v kozmetičnih izdelkih in tisti, za katere je znano, da povzročajo škodljive učinke, smo podrobneje opisali v rezultatih, da bi lahko ocenili njihov toksikološki profil.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

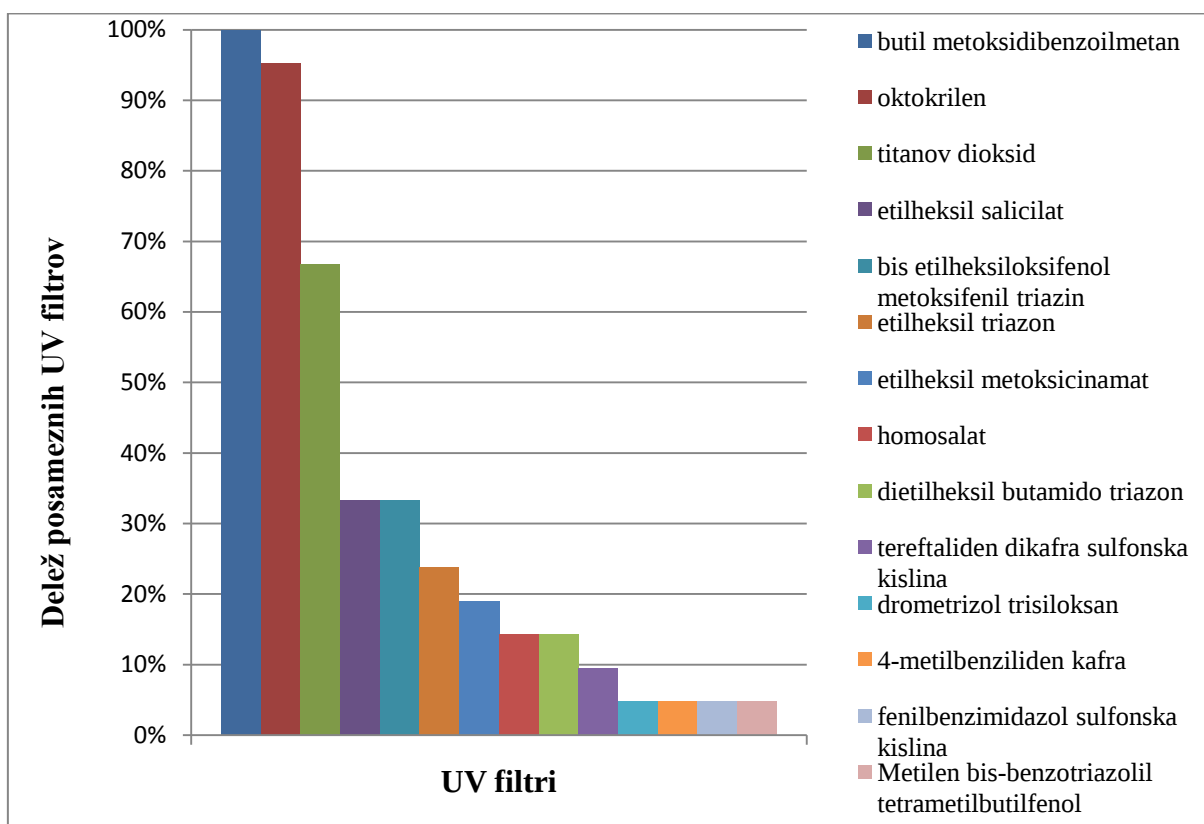
Da bi zmanjšali škodljive učinke UV žarkov na organizem, uporabljamo izdelke za zaščito pred soncem, ki vsebujejo UV filtre. Po delovanju poznamo dve vrsti UV filtrov, tisti, ki UV žarke absorbirajo in tisti, ki UV žarke odbijajo, preden ti dosežejo našo kožo. Po pregledu vseh kozmetičnih izdelkov in UV filtrov, ki se nahajajo v njih, smo izračunali, kateri UV filtri se najpogosteje uporabljajo v posameznih oblikah kozmetičnih izdelkov (losjon, mleko, olje, balzam za ustnice) in kateri se najpogosteje uporabljajo v vseh izbranih izdelkih in izdelkih z ZF 50. V posameznih izdelkih pa se nahaja več različnih UV filtrov, saj učinkovito UV zaščito dosežemo s kombinacijo UV A in UV B filtrov (tako imenovana širokopasovna zaščita).

Koncentracije UV filtrov v izbranih izdelkih na embalaži niso deklarirane, zato nam ti podatki niso znani. Sklepamo lahko, da so koncentracije posameznih UV filtrov v območju dovoljenih koncentracij v odvisnosti od stopnje zaščite.

Preglednica V: Pogostost posameznih UV filtrov v mlekih za zaščito pred soncem.

UV filter	Pogostost UV filtra v izdelku (%)	Vrsta UV filtra
butil metoksidibenzoilmetan	100	UV A
oktokrilen	95,2	UV B in UV A
titanov dioksid	66,7	UV B in UV A
etilheksil salicilat	33,3	UV B
bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	33,3	UV A in UVB
etilheksil triazon	23,8	UV A in UVB
etilheksil metoksicinamat	19,0	UV B
homosalat	14,3	UV B
dietilheksil butamido triazon	14,3	UV A in UVB
tereftaliden dikafra sulfonska kislina	9,5	UV A
drometrizol trisiloksan	4,8	UV A in UVB
4-metilbenziliden kafra	4,8	UV B
fenilbenzimidazol sulfonska kislina	4,8	UV B

metilen tetrametilbutilfenol	bis-benzotriazolil	4,8	UV B in UV A
---------------------------------	--------------------	-----	--------------



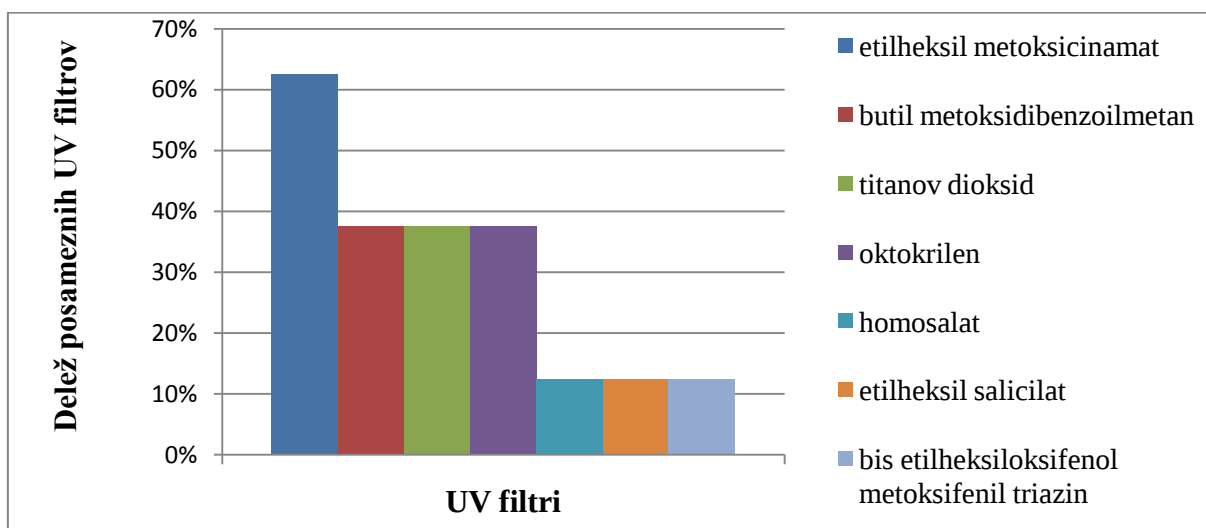
Graf 1: Pogostost posameznih UV filtrov v mlekih za zaščito pred soncem.

Preglednica V nam podaja rezultate o pogostosti uporabe posameznih UV filtrov v mlekih za zaščito pred soncem in nam daje vpogled, kateri od teh UV filtrov se najpogosteje uporablja v tej obliki izdelka in katero vrsto UV žarkov absorbira posamezen UV filter. Za pridobitev teh podatkov smo uporabili 21 izdelkov, v katerih smo najprej pregledali, katere UV filtre vsebujejo in nato smo računsko določili, kateri od teh UV filtrov se najpogosteje uporablja v tej obliki izdelka. V mleku za zaščito pred soncem se tako najpogosteje uporablja butil metoksidibenzoilmetan, ki predstavlja 100 % delež v tej obliki izdelka. V mlekih za zaščito pred soncem pa se tako kot v vseh izdelkih za zaščito pred soncem, kot smo že prej omenili, ne nahaja samo en UV filter, kar je razvidno iz grafa. Ker butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke, se zraven njega v tej obliki izdelka v večjem deležu nahajata tudi oktokrilen, ki predstavlja 95,2 % delež in absorbira UV B in UV A žarke, in titanov dioksid, ki predstavlja 66,7 % delež in prav tako absorbira UV B in UV A žarke.

S tem, da izdelek vsebuje UV filtre, ki absorbirajo UV B in UV A žarke zagotovimo učinkovito UV zaščito, to pomeni, da nas izdelek ščiti pred možnimi neželenimi učinki, ki jih povzročajo UV A in UV B žarki. Rezultati posameznih vrednosti UV filtrov v mlekih za zaščito pred soncem pa so predstavljeni v grafu 1.

Preglednica VI: Pogostost posameznih UV filtrov v kremah za obraz.

UV filter	Pogostost UV filtra v izdelku (%)	Vrsta UV filtra
etilheksil metoksicinamat	62,5	UV B
butil metoksidibenzoilmetan	37,5	UV A
titanov dioksid	37,5	UV B in UV A
oktokrilen	37,5	UV B in UV A
homosalat	12,5	UV B
etilheksil salicilat	12,5	UV B
bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	12,5	UV B in UV A



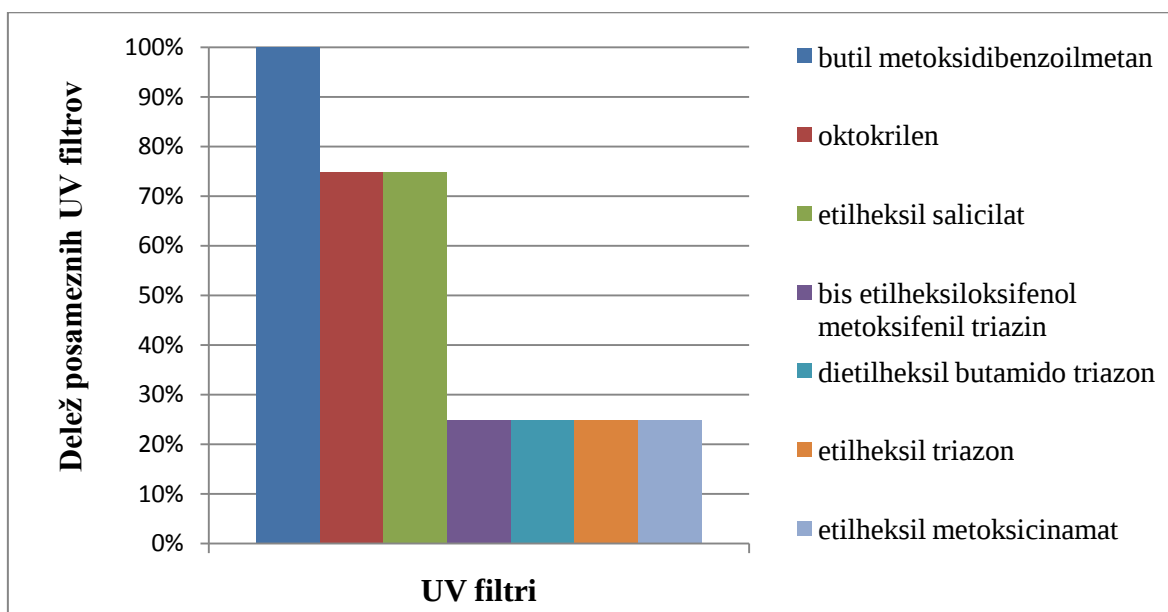
Graf 2: Pogostost posameznih UV filtrov v kremah za obraz.

Preglednica VI predstavlja delež posameznih UV filtrov v kremah za obraz, ki niso namenjena zaščiti pred soncem, ampak vseeno vsebujejo določene UV filtre, zraven tega pa nam podaja, kakšne vrste je posamezen UV filter, ali nam daje zaščito pred UV B ali UV A žarki.

Najpogostejše uporabljen UV filter v tej obliki izdelka je etilheksil metoksicinamat, ki predstavlja med 8 izdelki 62,5 % delež in nas ščiti pred neželenimi učinki UV B žarkov. Takoj za njim pa se še kot pogostejše uporabljeni UV filtri v kremah za obraz nahajajo butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid in oktokrilen, ki predstavljajo 37,5 % delež. Butil metoksidibenzoilmetan absorbira UV A žarke, medtem ko ostala dva absorbirata UV B in UV A žarke. Rezultati posameznih vrednosti UV filtrov v kremah za obraz pa so predstavljeni v grafu 2.

Preglednica VII: Pogostost posameznih UV filtrov v oljih za zaščito pred soncem.

UV filter	Pogostost UV filtra v izdelku (%)	Vrsta UV filtra
butil metoksidibenzoilmetan	100	UV A
oktokrilen	75	UV B in UV A
etilheksil salicilat	75	UV B
bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	25	UV B in UV A
dietilheksil butamido triazon	25	UV B in UV A
etilheksil triazon	25	UV B in UV A
etilheksil metoksicinamat	25	UV B

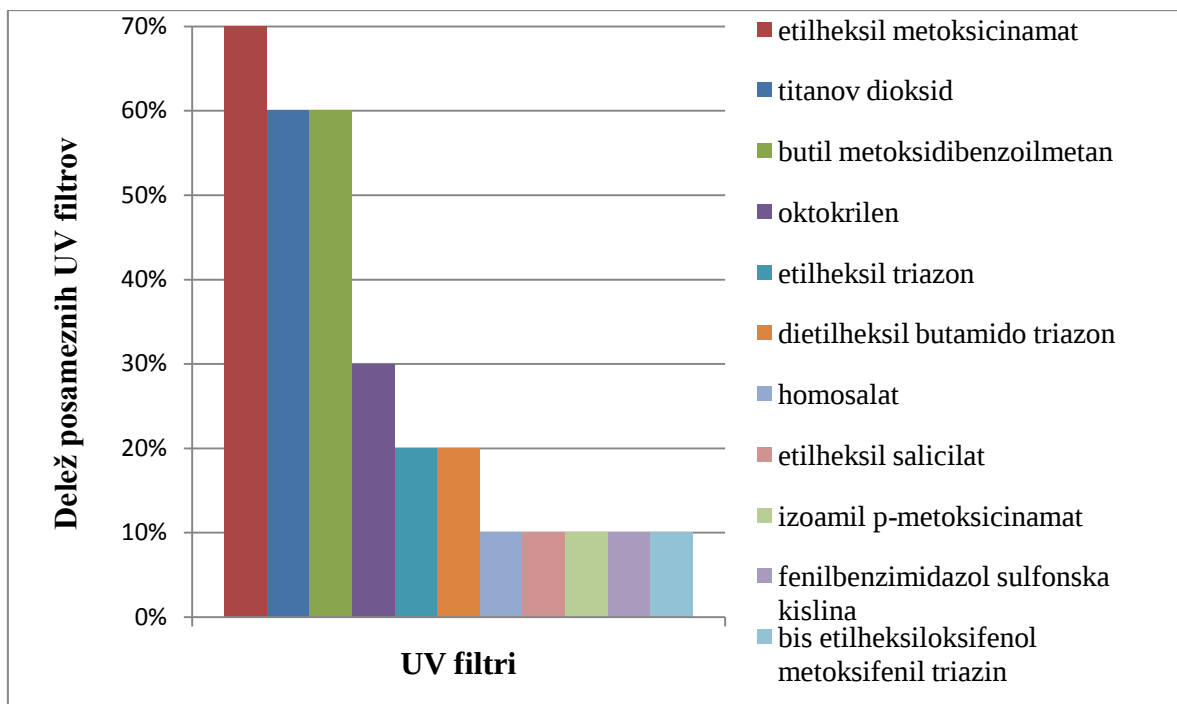


Graf 3: Pogostost posameznih UV filtrov v oljih za zaščito pred soncem.

Iz preglednice VII je razvidno, da je najpogostejše uporabljen UV filter v oljih za zaščito pred soncem butil metoksidibenzoilmetan, in predstavlja 100 % delež v tej obliki izdelka, pri čemer smo za vrednotenje uporabili 4 izdelke, kar pomeni, da se nahaja v vseh tovrstnih izdelkih. Butil metoksidibenzoilmetan predstavlja UV A zaščito, zato se poleg njega pogostejše uporabljata oktokrilen in etilheksil salicilat, ki predstavljata 75 % delež v tej obliki izdelka. Oktokrilen absorbira UV B in UV A žarke, etilheksil salicilat pa samo UV B žarke. Rezultate posameznih UV filtrov pa nam prikazuje graf 3.

Preglednica VIII: Pogostost posameznih UV filtrov v balzamih za ustnice.

UV filter	Pogostost UV filtra v izdelku (%)	Vrsta UV filtra
etilheksil metoksicinamat	70	UV B
titanov dioksid	60	UV B in UV A
butil metoksidibenzoilmetan	60	UV A
oktokrilen	30	UV B in UV A
etilheksil triazon	20	UV B in UV A
dietilheksil butamido triazon	20	UV B in UV A
homosalat	10	UV B
etilheksil salicilat	10	UV B
izoamil p-metoksicinamat	10	UV B
fenilbenzimidazol sulfonska kislina	10	UV B
bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	10	UV B in UV A



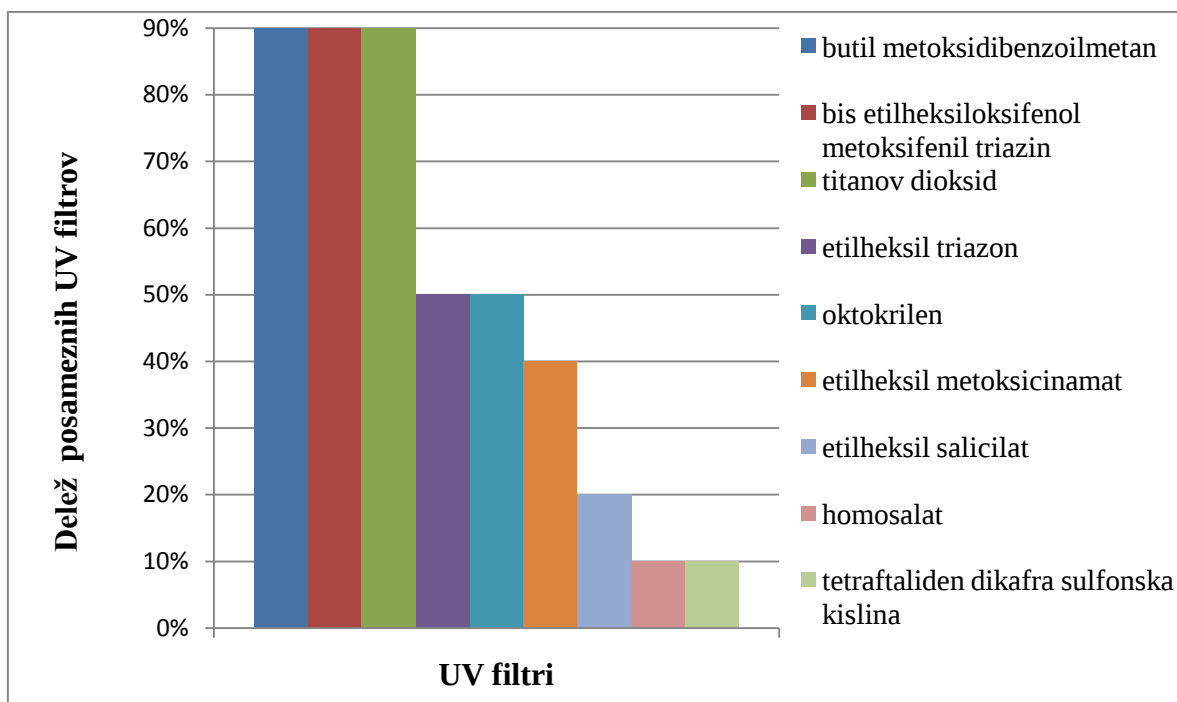
Graf 4: Pogostost posameznih UV filtrov v balzamih za ustnice.

Delež in vrsto posameznih UV filtrov v balzamih za ustnice podaja preglednica VIII. Pri vrednotenju 10 izdelkov smo ugotovili, da se etilheksil metoksicinamat nahaja v največ izdelkih (70 %). Sledita mu titanov dioksid in butil metoksidibenzoilmetan s 60 % deležem, saj etilheksil metoksicinamat absorbira samo UV B žarke, titanov dioksid pa pokriva celoten spekter, saj absorbira UV B in UV A žarke, medtem ko butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke. Delež etilheksil metoksicinamata in ostalih uporabljenih UV filtrov v balzamih za ustnice nam prikazuje graf 4.

Preglednica IX: Pogostost posameznih UV filtrov v losjonih za zaščito pred soncem.

UV filter	Pogostost UV filtra v izdelku (%)	Vrsta UV filtra
butil metoksidibenzoilmetan	90	UV A
bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	90	UV B in UV A
titanov dioksid	90	UV B in UV A
etilheksil triazon	50	UV B in UV A
oktokrilen	50	UV B in UV A

etilheksil metoksicinamat	40	UV B
etilheksil salicilat	20	UV B
homosalat	10	UV B
tetraftaliden dikafra sulfonska kislina	10	UV A

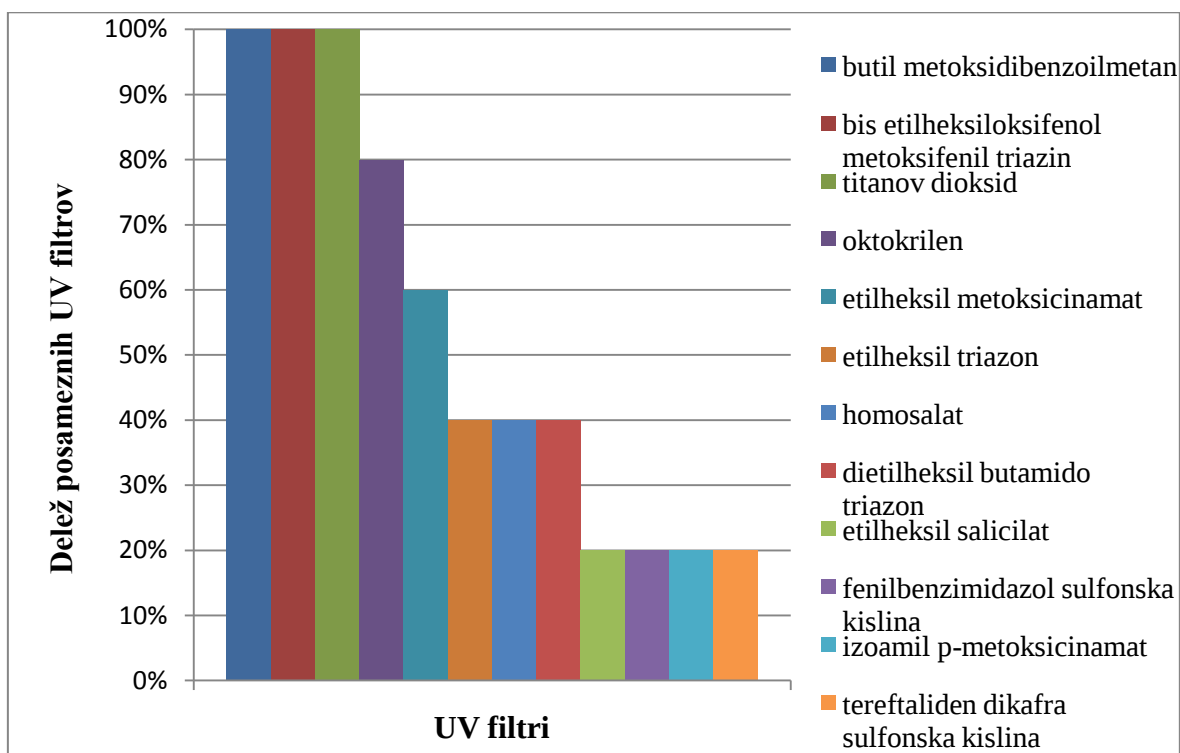


Graf 5: Pogostost posameznih UV filtrov v losjonih za zaščito pred soncem.

V losjonih za zaščito pred soncem se kot UV filtri najpogosteje uporabljajo butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid, in sicer v 90 % deležu, pri čemer smo za vrednotenje uporabili 10 izdelkov. Bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid absorbirata UV B in UV A žarke, medtem ko butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke. S tem, da losjoni za zaščito pred soncem vsebujejo več UV filtrov, ki nas ščitijo pred UV B ali UV A žarki, dosežemo učinkovito zaščito pred škodljivimi UV žarki. Rezultati posameznih vrednosti UV filtrov v losjonih za sončenje pa so predstavljeni v preglednici IX in grafu 5.

Preglednica X: Pogostost posameznih UV filtrov v izdelkih z ZF 50.

UV filter	Pogostost UV filtra v izdelku (%)	Vrsta UV filtra
butil metoksidibenzoilmetan	100	UV A
bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	100	UV B in UV A
titanov dioksid	100	UV B in UV A
oktokrilen	80	UV B in UV A
etilheksil metoksicinamat	60	UV B
etilheksil triazon	40	UV B in UV A
homosalat	40	UV B
dietilheksil butamido triazon	40	UV B in UV A
etilheksil salicilat	20	UV B
fenilbenzimidazol sulfonska kislina	20	UV B
izoamil p-metoksicinamat	20	UV B
tereftaliden dikafra sulfonska kislina	20	UV A

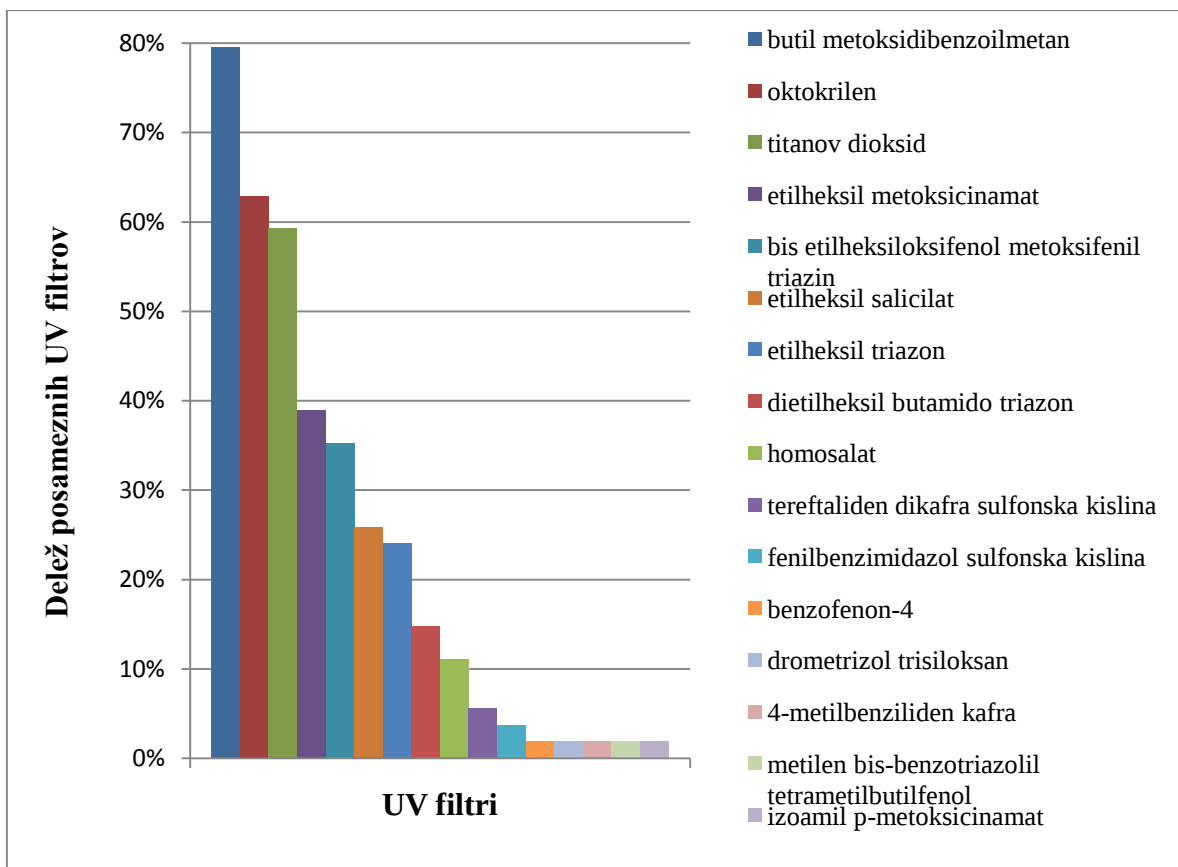


Graf 6: Pogostost posameznih UV filtrov v izdelkih z ZF 50.

V izdelkih z ZF 50 se kot najpogostejše uporabljeni UV filtri uporabljajo butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid, in predstavljajo 100 % delež pri vrednotenju 5 izbranih izdelkov z ZF 50, kar podaja preglednica X. Takoj za njimi pa se v izdelkih z ZF 50 pogosteje uporablja oktokrilen, ki predstavlja 80 % delež. Bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin, titanov dioksid in oktokrilen nas ščitijo pred škodljivimi učinki UV B in UV A žarkov, medtem ko nas butil metoksidibenzoilmetan ščiti le pred škodljivimi UV A žarki. Rezultati posameznih vrednosti UV filtrov v izdelkih z ZF 50 so predstavljeni v grafu 6.

Preglednica XI: Pogostost posameznih UV filtrov v izbranih kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem.

UV filter	Pogostost UV filtra v izdelku (%)	Vrsta UV filtra
butil metoksidibenzoilmetan	79,6	UV A
oktokrilen	62,9	UV B in UV A
titanov dioksid	59,3	UV B in UV A
etilheksil metoksicinamat	38,9	UV B
bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	35,2	UV B in UV A
etilheksil salicilat	25,9	UV B
etilheksil triazon	24,1	UV B in UV A
dietilheksil butamido triazon	14,8	UV B in UV A
homosalat	11,1	UV B
tereftaliden dikafra sulfonska kislina	5,6	UV A
fenilbenzimidazol sulfonska kislina	3,7	UV B
benzofenon-4	1,9	UV B in UV A
drometrizol trisiloksan	1,9	UV B in UV A
4-metilbenziliden kafra	1,9	UV B
metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol	1,9	UV B in UV A
izoamil p-metoksicinamat	1,9	UV B



Graf 7: Pogostost posameznih UV filtrov v izbranih kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem.

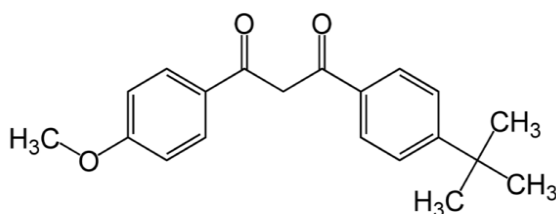
Za izračun procentualnega deleža najpogosteje uporabljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem smo uporabili 54 izdelkov različnih oblik, ki se razlikujejo tudi po namenu uporabe. Ti izdelki predstavljajo kreme za obraz, balzame za ustnice, kreme, losjone in mleka za zaščito pred soncem z različnimi zaščitnimi faktorji. V teh izbranih izdelkih se najpogosteje uporablja butil metoksidibenzoilmetan, ki predstavlja 79,6 % delež vseh uporabljenih UV filtrov v izbranih kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem in nas ščiti samo pred UV A žarki, zato mu po pogostosti sledi oktokrilen, ki nas tako ščiti pred UV B in UV A žarki in predstavlja 62,9 % delež v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih. Oktokrilenu nato sledi titanov dioksid z 59,3 % deležem in nas prav tako ščiti pred UV B in UV A žarki. Vsi pridobljeni rezultati so zbrani in predstavljeni v preglednici XI in grafu 7.

4.1 NAJPOGOSTEJE UPORABLJENI UV FILTRI

Po pregledu vseh kozmetičnih izdelkov in izdelkov za zaščito pred soncem smo izračunali, kateri UV filtri se najpogosteje uporabljajo v posameznih oblikah kozmetičnih izdelkov (losjon, mleko, olje, balzam za ustnice) in kateri se najpogosteje uporabljajo v vseh izbranih izdelkih in izdelkih z ZF 50. Tisti UV filtri, ki se najpogosteje uporabljajo v kozmetičnih izdelkih in tisti, za katere je znano, da povzročajo škodljive učinke, so predstavljeni v nadaljevanju, tako da bomo lahko lažje utemeljili njihovo varno uporabo v izdelkih za zaščito pred soncem.

4.1.1 BUTIL METOKSIDIBENZOILMETAN (AVOBENZON)

1. Strukturna formula



Slika 2: 1-(4-terc-butilfenil)propan-1,3-dion (32).

2. Uporaba v kozmetičnih izdelkih

Avobenzon je kemična sestavina, ki se uporablja v izdelkih za zaščito pred soncem in je znana tudi kot butil metoksidibenzoilmetan in je bila dana na trg za nego kože leta 1981. Je ena od redkih zaščit pred soncem, skupaj s titanovim dioksidom in cinkovim oksidom, ki ponuja celoten spekter UV A zaščite pred poškodbami sonca. Poleg tega, da je aktivna sestavina v izdelkih za zaščito pred soncem, lahko avobenzon najdemo tudi v drugih izdelkih za nego kože in telesa, vključno s kremami za roke in vlažilci.

Avobenzon se razlikuje od cinkovega oksida in titanovega dioksida v tem, da je to kemikalija, ki absorbira sevanje preden lahko nastanejo poškodbe kože, cinkov in titanov oksid pa sta fizikalna UV filtra, ki odbijata sončne žarke od kože (33).

3. Opis

Avobenzon se nahaja v obliki kristalov in je v olju topen.

4. Fizikalno kemijske lastnosti

- **tališče:** 83,5 °C,
- **topnost:** v vodi 2,2 mg/L pri 25 °C,
- **parni tlak:** $1,4 \times 10^{-6}$ mm Hg pri 25 °C,
- **molekulska masa:** 310.39,
- **območje UV spektra, ki ga zajema:** UV A (UV A-1 in UV A-2),
- **valovna dolžina:** 320-400 nm (to zajema celotno UV A) (34, 35).

5. Nekompatibilnost

Avobenzon je relativno stabilen v polarnih topilih in nestabilen v nepolarnem okolju. Če je avobenzon obsevan z UV A svetlobo, se tvori vzbujeno stanje v keto obliki, sevanje pa lahko povzroči tudi razpad avobenzona ali pa povzroči prenos energije na biološke tarče in tam povzroča neželene učinke.

Avobenzon tvori barvne komplekse s kovinskimi ioni. Avobenzon pa reagira tudi z borovim trifluoridom, pri čemer nastane stabilni kristalni kompleks, ki je zelo fluorescenten pod UV sevanjem. Fotoluminiscenca se lahko spremeni z mehansko silo v trdnem stanju, kar ima za posledico pojav, imenovan mehanokromska luminiscenca (32).

6. Varnost

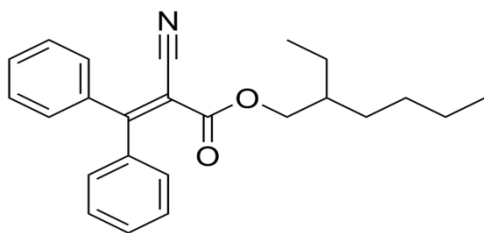
Avobenzon je relativno nedražilen, čeprav z veliko sestavinami za nego kože lahko povzroča nizko stopnjo lokalne ali sistemske toksičnosti pri dolgotrajni uporabi. Pri lokalni uporabi se avobenzon absorbira v sistemski obtok, zato ni priporočljiv za uporabo pri otrocih in med nosečnostjo. LD₅₀ za podgane pri oralni izpostavljenosti je >16000 mg/kg (35).

7. Regulativni status

FDA ga uvršča med aktivne sestavine za izdelke za zaščito pred soncem (34). V EU je avobenzon na seznamu dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih (17).

4.1.2 OKTOKRILEN

1. Strukturna formula



Slika 3: 2-etilheksil 2-ciano-3,3-difenil-2-propenoat

2. Uporaba v kozmetičnih izdelkih

Oktokrilen je organska spojina, ki se uporablja predvsem kot aktivna sestavina v izdelkih za zaščito pred soncem, saj ima sposobnost, da absorbira UV B in kratkovalovne UV A žarke in tako ščiti kožo pred neposrednimi poškodbami DNA (deoksiribonukleinska kislina) (36).

Zaradi svoje izjemne fotostabilnosti se uporablja kot fotostabilizator in je primeren za izdelavo vodoodpornih izdelkov za zaščito pred soncem (37).

3. Opis

Oktokrilen je rumena, bistra do rahlo motna viskozna tekočina (38). Oktokrilen je ester, ki nastane s kondenzacijo difenilcianoakrilata z 2-etilheksanolom (39).

4. Fizikalno kemijske lastnosti

- **molekulska masa:** 361.49,
- **gostota:** 1,055 g/cm³,
- **tališče:** 14 °C,
- **vrelišče:** 218 °C pri 1,5 mmHg,
- **parni tlak:** 2,56x10⁻⁹ mmHg pri 25 °C,
- **valovna dolžina:** 290-350 nm,
- **območje UV spektra, ki ga zajema:** UV B, kratkovalovna UV A (UV A-2) (38, 39, 40, 41).

5. Nekompatibilnost

Oktokrilen je v olju topna spojina, zato je primeren pri izdelavi vodoodpornih izdelkov za zaščito pred soncem (37). Oktokrilen v območju UV spektra, ki ga absorbira, predstavlja relativno šibko zaščito pred UV sevanjem, zato je neprimerno, če ga uporabljamo samostojno, bodisi za UV B ali UV A zaščito. Po drugi strani pa je oktokrilen v prisotnosti drugih UV filtrov zelo stabilen, saj varuje in poveča učinkovitost drugih UV absorberjev, hkrati pa izboljša njihovo porazdelitev na koži (41).

6. Varnost

Obstajajo številna poročila v literaturi, da oktokrilen povzroča draženje kože. Ena teorija trdi, da je oktokrilen močan alergen, ki vodi do kontaktnega dermatitisa pri otrocih, in pogosteje do fotoalergičnega kontaktnega dermatitisa pri odraslih s pogosto povezavo fotoalergije na ketoprofen (učinkovina proti bolečinam). Bolniki, pri katerih se pojavi fotoalergija na ketoprofen, imajo pogosto pozitiven rezultat obližnega testa na oktokrilen. Fotoaktivnost te spojine povezujejo tudi z morebitnimi poškodbami DNA. Oktokrilen je ena od tistih sestavin, ki se lahko absorbira v kožo. Nekatere študije so pokazale, da lahko spodbuja nastajanje potencialno škodljivih radikalov, kadar je izpostavljen svetlobi. Ker lahko radikali poškodujejo DNA, obstaja zaskrbljenost, da bi lahko oktokrilen prispeval k povečani pojavnosti malignega melanoma pri ljudeh, ki uporabljajo izdelke za zaščito pred soncem, v primerjavi z ljudmi, ki jih ne uporabljajo (42). LD₅₀ za podgane pri oralni izpostavljenosti je >5000 mg/kg (43).

7. Regulativni status

V EU in ZDA je oktokrilen na seznamu dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih (42).

4.1.3 TITANOV DIOKSID

1. Strukturna formula



2. Uporaba v kozmetičnih izdelkih

Titanov dioksid se pogosto uporablja v kozmetiki, v lokalnih in oralnih farmacevtskih pripravkih pa se uporablja kot beli pigment. Zaradi visokega lomnega količnika ima titanov dioksid lastnost, da lahko sipa svetlobo, to pa se lahko izkoristi pri njegovi uporabi.

Spekter svetlobe, ki je razpršen, se lahko spreminja s spreminjanjem velikosti delcev prahu titanovega dioksida. Na primer, titanov dioksid s povprečno velikostjo delcev 230 nm sipa vidno svetlobo, medtem ko titanov dioksid s povprečno velikostjo delcev 60 nm sipa UV svetlobo in odbija vidno svetlobo (44).

Titanov dioksid se uporablja v kozmetičnih izdelkih za zaščito pred soncem, saj odbija UV žarke, preden ti dosežejo kožo. Titanov dioksid je fizikalni UV filter, ki deluje tako, da odbije/absorbira UV svetlobo, in ščiti kožo pred poškodbami zaradi svetlobe UV B in kratkovalovne UV A (320-340 nm – UV A-2). Titanov dioksid je manj učinkovit proti dolgovalovni UV A (340-400 nm – UV A-1) (45).

3. Opis

Titanov dioksid je bel, amorfni prašek, brez vonja in okusa. Titanov dioksid se lahko pojavlja v večih različnih kristalnih oblikah, kot so rutil, anataz in brukit. Od teh sta le anatazna in rutilna oblika tržnega pomena (44).

4. Fizikalno kemijske lastnosti

- **gostota (v razsutem stanju):** 0.4 - 0.62 g/cm³,
- **gostota (stisnjen):** 0.625 - 0.830 g/cm³,
- **tališče:** 1855 °C,
- **vrelišče:** 2750 °C,
- **povprečna velikost delcev:** 1.05 µm,
- **topnost:** titanov dioksid je praktično netopen v organskih topilih in vodi. Topen je v fluorovodikovi kislini in vroči koncentrirani žveplovi (VI) kislini. Topnost je odvisna od predhodne toplotne obdelave,
- **območje UV spektra, ki ga zajema:** UV A (bolje pokriva UV A-2 kot UV A-1), UV B (44, 45).

5. Nekompatibilnost

Zaradi fotokatalitskega učinka lahko titanov dioksid interagira z nekaterimi zdravilnimi učinkovinami, na primer s famotidinom. Za titanov dioksid je bilo tudi dokazano, da povzroča fotooksidacijo nenasičenih maščob (44). Titanov dioksid je zelo stabilen pri večini pogojev. Vendar pa ima nekaj fotokatalitičnih aktivnosti (na primer, spodbuja reakcije med drugimi kemikalijami), še posebej pri neposredni sončni svetlobi.

Za nanodelce titanovega dioksida se zdi, da imajo veliko večjo fotokatalitično aktivnost kot mikrometerski delci titanovega dioksida, obenem pa lahko sprožijo nastanek škodljivih radikalov, kadar so izpostavljeni sončni svetlobi.

Glavna slabost titanovega dioksida pri uporabi v izdelkih za zaščito pred soncem je, da pušča bele madeže na koži. Ta problem se je delno preprečil s prihodom nanodelcev titanovega dioksida kot sestavine v izdelkih za zaščito pred soncem, saj imajo ti nanodelci drugačne optične lastnosti, vendar so še vedno učinkoviti pri zaščiti pred UV žarki (45).

6. Varnost

Titanov dioksid ima dolgo zgodovino varne uporabe kot UV filter in kot sestavina v kozmetičnih izdelkih (44). Kot smo že prej omenili, se lahko titanov dioksid pod vplivom sončne svetlobe aktivira in postane fotokatalitično aktiven, in tako poveča nastanek radikalov. Kadar titanov dioksid lokalno nanesemo na telo v obliki izdelka za zaščito pred soncem, se ta pod vplivom sončne svetlobe aktivira, in če tak titanov dioksid absorbirajo kožne celice, lahko pride do poškodbe celic. Raziskave kažejo, da se titanov dioksid ne absorbira v kožne celice, ampak ostane v zunanji plasti odmrlih kožnih celic.

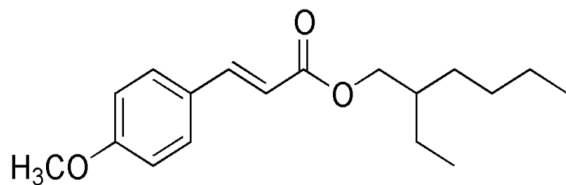
Nanodelci titanovega dioksida so bolj fotokatalitično aktivni kot navaden titanov dioksid, in lahko sprožijo nastanek radikalov, kadar so izpostavljeni sončni svetlobi, zato lahko povečajo tveganje za mutacije. V raziskavi so miškam peroralno dajali raztopljene nanodelce titanovega dioksida. Raziskava je pokazala, da nanodelci titanovega dioksida povzročajo genetske poškodbe, kot so mutacije. Vendar ta učinek ne predstavlja problema pri lokalni uporabi nanodelcev titanovega dioksida, dokler ne prodrejo v kožo. Ponavadi pa proizvajalci prekrijejo nanodelce titanovega dioksida s posebnim premazom, ki povečuje stabilnost in zmanjšuje fotoreaktivnost delcev (45). Druga študija, pri kateri so uporabili nanodelce titanovega dioksida na miškah je pokazala, da vpliva na izražanje različnih genov, ki sodelujejo pri centralnih živčnih funkcijah pri novorojenih miškah, katerih matere so jim bile izpostavljene (46).

7. Regulativni status

Titanov dioksid je v EU na seznamu dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih (17). FDA ga uvršča na seznam dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih (18).

4.1.4 ETILHEKSIL METOKSICINAMAT (OKTINOKSAT)

1. Strukturna formula



Slika 4: 2-etilheksil 4-metoksicinamat (47)

2. Uporaba v kozmetičnih izdelkih

Oktinoksat je najbolj znan kot absorber UV svetlobe v UV B območju in kot UV filter. Najpogosteje se uporablja v izdelkih za zaščito pred soncem, da absorbira UV B žarke in ščiti kožo pred poškodbami sonca. Oktinoksat pa ne absorbira UV A žarkov, za katere je tudi znano, da so škodljivi. Oktinoksat, znan tudi kot oktil metoksicinamat uporabljamo v številnih izdelkih za zaščito pred soncem in v ostalih kozmetičnih izdelkih, vključno z nekaterimi šminčkami, vlažilci in balzami za ustnice (48).

3. Opis

Oktinoksat je bistra tekočina, zato ga lažje vgradimo v varovalne emulzije, dobro je topen v oljnih komponentah, netopen pa je v vodi, kar omogoča pripravo vodoodpornih pripravkov (10). To je ester, ki nastane iz metoksicinamične kisline in 2- etilheksanola (49).

4. Fizikalno kemijske lastnosti:

- **molekulska masa:** 290.40,
- **topnost:** v vodi- $1,6 \times 10^{-1}$ mg/L pri 25 °C,
- **spektralne lastnosti:** max UV = 310 nm,
- **parni tlak:** $1,4 \times 10^{-5}$ mmHg pri 25 °C,
- **vrelišče:**
 - 185-195°C pri 1 mbar,
 - 140-150°C pri 0,1 mbar,

- **valovna dolžina:** 280-320 nm,
- **območje UV spektra, ki ga zajema:** UV B (50, 51).

5. Nekompatibilnost

Kadar je oktinoksat izpostavljen sončni svetlobi, se pretvori v obliko, ki v manjši meri absorbira UV B žarke (iz E-oktil-p-metoksicinamata v Z-oktil-p-metoksicinamat). To zmanjšuje njegovo učinkovitost po daljšem časovnem obdobju. Ta pretvorba se lahko prepreči z nekaterimi drugimi UV blokatorji, predvsem z bemotrizinolom (Tinosorb M) (51).

6. Varnost

Po mnenju okoljske delovne skupine EWG (Environmental Working Group) je oktinoksat povezan z razvojno in reproduktivno toksičnostjo. Z uporabo oktinoksata je povezanih kar precej neželenih učinkov, kot so neplodnost, rak reproduktivnih organov, prirojene napake in razvojni zaostanek pri otrocih. Problem je v tem, da se kemikalija zelo hitro in enostavno absorbira skozi kožo in lahko proizvaja estrogeno podobne učinke na telo. Zaradi tega ne smejo nosečnice in otroci uporabljati izdelkov, ki vsebujejo to kemikalijo. Oktinoksat pa lahko ostaja v tkivu ljudi več let po prvotni izpostavljenosti, zaradi slabe razgradnje v okolju. Vpliva lahko tudi na jetra, če se uporablja v prevelikih odmerkih. Prav tako je povezan z alergijami in padcem imunskega sistema, s tem pa se ogrozi sposobnost telesa za boj proti boleznim (52).

Uporaba oktinoksata lahko povzroči endokrine motnje. Prav tako pa lahko moti signalizacijo med celicami, kar ima nato za posledico mutacije ali celo smrt celic (48). Uporaba izdelkov za zaščito pred soncem, ki vsebujejo oktinoksat lahko povzroči tudi akne, pekoč občutek na koži, izpuščaje, suho in napeto kožo (52).

Učinek oktinoksata na delovanje ščitnice:

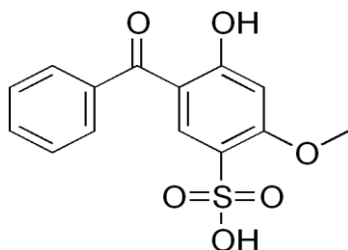
Odrasle podgane, ki so jim bili odvzeti jajčniki, so 5 dni oralno prejemale različne koncentracije OMC (2-etilheksil-4-metoksicinamat) ali estradiolvalerata. Estradiol ne vpliva na serumski TSH (tiroideo stimulirajoči hormon oz. tiotropin), T₄ (tetrajodtironin oz. tiroksin) in T₃ (trijodtironin), OMC pa je povezan z 50 % do 60% zmanjšanjem TSH v serumu, 25 % do 40 % zmanjšanjem T₄ in 30 % zmanjšanjem T₃ v serumu. Poleg tega OMC ne vpliva na aktivnost izražanja proteina NIS (natrij jodidni transporter-sodium iodide symporter) ali TPO (ščitnična peroksidaza) (22).

7. Regulativni status

FDA ga uvršča med aktivne sestavine za izdelke za zaščito pred soncem (53). V EU pa je oktinoksat na seznamu dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih (17).

4.1.2 BENZOFENON-4 (SULISOBENZON)

1. Strukturna formula



Slika 5: 2-hidroksi-4-metoksibenzofenon-5-sulfonska kislina in njena sol

2. Uporaba v kozmetičnih izdelkih

Sulisobenzon, znan tudi kot benzofenon-4, je aktivna sestavina v nekaterih izdelkih za zaščito pred soncem, ki ščiti kožo pred poškodbami zaradi UV B in kratkovalovne UVA svetlobe (54). Uporablja pa se tudi v kozmetičnih izdelkih in šamponih (55).

Izdelki za zaščito pred soncem, ki vsebujejo sulisobenzon, se uporabljajo za preprečevanje sončnih opeklin. Poleg tega, da zmanjšajo izpostavljenost kože soncu, se uporabljajo tudi za zmanjšanje dolgoročne poškodbe kože, kot je prezgodnjo staranje kože in kožni rak (56).

3. Opis

Sulisobenzon je bel do svetlo rumen kristalinični prašek, brez vonja (57, 58).

4. Fizikalno kemijske lastnosti

- **molekulska masa:** 308.31,
- **tališče:** 145 °C,
- **topnost:**
 - 1 g se raztopi v 2 mL metanola, 3,3 mL etanola, 4 mL vode, 100 mL etilacetata,
 - v vodi- $2,5 \times 10^5$ mg/L pri 25 °C,

- **parni tlak:** $1,3 \times 10^{-11}$ mmHg pri 25 °C,
- **območje UV spektra, ki ga zajema:** UV B, kratki UV A (UV A-2), vendar ne dolgi UV A,
- **valovna dolžina:** 290- 360 nm (59, 60).

5. Nekompatibilnost

Sulisobenzon je v vodi netopen v obliki kisline, lahko pa se raztopi v vodi, če je v obliki soli. Sulisobenzon je zelo stabilen in ne razpade pod vplivom sončne svetlobe, ščiti pa tudi ostale UV blokatorje pred razpadom, ki ga povzroča ultravijolična svetloba (60). Nezdružljiv je z Mg solmi, zlasti v emulziji voda-olje (61).

6. Varnost

Nobenih podatkov ni na voljo, da bi sulisobenzon povzročal raka pri lokalni uporabi (56). Ko se uporablja izdelke za zaščito pred soncem, ki vsebujejo sulisobenzon v skladu z navodili, se lahko kljub temu pojavijo možni neželeni učinki, kot je pordelost kože, draženje, alergije in občutljivost. Otroci, mlajši od dveh let ne smejo uporabljati izdelkov za zaščito pred soncem, ki vsebujejo sulisobenzon, ker nimajo razvitih encimov, ki so potrebni za presnovo sulisobenzona (62).

Sulisobenzon se zlahka absorbira v kožo in se lahko tudi kopiči v telesu. Nekatere študije so pokazale, da spodbuja nastajanje reaktivnih kisikovih zvrsti. Pri običajni uporabi pa te posledice niso znane. LD₅₀ za podgane pri oralni izpostavljenosti je 3530 mg/kg (62).

8. Regulativni status

FDA ga uvršča med aktivne sestavine za izdelke za zaščito pred soncem (59). V EU je sulisobenzon na seznamu dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih (17).

4.2 UČINKI OSTALIH UV FILTROV NA ORGANIZEM

Tudi UV filtri, ki jih prej nismo opisali, in se prav tako nahajajo v kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem, imajo različne učinke na organizem. Nekateri od teh UV filtrov pa se prav tako nahajajo v izdelkih, ki smo jih pregledali. Med te UV filtre spadajo: homosalat, benzofenon 1, 2 in 3, 2-etilheksil 4-dimetilaminobenzoat, 4-metilbenziliden kafa, 3-benziliden-kafa in 4-t-butil-4'-metoksi-dibenzometan.

4.2.1 UČINEK NA ESTROGENSKE RECEPTORJE

UV filtri predstavljajo raznoliko paleto kemičnih skupin, med katerimi je mnogo fenolov, ali pa imajo aromatski obroč, ki jim omogoča, da se preko metabolične pretvorbe spremenijo v fenolne derivate. Aromatična struktura teh spojin sodeluje pri njihovi sposobnosti absorbiranja UV sevanja (63). Poleg tega je za interakcijo med ligandom in ER (estrogeni receptor) potrebna fenolna struktura, kot je prisotna v molekuli estradiola (64). Zato so UV filtre preučili na estrogensko aktivnost tako v *in vivo*, kot v *in vitro* testiranjih. UV filtri, ki so bili testirani na estrogenskih receptorjih, zastopajo več različnih kemijskih razredov. Med temi so salicilati, kot je homosalat (HMS) (3,3,5-trimetilcikloheksil-salicilat); derivati benzofenona, kot je benzofenon 1 (BP-1) (2,4-dihidroksibenzofenon), benzofenon 2 (BP-2) (2,2',4,4'-tetrahidroksibenzofenon), in benzofenon 3 (BP-3) (2-hidroksi-4-metoksibenzofenon); p-aminobenzoat, kot je 2-etilheksil 4-dimetilaminobenzoat (OD-PABA); in drugi, kot so 3-(4-metilbenziliden)-kafra (4-MBC), 3-benziliden-kafra (3-BC), 2-etilheksil-4-metoksicinamat (OMC), in 4-t-butil-4'-metoksi-dibenzometan (B-MDM).

Estrogenska aktivnost UV filtrov je bila odkrita v *in vitro* testih z uporabo celičnih linij, kjer celice inficiramo s plazmidom, kar posledično poveča ekspresijo estrogenskega receptorja. Jakost estrogenskega učinka pada v naslednjem vrstnem redu: 3-BC > BP-2 > HMS > BP-1 > OMC > OD-PABA > 4-MBC > BP-3. Za UV filter B-MDM je bilo ugotovljeno, da je neaktiven. Estrogenski učinek UV filtrov je v območju od približno 1/100000 do 1/1000000 (10^{-5} do 10^{-6}) v primerjavi z glavnim endogenim estrogenom estradiolom (65). Ta moč je primerljiva s številnimi drugimi ksenobiotiki, ki so eksogeni estrogeni (64).

Estrogensko aktivnost nekaterih UV filtrov so raziskovalci potrdili, najdemo pa tudi nasprotujoče podatke. Raziskovalci so preučili estrogenost UV filtrov v *in vivo* testih z določitvijo uterotopičnih odgovorov (maternična širitev) v nezrelih (mladih) podganah po peroralnem jemanju, z različnimi odmerki preizkušane spojine in z uporabo etinil estradiola kot kontrolno spojino. Čeprav je bila dokazana estrogenost UV filtrov v *in vivo* pogojih, je bilo nekaj razhajanj z *in vitro* ugotovitvami. Jakost estrogenskega učinka pada v naslednjem vrstnem redu: 3-BC > 4-MBC > OMC > BP-3 > BP-1 in BP-2. Za BP-1 in BP-2 je bilo ugotovljeno, da sta slaba uterotropika.

Aktivni UV filtri imajo v *in vivo* pogojih estrogenski učinek, ki sega od 1/10000 do 1/1000000 (10^{-4} do 10^{-6}) jakosti endogenega estrogena. Območje potence v *in vivo* se zdi, da je širše, od tistega opaženega v *in vitro* (65).

Od običajne poti za zaščito pred soncem pri izpostavljenosti preko kože, se postavi vprašanje, ali estrogenski UV filtri, ki se uporabljajo v stiku s kožo, sprožijo biološki odziv v ciljno tkivo, in to je bilo eksperimentalno testirano. Nezreli sev (stare 21 dni) podgan, ki so brez dlake, so bile izpostavljene trem posameznim koncentracijam 4-MBC-ja (18.5, 37 in 55,5 mg/kg/dan) v olivnem olju s potopitvijo celotnega telesa, dnevno za 6 dni. Izpostavljenost kože 4-MBC-ju pri 37 in 55.5 mg/kg/dan odmerka povzroči povečanje teže maternice za 60 % in 30 % (65).

Raziskovalci pa so v sklopu študij izvedli učinke UV filtrov na večih organih z uporabo odraslih samic podgan, ki so jim odvzeli jajčnike in so dobivale spojine peroralno, nato pa je sledilo žrtvovanje živali. V študiji so primerjali učinke BP-2 in BP-3 z estradiolom na izražanje genov štirih transkripcijskih faktorjev, ERR 1 (estrogenski receptor), ER α in ER β v treh organih (hipofiza, ščitnica in maternica). Študija je pokazala, da je vsaka od teh kemikalij povzročila različni vzorec izražanja genov (66).

Drugi raziskovalci pa so na odraslih samicah podgan primerjali učinke BP-2 z estradiolom na različne endokrine učinke. Ta študija je ugotovila, da za številne učinke BP-2 in estradiol oponašata en drugega, vendar ob različnih koncentracijah. Poleg uterotropičnih primerljivih učinkov, take spojine tudi oponašajo drug drugega v zvezi z vaginalnimi kornifikacijami, učinki na ravni holesterola v serumu, lipoproteini visoke gostote (HDL) in lipoproteini nizke gostote (LDL), in zmanjšanjem LH v serumu (67).

4.2.2 UČINKI UV FILTROV NA RAZVOJ (REPRODUKTIVNA TOKSIČNOST)

Več študij je bilo izvedenih za določitev, ali UV filtri vplivajo na razvoj, in če je tako, ali bi se ti učinki lahko razložili z estrogensko aktivnostjo. Te razvojne študije vključujejo podgane, ki so jih krmili z različnimi odmerki 4-MBC-ja ali 3-BC-ja skozi dve generaciji (68, 69). Samice in samci podgan so bili izpostavljeni tem snovem pred in med parjenjem. Po parjenju se je izpostavljenost nadaljevala v brejosti samic s porodom in dojenjem. Izpostavljenost se je nadaljevala pri mladičih za 3 mesece. V različnih obdobjih med vso študijo so žrtvovali živali za zbiranje podatkov. Opazovani parametri so bili: faza razvoja, teža organov in izražanje genov v ustreznih organih.

4-MBC in 3-BC so odkrili v mleku, ki ga je proizvedla izpostavljena samica, kar kaže, da so bili potomci izpostavljeni tem snovem med dojenjem. Preživetje potomcev je bilo nižje v skupinah, kjer so prejeli višje odmerke. Teža timusa se je zmanjšala pri izpostavljenih potomcih na poporodni dan 14. Ta ugotovitev je bila razložena kot dokaz o okvarjenem imunskem razvoju (63). Vendar pa bi lahko tudi odražala stres, ki povzroča aktiviranje hipofize (adrenokortikalne osi), ta pa povzroča nespecifične odzive. Vpliv na timus je dobro poznan kot posledica povišanih glukokortikoidov, ki se sproščajo med stresom (70). Izpostavljenost 4-MBC ali 3-BC povzroči zamudo pubertete pri samcih (68). V predpuberteti so moda imela manjšo maso pri visokih odmerkih, medtem ko je bilo v odrasli dobi opaženo povečanje pri velikih odmerkih 4-MBC-ja. V resnici lahko zmanjšanje teže testisov v predpuberteti odraža odgovor na nespecifični stres, kot je to bilo prej opisano (71).

Teža maternice se je povečala pri nižjem odmerku 4-MBC-ja, medtem ko je bil največji odmerek 3-BC-ja povezan z zmanjšanjem teže maternice. 4-MBC ne vpliva na estrogenski cikel, medtem ko so vsi odmerki 3-BC-ja povezani z estrogenimi nepravilnostmi pri ženskih potomcih (63). Estrogenske nepravilnosti so lahko tudi odziv na stres, ki povzroči povišanje glukokortikoidov (71).

4.2.3 UČINKI UV FILTROV NA DELOVANJE ŠČITNICE

1. 4-MBC

V razvojni študiji, ki so jo izvedli Schlumpf in drugi, so ugotovili, da je izpostavljenost večjim odmerkom 4-MBC povezano s povečanjem ščitnice pri mladičih odraslih samcev in samic. Verjetna razlaga je ta, da je povečanje ščitnice odgovor na zvišanje TSH preko negativne povratne zanke, ki povzroči zmanjšanje T_4 (72). Schmutzler in drugi pa so preučili hipotalamus-hipofizno-ščitnično os v odraslih samicah podgan, ki so jim odstranili jajčnike in so prejemale per os 4-MBC (250 in 1000 mg/kg/dan). Oba odmerka 4-MBC sta povzročila zmanjšanje produkcije T_4 in povečanje TSH. Nizek odmerek 4-MBC je bil povezan s povečanjem T_3 . Zmanjšanje T_4 lahko odraža antitiroidni učinek, kjer pride do okvare pri proizvodnji ščitničnega hormona, kar povezujejo z zaviranjem TPO, ki je pomemben encim pri nastajanju ščitničnih hormonov (T_4 in T_3) v ščitnici (73). Druga možna razlaga pa je zaviranje aktivnega transporta jodida v ščitnične celice, ki ga posreduje NIS (74).

2. BP-2

Več študij je preučevalo učinke izbranih benzofenonov na hipofizno-ščitnično delovanje. Schmutzler in drugi so preučili učinke BP-2 v *in vivo* pogojih. Odrasle samice podgan, ki so jim odvzeli jajčnike, so peroralno prejemale BP-2. Pri visokih odmerkih BP-2 je prišlo do zmanjšanja serumskega T_4 in povečanja TSH (približno 60 %), brez kakršnih koli pomembnih sprememb pri T_3 . To kaže na negativno povratno informacijo, kjer se hipofiza odzove na poslabšano izločanje T_4 , čeprav histologija ščitnice ostane nespremenjena. BP-2 zavira delovanje TPO *in vitro*. BP-2 ne zavira transporta (preko NIS) aktivnega jodida *in vitro* (75).

4.2.4 OSTALI NEŽELENI UČINKI UV FILTROV IN VAROVALNIH PRIPRAVKOV ZA ZAŠČITO PRED SONCEM

Zaradi povečane uporabe UV filtrov se je povečalo tudi število stranskih reakcij. Vzrok za to ni le vedno večje število izdelkov za zaščito pred soncem z vedno višjimi zaščitnimi faktorji, ampak tudi vgrajevanje UV filtrov v kozmetične izdelke za preprečevanje nastanka gub in staranja in za podaljšanje roka uporabe, saj povečajo fotostabilnost izdelka.

Neželene reakcije UV filtrov se kažejo kot preobčutljivostne reakcije na svetlobo, zato UV filtre uvrščamo med topikalne fotoalergene. To pomeni, da pri lokalnem nanosu na kožo, ki je izpostavljena svetlobi, izzovejo alergično reakcijo. Prav vsi UV filtri so možni fotoalergeni. Med najpogostejšimi povzročitelji fotoalergij so derivati p-aminobenzojske kisline (PABA), benzofenoni (oksibenzon) in derivati dibenzoilmetana (avobenzon). Derivati dibenzoilmetana so med novjšimi UV filtri, ki absorbirajo v območju UV A žarkov. Vzrok za fotoalergično reakcijo na izdelek za zaščito pred soncem ni vedno le UV filter, ampak mnogokrat tudi druge uporabljene sestavine v pripravku. Kontaktni alergeni, ki po obsevanju UV žarkov povzročijo alergično reakcijo, so tudi nekateri konzervansi, dišave in antioksidanti (10).

4.3 FARMAKOKINETIKA IN DERMALNA ABSORPCIJA UV FILTROV

Kinetične študije so pokazale, da se BP-2 pojavi v krvi in se hitro presnavlja v glukuronidne in sulfatne konjugate (v 30 minutah), ki se nato hitro izločijo in pojavijo v urinu (v 120 minutah). Schlecht in drugi so predlagali, da se BP-2 po zaužitju hitro pretvori v metabolite ob prvem prehodu v črevesju in/ali jetrih. Kljub temu hitremu izločanju se biološki učinek lahko pojavi pod pogojem, da je odmerek BP-2 dovolj visok (76).

Janjua in drugi so opravili študijo dermalne absorpcije treh UV filtrov, to so BP-3, 4-MBC in OMC pri ljudeh in ugotavljali, kakšen je učinek takšne absorpcije na koncentraciji spolnih hormonov v serumu. Dvaintrideset zdravih prostovoljnih oseb (15 mladih moških in 17 žensk po menopavzi) je lokalno prejemale preparat kreme vsak dan v obdobju dveh tednov. Prvi teden je bila uporabljena krema brez UV filtrov, drugi teden pa je krema vsebovala vsako od treh snovi: BP-3, 4-MBC in OMC. Izločanje vseh treh spojin v urinu je bilo razvidno. Koncentracija BP-3 se s časom ni spremenila, kar kaže, da ni prišlo do kopičenja v času izpostavljenosti, kopičenje pa je bilo razvidno, tako pri OMC kot tudi pri 4-MBC. Čeprav lahko te snovi vstopijo v krvni sistem preko dermalne absorpcije, niso bile povezane z učinki na ravni hormonov, in sicer, TSH, LH, inhibina, testosterona in estradiola (77).

4.4 OCENA VARNE UPORABE UV FILTROV V IZBRANIH KOZMETIČNIH IZDELKIH

Kozmetični izdelki in izdelki za zaščito pred soncem vsebujejo tako organske, kot tudi anorganske UV filtre, ki nas ščitijo pred škodljivimi vplivi UV žarkov. Različni izdelki pa lahko vsebujejo več UV filtrov. Kateri UV filtri so najbolj primerni za uporabo v kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem in kateri so najbolj varni pa je predstavljeno v nadaljevanju.

Preglednica XII: Primerjava nekaterih fizikalno-kemijskih lastnosti posameznih UV filtrov.

UV filter	Vrsta UV filtra	Topnost	Nekompatibilnost
oktinoksat	UV B	dobro topen v oljnih komponentah	ob sončni svetlobi se pretvori v obliko, ki v manjši meri absorbira UV svetlobo
sulisobenzon	UVB in UV A-2	netopen v vodi v obliki kisline, topen v vodi, če je v obliki soli	ne razpade pod vplivom sončne svetlobe, nezdržljiv z Mg solmi, nastanek radikalov pod vplivom sončne svetlobe
avobenzon	UV A (UVA 1 in 2)	topen v olju	razpad pod vplivom UV A svetlobe ali prenos energije na biološke tarče
titanov dioksid	UVB in UV A-2	netopen v organskih topilih in vodi	fotokatalitična aktivnost, nastanek radikalov pod vplivom sončne svetlobe
oktokrilen	UV B in UV A-2	topen v olju	nastanek radikalov pod vplivom sončne svetlobe, stabilen v prisotnosti ostalih UV filtrov

V preglednici smo primerjali nekatere fizikalno-kemijske lastnosti posameznih UV filtrov, saj morajo biti UV filtri v kozmetičnih izdelkih med sabo kompatibilni, zelo pomembni pa so ti parametri pri izdelavi izdelkov za zaščito pred soncem.

Večina današnjih izdelkov za zaščito pred soncem je stabilnih v zaprti embalaži pri sobni temperaturi. Ko pa so te kemikalije, predvsem organski UV filtri, izpostavljene sončni svetlobi in posledično UV žarkom, pa lahko pričnejo razpadati, reagirati z ostalimi sestavinami v kozmetičnem izdelku ali pa postanejo katalizatorji za druge morebitne reakcije. Te spremembe lahko vodijo do postopne izgube funkcije zaščite pred UV žarki in k nastanku nevarnih stranskih produktov. Npr., znano je, da avobenzon in etilheksil metoksicinamat (oktinoksat) razpadata in izgubljata sposobnost zaščite pred UV žarki. Dokazano je tudi, da nekatere oblike titanovega dioksida izražajo fotokatalitske lastnosti, ki vodijo do nastanka potencialno nevarnih radikalov.

Stabilnost kemikalij za zaščito pred soncem lahko izboljšamo z uporabo fotostabilizatorjev in različnih prevlek. Tako avobenzon, ki je namenjen zaščiti pred UV žarki, lahko zaščitimo pred razpadom z dodatkom oktokrilena, potencialno nevarno fotokatalitsko aktivnost titanovega dioksida pa lahko zmanjšamo s posebnimi prevlekami.

Spojine, ki ščitijo pred UV žarki, se razlikujejo po tem, v katerem delu UV spektra so aktivni. Npr., titanov dioksid je aktiven v UV B in UV A (UVA-2), oktinoksat pa je aktiven samo v UV B spektru. Izdelek, ki ga uporabljamo za zaščito pred soncem, mora vsebovati spojine, ki dobro pokrijejo celoten spekter zaščite pred UV žarki. Kljub temu da določena spojina ščiti pred UV žarki v določenem širokem spektru UV svetlobe, pa ima nek predel tega spektra, kjer je bolj učinkovita kot druge. Proizvajalci izdelkov za zaščito pred soncem ponavadi najdejo najbolj optimalno kombinacijo kemikalij za zaščito, le teh namreč ne sme biti preveč, saj bi se tako povečalo tveganje za draženje kože, toksičnost, težave s formulacijami v izdelku in podobno.

Topnost kemikalije je parameter, ki močno vpliva na njeno kompatibilnost z ostalimi komponentami v kozmetičnem pripravku, ter na sam proces vgradnje v le te. Prav tako vpliva na njihovo interakcijo s kožo. Npr., kemikalije, ki so topne v olju, imajo boljšo sposobnost penetracije v kožo, kar pomeni, da se na koži obdržijo dlje, to pa povečuje tveganje neželenih učinkov in možnost sistemske absorpcije. Kemikalije, ki so topne v vodi, so bolj uporabne za manj mastne pripravke. Obstajajo pa tudi kemikalije, ki niso topne ne v vodi in ne v olju, to so predvsem fizikalni UV filtri, ki jih najdemo v večini pripravkov za zaščito pred soncem, saj se minimalno absorbirajo v kožo ter s sipanjem in odbojem UV žarkov dobro ščitijo kožo pred poškodbami. Izdelava dobrega kozmetičnega preparata za zaščito pred soncem je zahtevna, saj iz povedanega lahko zaključimo, da na kvaliteto in samo uporabo vpliva precej parametrov (78).

Preglednica XIII: Pregled posameznih UV filtrov, pogostost njihove uporabe, učinkov na organizem in vrednost LD₅₀.

UV FILTER	POGOSTOST UPORABE	UČINKI NA ORGANIZEM	LD ₅₀ (podgana, oralno)
oktinoksat	manj pogosto	razvojna in reprodukтивna toksičnost (neplodnost, prirojene napake, rak reprodukтивnih organov), estrogeni podobni učinki, kopičenje v tkivu, vpliv na jetra pri ↑ konc., nastanek alergij, padec imunskega sistema, izpuščaji, suha in napeta koža, motena signalizacija med celicami→mutacija ali smrt celic, vpliv na ščitnične hormone→ ↓TSH, T ₄ in T ₃	ni podatkov
sulisobenzon	redko	pordelost kože, draženje, alergije, kopičenje v telesu, nastanek radikalov	3530 mg/kg
avobenzon	najbolj pogosto	nedražilen, lokalna ali sistemska toksičnost pri dolgotrajni uporabi v kombinaciji z različnimi sestavinami	> 16000 mg/kg
titanov dioksid	pogosto	potencialno karcinogen, vpliv na izražanje različnih genov, fotokatalitična aktivnost poveča nastanek radikalov, ti pa povzročajo genetske poškodbe→ ↑ tveganje za mutacije	ni podatkov
oktokrilen	zelo pogosto	draženje kože, močan alergen, kontaktni dermatitis pri otrocih in fotoalergični kontaktni dermatitis pri odraslih, nastali radikali poškodujejo DNA→ ↑ pojavnost malignega melanoma	> 5000 mg/kg

V preglednici so na kratko predstavljeni UV filtri, ki se najpogosteje uporabljajo v izdelkih za zaščito pred soncem, njihovi učinki na organizem in njihova vrednost LD₅₀.

Preglednica XIV: Primerjava najbolj pogosto uporabljenih UV filtrov in njihove varnosti.

Najpogosteje uporabljeni UV filtri v kozmetičnih izdelkih (v padajočem vrstnem redu)	Varnost UV filtra
butil metoksidibenzoilmetan (avobenzon)	+ + +
oktokrilen	+ +
titanov dioksid	++
etilheksil metoksicinamat (oktinoksat)	+
sulisobenzon	+ +
+ najnevarnejši UV filter; + + srednje varen UV filter; + + + najvarnejši UV filter	

V preglednici XIV smo prikazali UV filtre, ki se najpogosteje uporabljajo v kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem v primerjavi z njihovo varnostjo uporabe. S pomočjo literature in preglednice XIII smo ocenili, da je najbolj varen za uporabo butil metoksidibenzoilmetan oz. avobenzon. Ta UV filter smo ocenili za najbolj varnega, ker je nedražilen, v kombinaciji z veliko sestavinami pa povzroča lokalno in sistemsko toksičnost šele pri dolgotrajni uporabi, njegova vrednost LD₅₀ pri oralni izpostavitvi podgan pa je večja od 16000 mg/kg. Za najnevarnejši UV filter pa smo ocenili etilheksil metoksicinamat oz. oktinoksat, saj povzroča razvojno in reproduktivno toksičnost, kot so: neplodnost, rak reproduktivnih organov, prirojene napake in zaostanek razvoja pri otrocih. Oktinoksat se lahko enostavno absorbira skozi kožo in proizvaja estrogenu podobne učinke na telo. V tkivih ljudi lahko ostaja več let. Pri visokih koncentracijah vpliva na jetra, povezan pa je tudi z alergijami in poškodbami imunskega sistema. Oktinoksat lahko povzroča akne, pekoč občutek na koži, izpuščaje, suho in napeto kožo. Za srednje varne UV filtre smo ocenili sulisobenzon, titanov dioksid in oktokrilen, saj v primerjavi z oktinoksatom ne povzročajo tako nevarnih neželenih učinkov.

5. SKLEP

V naši raziskavi smo prišli do naslednjih zaključkov:

1. Na podlagi 54 izbranih kozmetičnih izdelkov in izdelkov za zaščito pred soncem smo ugotovili, da se kot UV filter najpogosteje uporablja butil metoksidibenzoilmetan, in predstavlja 79,6 % delež vseh uporabljenih UV filtrov. Butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke, zato mu tesno sledita oktokrilen z 62,9 % deležem in titanov dioksid z 59,3 % deležem, ki absorbirata UV B in UV A žarke.
2. Ob pregledu različnih oblik (kreme za obraz, balzami za ustnice, losjoni, mleka in olja za zaščito pred soncem) kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da se v posameznih oblikah najpogosteje uporabljajo različni UV filtri:
 - V mlekah za zaščito pred soncem je najpogosteje uporabljen UV filter butil metoksidibenzoilmetan, ki predstavlja 100 % delež, pri čemer smo pregledali 21 izdelkov. Butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke, zato mu v velikem deležu sledita oktokrilen, ki predstavlja 95,2 % delež in titanov dioksid s 66,7 % deležem, oba pa absorbirata UV B in UV A žarke. Najpogosteje uporabljena kombinacija UV filtrov v tej obliki izdelka je oktokrilen, butil metoksidibenzoilmetan in titanov dioksid.
 - V kremah za obraz je najpogosteje uporabljen UV filter etilheksil metoksicinamat, ki predstavlja med 8 izdelki 62,5 % delež in absorbira UV B žarke. Takoj za njim pa se še kot pogosteje uporabljeni UV filtri v kremah za obraz nahajajo butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid in oktokrilen, ki predstavljajo 37,5 % delež. Butil metoksidibenzoilmetan absorbira UV A žarke, medtem ko ostala dva absorbirata UV B in UV A žarke. Najpogosteje uporabljena kombinacija UV filtrov v tej obliki izdelka je etilheksil metoksicinamat, butil metoksidibenzoilmetan, titanov dioksid in oktokrilen.
 - V oljih za zaščito pred soncem je najpogosteje uporabljen UV filter butil metoksidibenzoilmetan, ki predstavlja 100 % delež, pri čemer smo za vrednotenje uporabili 4 izdelke.

Butil metoksidibenzoilmetan predstavlja samo UV A zaščito, zato se poleg njega pogosteje uporabljata oktokrilen in etilheksil salicilat, ki predstavljata 75 % delež v tej obliki izdelka, saj oktokrilen absorbira UV B in UV A žarke, medtem ko etilheksil salicilat absorbira UV B žarke. Najpogosteje uporabljena kombinacija UV filtrov v tej obliki izdelka je butil metoksidibenzoilmetan, oktokrilen in etilheksil salicilat.

- V balzamih za ustnice je najpogosteje uporabljen UV filter etilheksil metoksicinamat, ki predstavlja 70 % delež in absorbira UV B žarke. Pri vrednotenju smo uporabili 10 izdelkov. Etilheksil metoksicinamatu sledita titanov dioksid in butil metoksidibenzoilmetan, ki predstavljata 60 % delež. Titanov dioksid absorbira UV B in UV A žarke, butil metoksidibenzoilmetan pa samo UV A žarke. Najpogosteje uporabljena kombinacija UV filtrov v tej obliki izdelka je etilheksil metoksicinamat, titanov dioksid in butil metoksidibenzoilmetan.
- V losjonih za zaščito pred soncem se najpogosteje kot UV filtri uporabljajo butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid, ki predstavljajo 90 % delež. Bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid absorbirata UV B in UV A žarke, medtem ko butil metoksidibenzoilmetan absorbira le UV A žarke. Najpogosteje uporabljena kombinacija UV filtrov v tej obliki izdelka je butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid.

3. S pomočjo literature smo ugotovili, da je od opisanih UV filtrov, ki se pojavljajo v največ izdelkih najbolj varen za uporabo butil metoksidibenzoilmetan. Ta UV filter smo ocenili za najbolj varnega, ker je nedražilen, v kombinaciji z veliko sestavinami pa povzroča lokalno in sistemsko toksičnost šele pri dolgotrajni uporabi, njegova vrednost LD₅₀ pri oralni izpostavitvi podgan pa je večja od 16000 mg/kg. Butil metoksidibenzoilmetan nas ščiti samo pred škodljivimi UV A žarki, ti žarki pa lahko povzročijo razpad tega UV filtra. Njegova uporaba pa ni primerna za otroke in nosečnice, saj se absorbira v sistemski krvni obtok. Omenjen UV filter se najpogosteje uporablja tudi v pregledanih kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem.

4. UV filter butil metoksidibenzoilmetan, ki smo ga s pomočjo literature ocenili za najbolj varnega, se tudi najpogosteje uporablja v izbranih kozmetičnih izdelkih in izdelkih za zaščito pred soncem, glede na obliko kozmetičnega izdelka pa se omenjen UV filter najpogosteje uporablja v losjonih, mlekih in oljih za zaščito pred soncem.
5. Pri vrednotenju 5 izdelkov z ZF 50 smo ugotovili, da so najpogosteje uporabljeni UV filtri v teh izdelkih butil metoksidibenzoilmetan, bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid, ki predstavljajo 100 % delež. Bis etilheksiloksifenol metoksifenil triazin in titanov dioksid absorbirata UV B in UV A žarke, medtem ko butil metoksidibenzoilmetan absorbira samo UV A žarke, zato je pomembno, da se v enem izdelku za zaščito pred soncem nahaja več UV filtrov, da pokrivajo celoten spekter UV zaščite. Poleg tega pa smo še ugotovili, da izdelki z ZF 50 vsebujejo več različnih UV filtrov, kot pa izdelki z ZF 20, 10, 15, 5, kar nam pove, da gre za boljšo UV zaščito, ki jo dosežemo s kombinacijo UV A in UV B filtrov (tako imenovana širokopasovna zaščita).
6. Priprava dobrega izdelka za zaščito pred soncem ni enostavna, saj si vsi želimo, da bi izdelek oz. sestavine v izdelku, v našem primeru so to UV filtri, imeli čim manjši vpliv na organizem ob njihovi izpostavitvi, ob enem pa si želimo, da ima tak izdelek čim večjo in boljšo funkcijo oz. nas čim bolje zaščiti pred neželenimi učinki UV žarkov, pri tem pa moramo upoštevati njihovo kompatibilnost z ostalimi sestavinami v izdelku, njihovo topnost in vrsto UV filtra. Vrsta UV filtra v izdelkih za zaščito pred soncem ima velik pomen, saj je pomembno, da nas izdelek ščiti pred UV B in UV A žarki, zato imamo v izdelkih vedno kombinacije UV filtrov, ki pokrivajo bodisi eno ali drugo področje UV spektra, ali pa kar obe področji skupaj, saj tako zagotovimo ustrezno zaščito.

6. LITERATURA

1. Štiblar Martinčič D., Cör A., Cvetko E., Marš T.: Anatomija, histologija in fiziologija, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Ljubljana, 2007: 21
2. Beigot F.: Koža in sonce, <http://www.ambulanta-selnica.si/sl/iskrice/koza-in-sonce/>, 04-2011
3. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Ko%C5%BEEa>, 04-2011
4. http://www.eucerin.si/skin/skin_structure.asp, 04-2011
5. Doljak E.: Preverite, kateri fototip ste!, <http://vizita.si/clanek/zdravozivljenje/pazite-se-nevarnega-sonca.html>, 04-2011
6. <http://www.bodieko.si/ozonska-luknja>, 04-2011
7. Cegnar T.: Zaščitna ozonska plast, Agencija za okolje, <http://www.arso.gov.si/podnebnepremembe/poro%C4%8Dila%20in%20publikacije/Ozonska%20plast.pdf>, 04-2011
8. Jošar E.: Kaj zmorejo UV filtri, <http://www.pomurske-lekarne.si/si/index.cfm?id=1640>, 04-2011
9. Egart M.: ODLOČITVENI MODEL ZA POMOČ PRI IZBIRI KOZMETIČNEGA PREPARATA ZA ZAŠČITO KOŽE, <http://www.ig33k.com/Predogled/3769>, 03-2011
10. Kumperščak Duh M., Uporaba in vrednotenje varovalnih kozmetičnih izdelkov za zaščito pred soncem, Farmacevtski vestnik, letnik 59, številka 3, 2008: 138-142, <http://www.dlib.si/v2/Details.aspx?URN=URN:NBN:SI:DOC-8U8UK6DE>, 02-2011
11. Kraševac A.: Zaščita pred soncem, <http://www.dolenjske-lekarne.si/default.cfm?Jezik=Sl&Kat=04&Bes=45>, 04-2011
12. www.ce-lekarne.si/upload/File/da%20ne%20bi%20zboleli/CL18%20SONCE%20-%20prijatelj,%20a%20tudi%20sovraznik%20nasega%20zdravja.doc 04-2011
13. <http://www.gorenjske-lekarne.si/si/svetovanje/farmacevtov-nasvet/soncenje>, 04-2011
14. http://www.eucerin.si/skin/photo_protection.asp, 04-2011
15. John F. Corbett, Raj K. Sharma, William E. Dressler: Toxicology, Bristol-Myers Squibb Worldwide Beauty Care, Stamford, Connecticut, 1999: 899-901, 912-917
16. <http://en.wikipedia.org/wiki/Sunscreen> 03-2011

17. Uradni list Evropske unije (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:sl:PDF>) 03-2011
18. Uradni list Evropske unije (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:265:0039:0043:sl:PDF>) 03-2011
19. <http://www.zascitapredsoncem.si/?page=3>, 04-2011
20. Smid U.: Označevanje sredstev za zaščito pred soncem, Zveza potrošnikov Slovenije, <http://www.dolceta.eu/slovenija/Mod3/Oznacevanje-sredstev-za-zascito.html>, 04-2011
21. http://www.eucerin.si/skin/chemical_physical.asp, 04-2011
22. Raphael J. Witorsch, John A. Thomas, Personal care products and endocrine disruption, Critical Reviews in Toxicology 2010; 40: 17-22
23. <http://www.planetbio.si/blog/11-kozmeticnih-sestavlin-izogniti/>, 12-2010
24. Mendillo T.: Strupeni parabeni, http://zadovoljna.si/clanek/razvajam_se/nas-kozmetika-zastruplja.html, 12-2010
25. Matko T.: Antioksidanti, http://www.planetlepote.com/odnosi_in_dobro_pocutje/zdravje/antioksidanti, 03-2011
26. Somerset Cosmetic Company, Colorants for Cosmetic Products, <http://www.makingcosmetics.com/articles/05-colorants-pigments-dyes-in-cosmetics.pdf>, 03-2011
27. Basketter D., Lea L.: General and Applied Toxicology, Dermal Toxicology of Cosmetic and Body-Care Products, John Wiley and Sons, 6 vol., 3 rd edition, 2009: 3269-3277
28. Uredba REACH, http://www.prc.cnrs-gif.fr/reach/sl/toxicological_data.html 12-2010
29. Fluhr J. W., Darlenski R., Angelova-Fischer I., Tsnkov N., Basketter D. A. (2008). Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. Part I: skin irritation. Skin Pharmacology and Physiology, 21, 1-190
30. Modjtahedi B. S., Toro J. R., Engasser P., Maibach H. I. (2008). Cosmetic reactions: Dermatotoxicology, 7th edn. CRC Press, Boca Raton, 587-612

31. Rustemeyer T., Hoogstraten I. M. W., Blomberg B. M. E. Scheper R. J. (2006). Mechanisms in allergic contact dermatitis: Contact Dermatitis, 4th edn. Springer-Verlag, Heidelberg, 11-44
32. <http://en.wikipedia.org/wiki/Avobenzone>, 03-2011
33. <http://www.wisegeek.com/what-is-avobenzone.htm>, 03-2011
34. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~fCdCf7:1>, 03-2011
35. Todorov G.: Chemical UV A sunscreen/sunblock agent: Avobenzone (Parsol1789, Eusolex 9020, Escalol 517), http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_avobenzone.html, 03-2011
36. Erin P.: Octocrylene, <http://truthinaging.com/ingredients/octocrylene>, 06-2011
37. Wilshire Technologies, http://www.wilshiretechnologies.com/master_pdf/Octocrylene,%20CAS%206197-30-4.pdf, 06-2011
38. Kyowa Hakko Europe GmbH, <http://www.kyowa.eu/files/pdfs/broschures/octocrylene.pdf>, 06-2011
39. <http://en.wikipedia.org/wiki/Octocrylene>, 06-2011
40. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21165.html>, 06-2011
41. Todorov G.: Chemical UV B + UV A sunscreen/sunblock: octocrylene, http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_octocrylene.html, 06-2011
42. <http://thebeautybrains.com/2011/05/29/is-octocrylene-a-safe-sunscreen/>, 06-2011
43. <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/O0116.PDF>, 03-2011
44. Ray C. Rowe, Paul J. Sheskey, Sian C. Owen, The Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, Fifth Edition, London, 2005: 782-784
45. Todorov G.: Physical UV A + UV B sunscreen/sunblock: Titanium Dioxide, http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_titanium-dioxide.html, 05-2011
46. Maier K.: Titanium Dioxide Sunscreen Safety, <http://www.livestrong.com/article/283148-titanium-dioxide-sunscreen-safety/>, 05-2011
47. http://en.wikipedia.org/wiki/Octyl_methoxycinnamate, 03-2011

48. Leone J.: Octinoxate Side Effects, http://www.ehow.com/about_5675404_octinoxate-side-effects.html, 03-2011
49. The free chemical database, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4511170.html>, 03-2011
50. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~yjq2Zj:1> 03-2011
51. Todorov G.: Chemical UV B sunscreen/sunblock: octyl methoxycinnamate (octinoxate), http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_octinoxate.html, 03-2011
52. Velardo M. D.: Side Effects of Octinoxate, http://www.ehow.com/about_5661551_side-effects-octinoxate.html, 03-2011
53. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~IKDqrp:2>, 03-2011
54. <http://en.wikipedia.org/wiki/Sulisobenzene>, 03-2011
55. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~aYEdEF:1>, 03-2011
56. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7422>, 03-2011
57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1923378/pdf/canmedaj01232-0050.pdf>, 03-2011
58. <http://uchem.en.alibaba.com/product/266009716-200306397/Sulisobenzene.html>, 03-2011
59. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~jFmr01:1>, 03-2011
60. Todorov G.: Chemical UV B sunscreen/sunblock: Benzophenone-3 (Oxybenzone), Benzophenone-4 (Sulisobenzene), http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_benzophenones-3-and-4.html, 03-2011
61. <http://www.in-cosmetics.com/ExhibitorLibrary/21/BEN-4.pdf>, 03-2011
62. http://www.ehow.com/facts_5813197_benzophenone-side-effects.html, 03-2011
63. Schlumpf M., Kypke K., Vökt C. C., Birchler M., Durrer S., Faass O., Ehne C., Fuetsch M., Gaille C., Henseler M., Hofkamp L., Maerkel K., Reolon S., Zenker A., Timms B., Tresguerres J. A. F., Lichtensteiger W. (2008). Endocrine active UV filters: Developmental toxicity and exposure through breast milk. *Chimia* 62: 345–351.

64. Witorsch R. J. (2002a). Endocrine disruptors: Can biological effects and environmental risks be predicted? *Regul Toxicol Pharmacol* 36: 118–130.
65. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. (2001). *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect* 109: 239–244.
66. Schlecht C., Klammer H., Jarry H., Wuttke W. (2004). Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. *Toxicology* 205: 123–130.
67. Jarry H., Christoffel J., Rimoldi G., Koch L., Wuttke W. (2004). Multi-organic endocrine disrupting activity of the UV screen benzophenone 2 (BP2) in ovariectomized adult rats after 5 days treatment. *Toxicology* 205: 87–93.
68. Durrer S., Ehnes C., Fuetsch M., Maerker K., Schlumpf M., Lichtensteiger W. (2007). Estrogen sensitivity of target genes and expression of nuclear receptor co-regulators in rat prostate after pre- and postnatal exposure to the ultraviolet filter 4 methylbenzylidene camphor. *Environ Health Perspect* 115 (Suppl 1): 42–50.
69. Hofkamp L., Bradley S., Tresguerres J., Lichtensteiger W., Schlumpf M., Timms B. (2008). Region-specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters. *Environ Health Perspect* 116: 867–872.
70. Williams G. H., Dluhy RG. (2006). Disorders of the adrenal cortex. In: Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. New York: McGraw Hill, 113–150.
71. Cooke P. S., Holsberger D. R., Witorsch R. J., Sylvester P. W., Meredith J. M., Treinen K. A., Chapin R. E. (2004). Thyroid hormone, glucocorticoids, and prolactin at the nexus of physiology, reproduction, and toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 194: 309–335.
72. Schlumpf M., Schmid P., Durrer S., Conscience M., Maerker K., Henseler M., Gruetter M., Herzog I., Reolon S., Ceccatelli R., Faass O., Stutz E., Jarry H., Wuttke W., Lichtensteiger W. (2004). Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters—An update. *Toxicology* 205: 113–122.
73. Schmutzler C., Hamann I., Hofmann P. J., Kovacs G., Stemmler L., Mentrup B., Schomburg L. A., Ambrugger P., Gruters A., Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Wuttke

- W., Kohrle J. (2004). Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology* 205: 95–102.
74. Schmutzler C., Gotthardt I., Hofmann P. J., Radovic B., Kovacs G., Stemmler L., Nobis I., Bacinski A., Mentrup B., Ambrugger P., Grüters A., Malendowicz L. K., Christoffel J., Jarry H., Seidlová-Wuttke D., Wuttke W., Köhrle J. (2007a). Endocrine disruptors and the thyroid gland—A combined *in vitro* and *in vivo* analysis of potential new biomarkers. *Environ Health Perspect* 115(Suppl 1): 77–83.
75. Schmutzler C., Bacinski A., Gotthardt I., Huhne K., Ambrugger P., Klammer H., Schlecht C., Hoang-Vu C., Gruters A., Wuttke W., Jarry H., Kohrle J. (2007b). The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent *in vitro* inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology* 148: 2835–2844.
76. Schlecht C., Klammer H., Frauendorf H., Wuttke W., Jarry H. (2008). Pharmacokinetics and metabolism of benzophenone 2 in the rat. *Toxicology* 245: 11–17.
77. Janjua N. R., Mogensen B., Andersson A. M., Petersen J. H., Henriksen M., Skakkebaek N. E., Wulf H. C. (2004). 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* 123: 57–61.
78. Oblak T., Vse o sončenju, zaščiti pred soncem in o nevarnostih, katerim smo pri tem izpostavljeni, <http://www.zdravjelepota.si/nega-koze-in-telesa/17-vse-o-soncenju-zasciti-pred-soncem-in-o-nevarnostih-katerim-smo-pri-tem-izpostavljeni.html>, 04-2011