

ACTUALITĂȚI ÎN FOTOPROTECȚIE

ADVANCES IN SUNSCREEN PRODUCTS INDUSTRY

ANA-MARIA DRĂGĂNIȚĂ, G.-S. ȚIPLICA

Rezumat

Utilizarea în mod constant a produselor de fotoprotecție are o importanță dublă – atât pentru evitarea toxicității acute la radiații UV, cât și pentru efectele pe termen lung – îmbătrânirea pielii și apariția cancerului de piele. Eficiența produselor de fotoprotecție este susținută de calitatea substanțelor active, care se regăsesc în aceste produse. Din păcate, o parte din ingredientele conținute în produsele de protecție solară străbat epidermul și ajung în circulația sanguină. Unele produse pot conține ingrediente care pot produce importante efecte adverse. Oxybenzone (benzophenone-3) este un compus prezent în jumătate din cremele de fotoprotecție și care poate determina un efect foto-sensibilizant, carcinogen, cu creșterea producției de radicali liberi. Compușii anorganici, cum ar fi oxidul de zinc și dioxidul de titan s-au dovedit a face mai sigure produsele de fotoprotecție. Oxidul de Zinc oferă o protecție față de radiațiile UVA foarte bună, în timp ce dioxidul de titan asigură o protecție mai bună pentru UVB. FDA (Food and Drug Administration) a anunțat în iunie 2012 noile reglementări în domeniul fotoprotecției. Astfel, un produs este considerat rezistent la apă dacă FPS (factorul de protecție solară) este menținut după imersia de 40 minute (2 imersii a câte 20 minute), iar un produs este foarte rezistent la apă dacă menține FPS după imersia de 80 minute (4 imersii a câte 20 minute). Numai cremele de fotoprotecție cu un FPS de minim 15 sau mai mare s-au dovedit a fi eficiente în reducerea riscului de cancer de piele și a fotoîmbătrânirii cutanate.

Cuvinte cheie: fotoprotecție, oxibenzonă, benzo-fenonă-3, oxid de zinc, dioxid de titan, factor de protecție solară.

Summary

Consistently use of suncreening products has a double importance - both to avoid acute toxicity of UV radiation, to reduce long-term effect - skin aging and skin cancer. The efficiency of photoprotection products is supported by the quality of the active substances that are found in these products. Unfortunately, some of the ingredients contained in sunscreens cross the epidermis and reach the blood stream. Some products may contain ingredients that can produce significant side effects. Oxybenzone (benzophenone-3) is a compound present in a half of photoprotection creams which could result in photosensitivity effect, carcinogenic effect, with increased production of free radicals. Inorganic agents such as zinc oxide and titanium dioxide are more safe for the suncreening products. Zinc oxide offers better UVA protection, whereas titanium dioxide provides superior UVB protection. FDA (Food and Drug Administration) announced on June 2012 new rules for sunscreen creams. Thus a product is considered waterresistant if SPF (sun protection factor) is maintained after immersion for 40 minutes (2 immersion of 20 minutes), and it is very waterresistant if maintain SPF after immersion for 80 minutes (4 immersion of 20 minutes). Only photoprotection creams with a minimum SPF 15 or higher were found to be effective in reducing the risk of skin cancer and skin aging.

Keywords: photoprotection, oxybenzone, benzophenone-3, zinc oxide, titanium dioxide, sun protection factor (SPF).

Intrat în redacție: 4.07.2012

Acceptat: 12.09.2012

Received: 4.07.2012

Accepted: 12.09.2012

* Clinica Dermatologie II, Spitalul Clinic Colentina, București.
Clinic of Dermatology II, Colentina Clinical Hospital, Bucharest.

Introducere

Cele mai moderne creme de fotoprotecție au o absorbție crescută pentru ultravioletele de tip B, parțial pentru ultravioletele de tip A și în unele cazuri, pentru lungimile de undă infraroșii. Micșorarea stratului de ozon, în principal datorită eliberării poluanților conținând clor, a determinat creșterea cantității de UVB transmise în stratosferă. Se estimează că reducerea cu 16% în stratul de ozon poate produce o creștere de 44% a cantității de radiații UVB ce ajung la suprafața pământului [1]. Radiația solară este alcătuită din diferite tipuri de unde electromagnetice, cum ar fi undele radio-electrice, microundele, radiațiile infraroșii, radiațiile UV, lumina vizibilă, radiațiile gama și radiațiile X. Atmosfera Pământului este atinsă doar de o parte a acestui spectru de unde, constituit în proporție de 90% de lumina vizibilă și 10% radiații UV. În funcție de lungimea de undă radiațiile UV sunt împărțite în trei categorii: UVA (λ: 320-400 nm), UVB (λ: 280-320 nm) și UVC (λ: 100-280 nm). Doar UVA (90-99%) și UVB (1-10%) ajung la suprafața pământului, în timp ce radiațiile UVC sunt complet filtrate de stratul de ozon [2].

Importanța utilizării în mod constant a produselor de protecție solară în timpul expunerii intenționate sau nu la soare este dublă: evitarea toxicității acute la radiațiile UV (de exemplu, arsuri solare) și pe termen lung, evitarea efectelor secundare cum ar fi îmbătrânirea pielii și apariția cancerului de piele.

Compoziția produselor de fotoprotecție

Atenția acordată în ultima decadă industriei protecției solare este susținută de apariția unei game diversificate de produse de fotoprotecție (produse de hidratare, baze, produse destinate zonelor mici – buze, urechi, nas). Scopul acestei diversificări este de a facilita complianța pacienților în utilizarea constantă a produselor de fotoprotecție pentru o aplicare cât mai ușoară și minimalizarea nevoilor în cadrul rutinei zilnice.

Produsele de fotoprotecție au o compoziție complexă în care se regăsesc:

- **ingrediente active** – cu efecte antisolare,

Introduction

The newest photoprotection creams display a higher absorption rate for type B ultraviolet rays, a partially high absorption rate for type A ultraviolet rays and, in some cases, for infrared wavelengths. Ozone layer depletion, mainly due to the release of chlorine-containing polluting factors, has determined the increase of UVB quantities released in the atmosphere. It is estimated that a 16 per cent depletion of the ozone layer may result in a 44 per cent increase in the quantity of UVB rays that reach the surface of the earth [1]. Sun radiation is composed of different types of electromagnetic waves, such as radio-electric, micro waves, infrared radiations, UV, visible light, gamma- and X-rays. The atmosphere of the Earth is only partially attained by this wave spectrum, made of 90 per cent visible light and 10 per cent UV rays. Depending on the wavelength, UV radiations are classified into three categories: UVA (λ: 320-400 nm), UVB (λ: 280-320 nm) and UVC (λ: 100-280 nm). Only UVA (90-99%) and UVB (1-10%) reach the surface of the Earth, while UVC rays are completely filtered by the ozone layer [2].

Consistent use of sunscreens during deliberate (or not) exposure to sun has a double importance: avoidance of acute toxicity to UV radiations (sunburns, for example), and reduction of long-term side-effects such as skin ageing and the development of skin cancer.

Composition of sunscreen products

The importance gained in the last decade by the sunscreen products industry is supported by the development of a wide range of photoprotection products (hydrating products, bases, products destined to small areas – lips, ears, nose). The purpose of this diversification process is to facilitate patients' compliance to constant use of sunscreen products for ever smoother application and minimizing needs within daily routine.

Sunscreen products have a complex composition, comprising such factors as:

- **active substances** – with anti-sun effects,

- **adjuvanți:** substanțe anti-radicali liberi (vitamina C, vitamina E, flavonoide), substanțe emoliente,
- **excipienți** – cu următoarele roluri principale: limitarea riscului de penetrare cutanată a substanțelor active; permiterea aplicării uniforme a produsului; conferirea de rezistență la apă și transpirație.

Substanțele active care se găsesc în cremele de fotoprotecție conferă caracteristica esențială a eficienței gradului de protecție solară inclusiv în condiții de efort, transpirație abundentă, expunere repetată la apă sau chiar înnot.

Clasificarea substanțelor active

1. **Compuși anorganici** – reprezentați de blocanții fizici
2. **Compuși organici** – reprezentați de filtrele chimice
 - 2 a. *substanțe organice cu efect de protecție față de UVA*
 - 2 b. *substanțe organice cu efect de protecție față de UVB*

1. Compușii anorganici

În prezent, cei mai utilizați compuși anorganici care se regăsesc în cremele de fotoprotecție sunt reprezentați de oxidul de zinc și dioxidul de titan. Acești blocanți fizici oferă protecție față de radiațiile UVA și UVB prin absorbția sau prin reflectarea luminii.

Pentru o asigurare adecvată a fotoprotecției aceste ingrediente necesită aplicarea unui strat mai gros de cremă de fotoprotecție, conferind un aspect opac al pielii [3]. Oxidul de zinc conferă o protecție față de radiațiile UVA foarte bună, în timp ce dioxidul de titan asigură o protecție mai bună pentru UVB [4]. În momentul aplicării produsului, particula de oxid de zinc rămâne la nivelul stratului cornos, de unde absoarbe radiațiile UV.

Oxidul de fier, un alt compus anorganic, este mai apropiat de culoarea naturală a pielii datorită nuanței roșiatice, motiv pentru care este adăugat frecvent în compoziția produselor de fotoprotecție, cu scopul reducerii opacității oxidului de zinc și a dioxidului de titan [5]. Din considerente estetice, acești compuși nu au fost

- **adjuvants:** free anti-radicals (vitamin C, vitamin E, flavonoids), emollient substances,
- **excipients** – with the following main roles: to limit the risk of skin penetration by active substances; to allow uniform application of the product; to confer resistance to water and perspiration.

The active substances which are found in sunscreen creams bestow upon them an essential feature: the efficacy of the degree of sun protection, measured under all conditions, including effort making, abundant perspiration, repeated water exposure or even swimming.

Classification of active substances

1. **Inorganic compounds** – represented by physical blockers
2. **Organic compounds** – represented by chemical filters
 - 2 a. *UVA-protection organic compounds*
 - 2 b. *UVB-protection organic substances*

1. Inorganic compounds

Presently, the inorganic compounds most frequently used in sunscreen creams are zinc oxide and titanium dioxide. These physical blocking factors offer protection against UVA and UVB radiations by absorption or by light reflection.

In order to assure adequate photoprotection, these ingredients imply application of a thicker layer of sunscreen cream, conferring an opaque aspect to the skin [3]. Zinc oxide confers very good protection against UVB [4]. When the product is applied, the zinc oxide particle remains at the level of the skin, where it absorbs the UV radiations.

Another inorganic compound, iron oxide, is more similar to the natural colour of the skin, owing to its reddish hue, reason for which it is frequently added in the composition of sunscreen products in order to reduce the opacity of zinc oxide and titanium dioxide [5]. Out of cosmetic considerations, these compounds have not been promoted until recently, when sunscreen creams with microparticles have been developed.

promovați până de curând când au fost introduse formele de creme ecran solar cu microparticule.

Microparticulele de oxid de zinc și dioxid de titaniu (10-50nm) prin micșorarea dimensiunii lor reduc difuzia luminii vizibile și îmbunătățesc aspectul estetic al tegumentului. De asemenea absorb radiațiile UV, dar în cazul acestor forme de microparticule absorbția este îndreptată mai mult spre gama de radiații cu lungimi de undă mai scurte (UVB).

Datorită fotostabilității compușii anorganici sunt preferați pentru uz pediatric sau pentru persoanele alergice la produsele de fotoprotecție [6]. Ca urmare a opacității oferite, oxidul de zinc și dioxidul de titan s-au dovedit a fi eficiente și în cazul persoanelor cu boli fotosensibile, prin protecția împotriva luminii vizibile [7].

2. Compușii organici

2 a. Substanțe organice cu efect de protecție față de UVA

Apariția filtrelor noi cu protecție puternică față de UVA reprezintă un progres major în dezvoltarea produselor de protecție solară și reducerea efectelor cauzate de radiațiile UVA cum ar fi eritemul, îmbătrânirea prematură a pielii, fotosensibilizare și apariția cancerului de piele. Radiațiile UVA cu un spectru de acțiune cuprins între 320-400 nm sunt împărțite în 2 categorii: UVA tip 1 (320-340 nm) și UVA tip 2 (340-400 nm).

FDA (Food and Drug Administration) a conceput un sistem de măsurare a radiațiilor UVA bazat pe teste in vivo și in vitro (tabel 1). Pentru testele in vivo a fost utilizat factorul de protecție UVA (UVA-PF) care determină capa-

Tabelul 1. Sistemul de 4 stele de măsurare a protecției față de radiațiile UVA (după Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. J Am Acad Dermatol. 2011;64:748-758)

| Protecția UVA | Categoria | UVA-PF (in vivo) | UVA1/UV (in vitro) |
|--------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| Fără protecție UVA | | < 2 | < 0,20 |
| ★☆☆☆☆ | Scăzută | 2 - 4 | 0,20 - 0,39 |
| ★★☆☆☆ | Medie | 4 - 8 | 0,40 - 0,69 |
| ★★★☆☆ | Crescută | 8 - 12 | 0,70 - 0,95 |
| ★★★★★ | Foarte crescută | > 12 | > 0,95 |

By reducing their size, zinc oxide and titanium dioxide particles (10-50nm) deplete the diffusion of the visible light and improve the esthetic aspect of the tegument. They also absorb UV radiations, although in these microparticles absorption is moreover directed to the range of rays with shorter wavelengths (UVB).

Owing to their photostability, inorganic compounds are the treatment of choice in pediatric use as well as in patients allergic to sunscreen products [6]. As a result of the opacity they confer, zinc oxide and titanium dioxide have also proven efficacious in persons with photosensible conditions, by way of the protection against the visible light [7].

2. Organic compounds

2 a. UVA-protection organic compounds

The development of new highly UVA-protective filters is a breakthrough in sunscreen products industry, with major consequences in the abatement of effects caused by UVA radiations, such as erythema, untimely skin ageing, photosensitisation and skin cancer. UVA radiations with wavelengths of 320-400nm are divided into two categories: type I (320-340 nm) and type II (340-400 nm).

The Food and Drug Administration has conceived a new system for measuring UVA radiations based on in vivo and in vitro tests (Table 1). For in vivo tests the UVA protection factor (UVA-PF) has been used, that determines the capacity of the photoprotection product to prevent the basking process. For in vitro tests, the ratio between UVA/UVA1 radiations has been used.

Table 1. The four-star system of measuring protection against UVA radiations (according to Sambandan D.R., Ratner D., Sunscreens: an overview and update. J Am Acad Dermatol. 2011;64:748-758)

| UVA Protection | Category | UVA-PF (in vivo) | UVA1/UV (in vitro) |
|------------------------|-----------|------------------|--------------------|
| Without UVA protection | | < 2 | < 0.20 |
| ★☆☆☆☆ | Low | 2 - 4 | 0.20 - 0.39 |
| ★★☆☆☆ | Medium | 4 - 8 | 0.40 - 0.69 |
| ★★★☆☆ | Increase | 8 - 12 | 0.70 - 0.95 |
| ★★★★★ | Very high | > 12 | > 0,95 |

citarea produsului de fotoprotecție în prevenirea procesului de bronzare. În cazul testelor in vitro a fost folosit raportul dintre radiațiile UVA/UVA1.

Benzofenona este un compus organic cu un spectru larg de protecție atât pentru radiațiile UVA cât și pentru radiațiile UVB. Spectrul de protecție în cazul radiațiilor UVA este cuprins între 320-350nm.

Preparatul este fotolabil iar oxidarea sa poate întrerupe sistemul de antioxidare. FDA a aprobat 3 tipuri de benzofenone: oxibenzona, sulisobenzona și dioxibenzona. Oxibenzona este cel mai utilizat compus deși are cea mai mare incidență a producerii dermatitelor de contact fotoalergice [6].

Avobenzona (butil-metoxi-dibenzoil-metan, Parsol 1789), un filtru puternic UVA, a fost primul agent organic aprobat FDA care asigură protecție împotriva radiațiilor UVA tip 1.

Cu toate acestea, este foarte fotolabil, astfel că după 1 oră de expunere la soare proprietățile sale de fotoprotecție scad până la 60% [8]. Avobenzona poate de asemenea să afecteze stabilitatea altor ingrediente active, prezente în cremele de fotoprotecție [9].

Ecamsula (acid tereftaliden-dicamfor-sulfonic; Mexoryl SX - L'Oreal, Paris, Franța), aprobată de FDA în 2006, este cel mai nou compus care oferă un spectru larg de protecție.

Acest compus organic cu protecție față de UVA s-a dovedit a fi eficient în prevenirea și chiar reducerea pigmentării induse de radiațiile UV, acumulării proteinei p53, alterării celulelor Langerhans și a prevenirii fotodermatozelor [10].

2 b. Substanțe organice cu efect de protecție față de UVB

Substanțele organice, în special filtrele UVB acționează prin absorbția radiațiilor UV și conversia acestora în energie termică. Acidul p-aminobenzoic (PABA) este compusul care oferă cea mai mare protecție față de UVB.

Datorită capacității sale de a se lega de keratinocite, favorizează pigmentarea pielii și permite în același timp rezistență UV la imersia în apă sau în caz de transpirație [6]. În momentul aplicării la nivelul pielii PABA poate penetra stratul cornos, crescând astfel riscul apariției dermatitei de contact.

Benzophenone is an organic compound with a wide protection spectrum both for UVA and UVB rays. In UVA rays this spectrum ranges from 320 to 350nm.

It is a photolabile preparation and its oxidation can interrupt the antioxidation process. FDA has approved three types of benzophenones: oxybenzone, sulisobenzene and dioxybenzone. Oxybenzone is the most commonly used of them, although its incidence in photoallergic contact dermatitis is the highest [6].

Avobenzene (butyl-methoxydibenzoyl-methane, Parsol 1789), a powerful UVA filter, was the first organic agent approved by FDA that ensures protection against type 1 UVA rays.

Nevertheless, it is highly photolabile, so that after one hour of sun exposure its photoprotection qualities diminish up to 60 per cent [8]. Avobenzene can also affect the stability of other active substances present in photoprotection enzymes [9].

Ecamsule (terephthalylidene dicamphor sulfonic acid; Mexoryl SX - L'Oreal, Paris, France) is the latest FDA approved compound (2006) offering a broad protection spectrum.

This UVA protection organic compound has proven efficacious in the prevention and even reduction of UV-induced pigmentation, of p53 protein accumulation, of the alteration of Langerhans cells and in the prevention of photodermatoses [10].

2 b. UVB-protection organic substances

Organic substances, and UVB filters in particular, act by absorption of UV rays and their conversion into thermal energy. The p-aminobenzoic acid (PABA) is the compound that offers the highest UVB protection.

Owing to its capacity to bind with keratinocytes, it favours skin pigmentation, while increasing UV resistance to water immersion and to perspiration [6]. When applied on the skin, PABA can penetrate the skin, thereby increasing the risk of contact dermatitis.

Due to the higher incidence of contact dermatitis caused by PABA, this compound has been replaced by PABA derivatives.

Datorită frecvenței mari a dermatitelor de contact cauzate de PABA a fost înlocuit cu derivați de PABA.

Padimate O este un derivat care nu penetrează stratul cornos, determină foarte rar pigmentarea pielii și oferă o siguranță superioară față de PABA. Acesta este folosit în general în combinații cu alte ingrediente, pentru a crește FPS (factorul de protecție solară) [5].

Cinamatele, incluzând octinoxatul și cinoxatul, sunt în prezent cele mai utilizate filtre UVB în Statele Unite, deoarece nu determină pigmentarea pielii și foarte rar pot induce iritații [6]. Fiind mai puțin potenți decât Padimate O, aceștia reduc rezistența la apă a cremei fotoprotectoare, motiv pentru care produsele care conțin cinamate necesită reaplicare.

Totodată, acești compuși organici prezintă riscul fotodegradării, ceea ce duce la scăderea eficienței lor [11].

Salicilații, cei mai slabi compuși organici anti-UVB, au un spectru de absorbție cuprins între 300 și 310 nm. Aceștia sunt importanți mai mult datorită fotostabilității pe care o conferă celorlalte substanțe active prezente în produsele de protecție solară. Din categoria salicilaților fac parte octisalatul, homosalatul și salicilatul de trolamină. Aceste ingrediente oferă o siguranță crescută a utilizării produselor de fotoprotecție, datorită efectelor adverse aproape absente cum ar fi reacțiile de fotosensibilitate. Din aceste motive sunt adăugate în concentrații relativ crescute pentru a ridica nivelul protecției față de radiațiile UVB.

Octisalatul și homosalatul sunt compuși cu o fotostabilitate foarte mare, fiind utilizați pentru a reduce fotodegradarea altor substanțe active. De asemenea sunt și hidrofobi, putând fi folosiți ca solvenți pentru alte ingrediente prezente în cremele de fotoprotecție [6]. Salicilatul de trolamină este solubil în apă și este folosit frecvent în produsele destinate îngrijirii părului.

Octocrilena este un filtru UVB slab. Deși contribuie la creșterea fotostabilității, includerea sa în produsele de fotoprotecție este dificilă și presupune costuri ridicate [6].

Ensulizolul este un filtru UVB solubil în apă, având o consistență mai ușoară și mai puțin grasă comparativ cu alte ingrediente, este folosit frecvent în cremele de hidratare zilnice [12].

Padimate O is a derivative that does not penetrate the skin, very seldom inducing skin pigmentation and thereby offering superior safety as compared to PABA. It is mainly used in combinations with other ingredients, in order to increase the SPF (sun protection factor) [5].

Cinnamates, which include octinoxate and cinoxate, are presently the most frequently used UVB filters in the USA, since they do not determine skin pigmentation and only very rarely induce irritations [6]. Less potent than Padimate O, they reduce the water resistance of photoprotective creams, reason why cinamate-containing products need application.

These organic compounds present the risk of photodegradation, which leads to a decrease in their efficacy [11].

Salicylates, the weakest anti-UVB organic compounds, have an absorption spectrum ranging from 300 to 310 nm. They are important only due to the photostability they confer to the other active substances present in sunscreen products. Salicylates include octisalate, homosalate and trolamine salicylate. These ingredients confer higher safety in the use of photoprotection products due to almost absent adverse effects such as reactions to photosensitivity. Therefore, they are added in relatively high concentrations, in order to increase the UVB-protection level.

Octisalate and homosalate are compounds with very high photostability. They are used to reduce the photodegradation of other active substances. They also are hydrophobe and are used as solvents for other ingredients present in photoprotection creams [6]. Trolamine salicylate is water soluble and is frequently used in hair care products.

Octocrylene is a weak UVB filter. Although it contributes to photostability increase, its inclusion in photoprotection products is difficult and implies high costs [6].

Ensulizole is a water soluble UVB filter with a lighter and less fatty consistency as compared to other ingredients. It is mainly used in hydrating day creams [12].

Compușii organici și cei anorganici pot acționa sinergic pentru a crește FPS [13].

Eficiența produselor de fotoprotecție

Tipul produsului de protecție solară (cremă, gel, spray, stick) determină de multe ori eficiența fotoprotecției. Pentru menținerea proprietăților de fotoprotecție și a fotostabilității filtrelor UV este recomandat ca produsul să asigure o minimalizare a interacțiunii dintre ingredientele active și cele inactive. Tipul produsului determină de asemenea durabilitatea fotoprotecției și rezistența la apă. O protecție solară ineficientă poate fi rezultatul unei aplicări insuficiente sau a unei reaplicări rare [14].

Utilizarea constantă a produselor de protecție solară s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea și reducerea riscului de dezvoltare a keratozelor actinice și a cancerelor non-melanotice [15].

Expunerea la soare accelerează procesul de fotoîmbătrânire prin apariția la nivel cutanat a radicalilor de oxigen, generați de radiațiile ultraviolete. UVA și UVB pătrund în derm, distrugând fibrele elastice și rețeaua de collagen [16]. Un studiu realizat recent a demonstrat că utilizarea zilnică a produselor de protecție solară poate preveni modificările apărute în cadrul procesului de fotoîmbătrânire, cum ar fi hiperplazia epidermică și afectarea rețelei de collagen [17].

Efectele adverse ale produselor de fotoprotecție

PABA și oxibenzona sunt compușii cel mai frecvent implicați în generarea efectelor adverse în timp ce avobenzona, sulisobenzona, octinoxatul și Padimate O induc rareori reacții adverse. Oxibenzona (benzofenona-3) este un ingredient activ care se regăsește în mai mult de jumătate din toate produsele de protecție solară. S-a dovedit a avea un efect foto-sensibilizant, carcinogen, cu creșterea producției de radicali liberi și potențial risc de a afecta ADN-ul celular [18]. Salicilații, compușii anorganici și ecamsula nu pot penetra stratul cornos astfel că fotosensibilitatea în cazul acestor compuși este extrem de rar întâlnită [19]. Microparticulele de dioxid de titanu pot trece prin membrana celulară și pot afecta funcția fibroblaștilor.

Organic and inorganic compounds can act synergically to increase SPF [13].

Photoprotection products efficacy

The type of sunscreen presentation (cream, gel, spray, stick) often determines the efficacy of the photoprotection. To maintain photoprotection properties and the photostability of UV filters it is recommended that the product ensures minimalising of the interaction between active and inactive ingredients. The type of product presentation also determines the duration of photoprotection and of water resistance. An ineffective sun protection may be the result of insufficient application or of rare re-applications [14].

Consistent use of sunscreen products has proven efficacious in the prevention and reduction of the risk of developing actinic keratoses and non-melanoma cancers [15].

Sun exposure accelerates the process of photoageing by the appearance of oxygen radicals at skin level, generated by ultraviolet rays. UVA and UVB penetrate the skin, destroying elastic fibres and the collagen network [16]. A recent study has demonstrated that the use of sunscreen products can prevent changes occurring within the photoageing process, such as epidermic hyperplasia and the involvement of the collagen network [17].

Adverse effects of sunscreen products

PABA and oxybenzone are the compounds the most frequently involved in producing adverse reactions, while avobenzone, sulisobenzone, octinoxate and Padimate O seldom induce adverse reactions. Oxybenzone (benzophenone-3) is an active substance used in more than half of all sunscreen products. It has a photosensitising and carcinogen effect and increases the yield of free radicals and the risk of affecting the cell DNA [18]. Salicylates, inorganic compounds and ecamsule cannot penetrate the skin, so that photosensitivity is very seldom encountered in such compounds [19]. Titanium dioxide microparticles can penetrate the cell membrane and affect the function of the

Polimerii de acoperire ai acestor compuși pot împiedica aderența lor la membrana celulară, menținând astfel activitatea celulară normală [20].

Microparticulele de oxid de zinc și dioxid de titanu pot produce apoptoza celulelor neurale, acest efect fiind mai mult dependent de doză decât de mărimea particulelor [21].

Riscurile legate de absorbția sistemică a substanțelor active

Eficiența produselor de fotoprotecție este susținută de calitatea substanțelor active care se regăsesc în aceste produse. Din păcate, o parte din ingredientele conținute în produsele de protecție solară străbat epidermul și ajung în circulația sangvină. În cazul copiilor pătrunderea ingredientelor în sânge poate afecta sănătatea. Deși riscul de absorbție al celor mai frecvent utilizate filtre organice este redus, acest risc poate apare atunci când produsul este aplicat rapid pe o suprafață mare de piele sau când ingredientul respectiv se găsește în concentrații mari în produs.

Absorbția sistemică a filtrelor organice nu presupune neapărat apariția efectelor adverse. Pentru aprecierea corectă a riscului sunt necesare teste de genotoxicitate, carcinogenicitate, toxicitate reproductivă și fototoxicitate [22].

Unele ingrediente prezente în produsele de fotoprotecție, ca benzofenona-3, 3-(4-metil-benziliden) camfor și octil-metoxicinamatul, au favorizat creșterea apariției efectelor adverse endocrine, datorită prezenței activității estrogenice. Într-un studiu efectuat pe voluntari sănătoși, a fost aplicat pe o suprafață mare de piele un produs conținând 10% benzofenona-3, octil-metoxicinamat și 3-(4-metil-benziliden). După o săptămână, toate substanțele au fost găsite în cantități variabile în urina și sângele persoanelor testate. Ca urmare, s-a concluzionat că 3-(4-metil-benziliden) nu ar trebui utilizat la copiii cu vârsta sub 12 ani până la apariția unor alte studii care să certifice siguranța acestor ingrediente [23].

În cazul etilhexil-metoxicinamatului, unul dintre cele mai utilizate filtre UVB în produsele de fotoprotecție, au fost observate reacții fotoalergice, reacții estrogenice și non-

fibroblasts. The covering polymers of these compounds can prevent their adherence to the cell membrane, therefore keeping cell activity within normal limits [20].

Zinc oxide and titanium dioxide micro-particles can induce neural cells apoptose, a process more dependent on the dosage than on the size of the particles [21].

Risks of active substances systemic absorption

The efficacy of photoprotection products is supported by the quality of the active substances that are found in these products. Unfortunately, some of the ingredients contained in sunscreens cross the epidermis and reach the blood stream. Penetration of these ingredients in the blood can cause diseases in children. Although the risk of absorption in the case of the most common organic filters is low, it may occur when the product is quickly applied on large skin areas or if the ingredient is present in high concentrations in the product.

The systemic absorption of organic filters does not necessarily trigger adverse reactions. In order to correctly assess the risks, one should run tests of genotoxicity, carcinogenicity, reproductive toxicity and phototoxicity [22].

Some of the ingredients present in photoprotection products, such as benzophenone-3, 3-(4-methyl-benzylidene) camphor and octyl-methoxycinnamate, have fostered endocrine adverse effects, due to their estrogenic activity. In a study performed on healthy volunteers, a product containing 10 per cent benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate and 3-(4-methyl-benzylidene) was applied on large skin areas. One week later, all substances were found in variable quantities in the urine and blood of the tested persons. Henceforth, it was concluded that 3-(4-methyl-benzylidene) should not be used in children less than 12 years old until more elaborate studies certify its safety [23].

In the case of ethylhexyl-methoxycinnamate, one of the most common UVB filters in photoprotection products, photoallergic, estrogenic and non-estrogenic reactions have been

estrogenice, precum și producerea de radicali liberi de oxigen [23].

Noutăți

Factorul de protecție solară

FDA a definit FPS ca fiind raportul dintre doza de radiație UV necesară pentru a produce o doză eritematoasă minimă (MED) în pielea protejată după aplicarea unei cantități de 2 mg/cm² de cremă fotoprotectoare și doza de radiație UV necesară pentru a produce MED în pielea neprotejată [24].

Produsele cu SPF 50 oferă o protecție doar ușor mai bună decât cele cu SPF 30. De asemenea, pot induce consumatorilor un fals sentiment de siguranță, determinându-i să stea mai mult la soare și astfel să crească riscul arsurilor solare și al cancerului de piele [12].

Metoda COLIPA

Ca urmare a eforturilor depuse din ultimii ani de a include substanțe protectoare împotriva radiațiilor UVA în cremele de fotoprotecție și de a dezvolta o metodă de măsurare a fotoprotecției prin intermediul acestor produse, un grup de cercetători au realizat o metodă de măsurare in vitro a radiațiilor UVA denumită COLIPA (European Cosmetics Trade Association) [25]. Metoda este folosită în prezent în Europa pentru testarea și etichetarea produselor de protecție solară.

Efectul utilizării produselor de fotoprotecție asupra nivelului de vitamina D

Radiațiile de tip UVB reprezintă factorul biologic cel mai activ implicat în carcinogeneza pielii dar sunt utile pentru transformarea provitaminei D (7-dihidrocolesterol) în previtamina D la nivelul pielii [26]. Din această cauză a apărut ipoteza conform căreia utilizarea produselor de protecție solară poate predispuce la apariția deficitului de vitamina D, în special în cazul persoanelor vârstnice.

Pentru studierea acestei ipoteze a fost realizat un studiu pe 2 loturi pe parcursul a 2 ani cu scopul determinării nivelului vitaminei și potențialul risc de apariție secundară a hiperparatiroidismului [27]. Vitamina D,

noted, alongside the yield of oxygen free radicals [23].

Advances in photoprotective products industry

The sun protection factor

FDA has defined SPF as the ratio between the UV radiation dose necessary to produce a Minimal Erythema Dose (MED) in the protected skin after applying 2 mg/cm² of sunscreen cream, and the dose of UV radiations necessary to produce MED on the unprotected skin [24].

Products with SPF equal to 50 offer protection only slightly more effective than those with SPF equal to 30. Likewise, they can induce in patients a false safety feeling, prompting them to sunbathe for a longer time, therefore increasing the risk of sunburns and skin cancer [12].

The COLIPA method

As a result of efforts made in recent years to include UVA-protection substances in sunscreen creams and to develop means to assess the photoprotection level of these ingredients, a group of researchers has conceived a method called COLIPA (European Cosmetics Trade Association) to measure in vitro sunscreen UVA protection [25]. This method is presently used in Europe to test and label sunscreen products.

The effect of sunscreen application on vitamin D level

UVB-rays represent the biological factor most actively involved in skin cancer, although they have proven to be useful in the transformation of provitamin D (7-dihydrocholesterol) into previtamin D at skin level [26]. This is why a hypothesis emerged according to which the use of sunscreen products can predispose to vitamin D deficiency, especially in elderly patients.

To study this hypothesis, a study was performed on two groups for a period of two years, aiming at determining the vitamin level and the risk potential in the appearance of hyperparathyroidism as side effect [27]. Vitamin D, parathormone and bone biological markers have been assessed every season. The level of 25-

parathormonul și markerii biologici osoși au fost evaluați în fiecare sezon. Nivelul 25-hidroxitamini D a crescut pe perioada verii, având o valoare semnificativ ridicată în grupul control în al doilea an. De asemenea, pe perioada iernii s-a observat o scădere a 25-hidroxitamini D în ambele grupuri, cu o scădere semnificativă în cazul utilizatorilor produselor de protecție solară. Nu au fost semnalate modificări semnificative ale parathormonului, fosfatazei alcaline totale, osteocalcitoninei, hidroxi-prolinei urinare și a calciului urinar. Astfel în urma rezultatelor obținute s-a demonstrat că produsele de fotoprotecție utilizate cu un FPS de 15 au determinat o scădere minoră a nivelului 25-hidroxitamini D, valoare care nu poate fi corelată cu inducerea secundară a hiperparatiroidismului.

Trimiterea pacienților la saloanele de bronzat artificial cu scopul de a preveni deficitul de vitamina D nu este susținută științific. Pentru cea mai mare parte a populației, expunerea incidentală la soare, combinată cu o dietă echilibrată în vitamina D, oferă suficiente rezerve de vitamina D pentru tot anul [28].

Persoanele care sunt predispușe deficitului de vitamina D sunt vârstnicii, obezii, cei care prezintă fotosensibilitate și cei care locuiesc în țările nordice.

Academia Americană de Dermatologie recomandă o doză zilnică de vitamina D de 1000UI, obținută din suplimente sau dietă. Pentru evitarea supradozării vitaminei D este indicat să nu se depășească o doză maximă pe zi de 2000 UI.

Noile reglementări FDA

Un produs este considerat rezistent la apă dacă FPS este menținut după imersia de 40 minute (2 imersii a câte 20 minute), iar un produs este considerat foarte rezistent la apă dacă menține FPS după imersia de 80 minute (4 imersii a câte 20 minute). De asemenea denumirile de „impermeabil la apă” și „impermeabil la transpirație” (engl. „waterproof” respectiv „sweatproof”) sunt înlocuite cu „rezistent la apă” (engl. „waterresistant”). Pe ambalajul produselor de protecție solară se va specifica noțiunea de „spectru larg” (engl. „broad spectrum”) dacă

hydroxyvitamin D has raised in summer, being significantly higher in the control group in the second year. Likewise, during winter time a decrease of 25 per cent of the level of 25-hydroxyvitamin D took place in both groups, with a significant decrease in users of sunscreen products. No significant changes were noted in parathormone, total alkaline phosphatase, osteocalcitonin, hydroxyproline and urinary calcium. Therefore, the results of the study demonstrated that products with SPF equal to 15 determine a minor decrease of the level of 25-hydroxyvitamin D and this value cannot be correlated with secondary inducement of hyperparathyroidism.

The method of sending patients to artificial sunbathing solariums in order to prevent vitamin D deficiency is not scientifically supported. For most part of the population, incident sun exposure, combined with a vitamin D-balanced diet, ensures enough vitamin D reserves for the rest of the year [28].

Persons most prone to vitamin D deficiency are the elderly, the obese, people with photosensitivity or originating from northern countries.

The American Academy of Dermatology recommends a daily dose of vitamin D of 1,000 UI, either as adjuvant or in the food diet. To avoid overdose, a maximum daily quantity of 2,000 UI is indicated.

The new FDA regulations

A product is considered water-resistant if the SPF is maintained after immersion for 40 minutes (2 immersions of 20 minutes), and it is highly water-resistant if the SPF is maintained after immersion for 80 minutes (4 immersions of 20 minutes). Phrases like „waterproof” and „sweatproof”, respectively, are replaced by „waterresistant”. On the package of sunscreen products the label containing the phrase „broad spectrum” shall be applied in case of both UVA- and UVB-protection products.

Only photo-protection creams with a minimum SPF equal to or higher than 15 were found to be effective in reducing the risk of skin cancer and skin ageing. Non-broad spectrum

protecția preparatului este atât pentru UVA cât și pentru UVB.

Numai cremele de fotoprotecție care au un FPS cu o valoare de minim 15 s-au dovedit a fi eficiente în reducerea riscului de cancer de piele și a fotoîmbătrânirii cutanate. Produsele care nu au un spectru larg sau cele care au un spectru larg, dar un FPS cuprins între 2 – 14 oferă doar o prevenție a arsurilor solare și nu s-au dovedit eficiente în reducerea riscului de cancer de piele sau a îmbătrânirii cutanate [29].

O analiză recentă între utilizarea produselor de protecție solară și expunerea la soare, a arătat o creștere a expunerii intenționate la soare între 13% și 39% [30].

Academia Americană de Dermatologie recomandă utilizarea cu regularitate a produselor de protecție solară pentru prevenirea cancerului de piele. Este importantă alegerea unui produs care să ofere un spectru larg de protecție, care să aibă un SPF 30 și să fie aplicat corect zilnic. Totodată este necesară educarea pacienților și promovarea unor metode de sănătate publică privind încurajarea utilizării produselor de fotoprotecție.

Provocările majore pentru viitor se referă la necesitatea unei alinieri internaționale a reglementărilor privind preparatele de fotoprotecție și informarea pacienților cu scopul utilizării optime a acestor produse.

products or broad spectrum products with SPF of 2 to 14 only offer sunburns prevention and did not prove efficacious in reducing skin cancer and skin ageing risks [29].

One recent study on the use of sunscreen and sunprotection products has shown an increase in deliberate sun exposure of 13 to 39 per cent [30].

The American Academy of Dermatology recommends consistent use of sunscreen products for the prevention of skin cancer. The choice and daily adequate application of a broad spectrum sunscreen product with an SPF of 30 is of great importance. It is also necessary to educate the patients and promote public health methods that encourage the use of photoprotection products.

Major future challenges refer to the necessity in our country to meet new international regulations regarding sunscreen products and to inform patients as to the adequate use of such products.

Bibliografie/Bibliography

1. Blasi P, Schoubben A, Giovagnoli S, Rossi C, Ricci M, The Real Value of Novel Particulate Carriers for Sunscreen Formulation, *Expert Rev Dermatol*, 2011, 6 (5): 509-517.
2. Jain SK, Jain NK. Multiparticulate carriers for sun-screening agents. *Int. J. Cosmet. Sci*, 2010, 32, 89-98.
3. Mitchnick MA, Fairhurst D, Pinnell SR. Microfine zinc oxide (Zcote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 85-90.
4. Pinnell SR, Fairhurst D, Gillies R, Mitchnick MA, Kollias N, Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide. *Dermatol Surg* 2000; 26: 309-14.
5. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:937-58, quiz 59-62.
6. Palm MD, O'Donoghue MN. Update on photoprotection, *Dermatol Ther* 2007; 20: 360-76
7. Moseley H, Cameron H, MacLeod T, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br J Dermatol* 2001; 145: 789-94.
8. Bouillon C. Recent advances in sun protection. *J Dermatol Sci* 2000;23 (Suppl. 1): S57-61
9. Sayre RM, Dowdy JC, Gerwig AJ, Shields WJ, Lloyd RV. Unexpected photolysis of the sunscreen octinoxate in the presence of the sunscreen avobenzene. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 452-6.
10. Fourtanier A, Moyal D, Seite S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 164-74.

11. Perugini P, Simeoni S, Scalia S, Genta I, Modena T, Conti B, et al. Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate. *Int J Pharm* 2002; 246: 37-45.
12. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 748-758.
13. Lademann J, Schanzer S, Jacobi U, Schaefer H, Pflucker F, Driller H, et al. Synergy effects between organic and inorganic UV filters in sunscreens. *J Biomed Opt* 2005; 10: 14008.
14. Wright MW, Wright ST, Wagner RF. Mechanisms of sunscreen failure. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 781-4.
15. Ullrich SE. Photoimmune suppression and photocarcinogenesis. *Front Biosci* 2002; 7: d684-703.
16. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 2007; 157: 874-87.
17. Seite S, Fourtanier AM. The benefit of daily photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: S160-6.
18. Darvay A, White IR, Rycroft RJ, Jones AB, Hawk JL, McFadden JP. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001; 145: 597-601.
19. Nohynek GJ, Dufour EK, Roberts MS. Nanotechnology, cosmetics and the skin: is there a health risk? *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 136-49.
20. Pan Z, Lee W, Slutsky L, Clark RA, Pernodet N, Rafailovich MH. Adverse effects of titanium dioxide nanoparticles on human dermal fibroblasts and how to protect cells. *Small* 2009; 5: 511-20.
21. Lai JC, Lai MB, Jandhyam S, Dukhande VV, Bhushan A, Daniels CK, et al. Exposure to titanium dioxide and other metallic oxide nanoparticles induces cytotoxicity on human neural cells and fibroblasts. *Int J Nanomedicine* 2008; 3: 533-45.
22. Nash JF. Systemic effects of topically applied sunscreen ingredients. In: *Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection*. Lim HW, Draelos ZD (Eds). *Informa Healthcare*, 2009, 139-154
23. Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, et al. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 57-61.
24. Lowe NJ, Patnaik R. Efficacy of sunscreens, *Textbook of cosmetic dermatology*, 2005; 3: 743-751
25. Matts PJ, Alard V, Brown MW, Ferrero L, Gers-Barlag H, Issachar N, Moyal D, Wolber R, The COLIPA in vitro UVA method: a standard and reproducible measure of sunscreen UVA protection, *Internat J of Cosm Sc*, 2010, 32:35-46
26. Reichrath J, Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency?, *Brit J of Dermatol*, 2009,161,(Suppl 3): 54-60
27. Farrerons J, Barnadas M, Rodriguez J, Renau A, Yoldi B, Lopez-Navidad A, Moragas J, Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers, *Br J of Dermatol*, 1998, 139: 422-427
28. Țiplica GS, Sălăvăstru C, Pîrvu A, Severin E, Vințe C. Considerații asupra expunerii la UV artificiale, *Dermato-venerologie*, 2008, 2: 133-136
29. Bowers J, A new day for sunscreen, Product labeling to highlight broad-spectrum protection, *Dermatol World, Am Acad of Dermatol Association*, 2012, 20:20-24
30. Autier P, Boniol M, Dore JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer* 2007; 121:1-5.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Clinica Dermatologie II, Spitalul Clinic Colentina, București
Șos. Ștefan cel Mare nr. 19-21 București

Correspondance address: Clinic of Dermatology II, Colentina Clinical Hospital, Bucharest
Ștefan cel Mare street no. 19-21