



Filtry UV w kosmetykach: Czy wszystkie są bezpieczne dla zdrowia?

UV filters in cosmetics: Are they all safe for health?

Magdalena Sikora¹, Martyna Szlachta¹, Natalia Pikor¹, Patryk Smolarski¹, Dorota Wrześniok²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Opalanie korzystnie wpływa na układ kostny, sercowo-naczyniowy oraz stymuluje układ odpornościowy. Z drugiej strony ekspozycja na promieniowanie słoneczne może mieć negatywny wpływ na organizm, powodując poparzenia, rogowacenie i zmniejszenie elastyczności skóry. Ponadto skutkiem opalania mogą być nowotwory skóry, którym zgodnie z obecnymi metodami profilaktyki można zapobiec przez unikanie źródeł promieniowania UV, a także stosowanie kosmetyków przeciwsłonecznych. Niestety nie wszystkie składniki używane do ich produkcji gwarantują nam bezpieczeństwo. W artykule przedstawiono potencjalny wpływ na zdrowie dwóch popularnych syntetycznych filtrów UV stosowanych w kosmetykach – 2-hydroksy-4-metoksybenzofenonu (*benzophenone-3*, benzofenon-3, BP-3, oksybenzon) oraz 4-metoksycynamonianu 2-etyloheksylu (*octyl methoxycinnamate*, oktylometoksycynamonian, OMC).

SŁOWA KLUCZOWE

filtry UV, kosmetyki przeciwsłoneczne, oksybenzon, BP-3, oktylometoksycynamonian, OMC

ABSTRACT

Tanning benefits not only the skeletal and cardiovascular system, but also stimulates the immune system. On the other hand, sunlight impairs the human body, leading to sunburn, keratinization and a decrease in skin firmness. Moreover, tanning can result in skin cancer, which can be prevented not only by avoiding sources of UV radiation, but also by using sun cosmetics. Unfortunately, not all the ingredients used in their production guarantee safety. The article presents

Received: 19.06.2017

Revised: 01.10.2017

Accepted: 24.11.2017

Published online: 10.12.2018

Adres do korespondencji: Dr hab. n. farm. Dorota Wrześniok, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, tel. + 48 32 364 16 14, e-mail: dwrzesniok@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



the potential influence of two popular UV filters used in cosmetic sunscreens – 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (oxybenzone, BP-3) and 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate (octyl methoxycinnamate, OMC), on health.

KEY WORDS

UV filters, sunscreen cosmetics, oxybenzone, BP-3, octyl methoxycinnamate, OMC

WSTĘP

Słońce wpływa pozytywnie na nastrój oraz wygląd skóry, nadając jej ładny kolor. W odpowiedzi na działanie promieni ultrafioletowych (UV) naskórkowe keratynocyty indukują transkrypcję genu proopiomelanokortyny (POMC), potranslacyjnie rozdzielanej m.in. do melanotropiny (MSH), która stymuluje melanocyty do produkcji brązowo-czarnego pigmentu – eumelaniny, nadającej skórze kolor. Jedną z wielu funkcji eumelaniny, szerzej omówionych m.in. w pracach zespołu Katedry i Zakładu Chemii i Analizy Leków WFzOML w Sosnowcu SUM w Katowicach [1,2,3,4,5], jest ochrona komórek przed szkodliwym działaniem promieniowania UV oraz eliminacja wolnych rodników, przede wszystkim reaktywnych form tlenu (RFT). Oba wspomniane czynniki powodują uszkodzenie struktury kwasów nukleinowych DNA i RNA oraz białek i lipidów, prowadząc do dysfunkcji tych cząsteczek i zaburzeń fizjologicznych funkcji komórki [1,2,3,4,5]. Drugim związkiem powstałym z rozdziału POMC jest endogenny opioid – β -endorfina, która odpowiada za dobre samopoczucie oraz działanie znoszące ból [6]. Opalanie wpływa korzystnie na układ kostny, gdyż promieniowanie UV jest głównym czynnikiem stymulującym biosyntezę witaminy D [7], odgrywającej istotną rolę w absorpcji wapnia. Witamina D jest także niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego oraz stymulacji układu odpornościowego [8].

Z drugiej strony opalanie może nieść za sobą bardzo niekorzystne skutki dla organizmu. Promienie UVB powodują rumień (oparzenie), a także ubytki kwasu hialuronowego w skórze, natomiast promienie UVA docierają do skóry właściwej i tam niszczą włókna kolagenu i elastyny, co skutkuje spadkiem elastyczności skóry i powstawaniem zmarszczek. Promieniowanie UV odpowiedzialne jest za generowanie wolnych rodników w komórkach skóry, co może prowadzić do uszkodzenia DNA, w następstwie czego skóra staje się szorstka i rogowacieje. Niemniej jednak najpoważniejszym skutkiem promieniowania UV są nowotwory skóry [9]. Stwierdzono, że narażenie na działanie ciepła i promieniowania podczerwonego może być rakotwórcze oraz że to właśnie połączenie promieniowania ultrafioletowego i podczerwonego wzmacnia proces nowotworzenia [10].

Obecne metody zapobiegania nowotworom skóry zalecają unikanie naturalnych i sztucznych źródeł pro-

mieniowania UV, a także stosowanie kosmetyków z filtrami przeciwsłonecznymi [11]. Wzrost zachorowań na nowotwory skóry w ciągu ostatnich kilku lat sugeruje jednak, że metody te okazały się niewystarczające [12]. Z raportu Environmental Working Group (EWG) – amerykańskiej organizacji specjalizującej się w badaniu środowiska pod względem obecności substancji toksycznych i ich wpływu na zdrowie człowieka – wynika, że około 80% produktów ochronnych przeciwsłonecznej wykazuje niedostateczną ochronę przed słońcem lub zawiera składniki, które mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia. Organizacja poddała przeglądowi prawie 1000 kosmetyków z filtrami przeciwsłonecznymi, z których w raporcie końcowym rekomenduje zaledwie 143. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż większość preparatów polecanych przez EWG to produkty wykorzystujące jako blokery promieniowania UV tytan lub cynk. Zauważono jednak, że są one mniej popularne, co może wynikać z faktu, że pozostawiają białe ślady na skórze. Jednocześnie raport EWG szczególnej wątpliwości poddaje bezpieczeństwo 2-hydroksy-4-metoksybenzofenonu (*benzo-phenone-3*, benzofenon-3, BP-3, oksybenzon), związku chemicznego, który jest jednym z syntetycznych filtrów przeciwsłonecznych [13]. Oksybenzon bardzo często stosowany jest w kremach, mleczkach, balsamach oraz żelach kosmetycznych do opalania [15,16]. W takim zastosowaniu substancja ta ma bezpośredni kontakt ze skórą, co ułatwia jej przeniknięcie do wnętrza organizmu, przez co może wpływać na gospodarkę hormonalną [14].

Wiadomo, że ekspozycja na promieniowanie UV i wysoką temperaturę wpływa na przemiany chemiczne oksybenzonu, jednak mechanizmy niepożądanych działań BP-3 i produktów jego degradacji na organizm człowieka są ciągle niewyjaśnione [17].

Wykazano ponadto, że inny filtr często stosowany w kosmetykach – 4-metoksybenzofenon 2-etyloheksylu (*octyl methoxycinnamate*, oktylometoksybenzofenon – OMC) – może powodować alergię skórne [18].

Działania niepożądane na skórę

Dane literaturowe wskazują, że chemiczne filtry UV są jedną z przyczyn podrażnienia i/lub zapalenia skóry [19] oraz fotoalergicznego egzemy. Reakcja alergiczna może przejawiać się pieczeniem, swędzeniem, obrzękiem, wysypką i pęcherzami [13].

Pierwsze badania, prowadzone w latach 1989–1990, sugerujące potencjalną szkodliwość BP-3, dowiodły,



że z grupy 54 badanych reakcją alergiczną na oksybenzon potwierdzono u 4 osób (7%) [20]. Angielscy naukowcy z Departamentu Dermatologii w Dundee przez 15 lat prowadzili badania dotyczące fotouczuleń. Grupę badawczą stanowiło 207 pacjentów ze skłonnością do alergii, natomiast narzędziem diagnostycznym były testy płatkowe typu *photopatch* służące do wykrywania alergii kontaktowej. Spośród badanych u 86 osób doszło do zmian fotoalergiczych w obrębie skóry, z czego 26 osób było uczulonych na BP-3 [21]. W kolejnym badaniu prowadzonym z udziałem 82 pacjentów z kontaktowym, fotoalergicznym zapaleniem skóry ponad 20% wykazało reakcję nadwrażliwości na BP-3 [13].

Pracownicy Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera w Łodzi opisali przypadek 24-letniej kobiety, u której po użyciu kremu o nazwie Beautiful morning® (Avon Cosmetics, Warszawa, Polska) w obrębie twarzy pojawiła się egzema. Poprawę stanu skóry zauważono dopiero po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów i leków antyhistaminowych. Szczegółowa analiza składu kosmetyku wykazała, że zawierał on BP-3, na który 24-latką była uczulona [22]. Veysey i Orton [23] opisali przypadek 79-letniej pacjentki z suchością, pękaniem i owrzodzeniem ust powodującymi obrzęk i ból, którego przyczyną była alergia na BP-3.

Holenderscy naukowcy z Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Groningen przedstawili przypadek 44-letniej pacjentki, która po zastosowaniu na całe ciało ochrony przeciwsłonecznej SUNSPRAY™ wodoodporny, SPF 15 (Hegron Cosmetics, Purmerend, Holandia) oraz po ekspozycji na słońce miała niskie ciśnienie krwi, a także zwiększoną częstość akcji serca, co wskazuje na wstrząs anafilaktyczny. Kobieta wymagała resuscytacji oraz podania epinefryny, deksametazonu i klemastyny. Po przeprowadzeniu testów płatkowych dla BP-3 wynik był pozytywny. Oksybenzon, który spowodował u pacjentki wstrząs anafilaktyczny, został wykryty w 49 kosmetykach spośród 162 kremów z filtrem znajdujących się na holenderskim rynku [18].

Przenikanie przez skórę

W celu zapewnienia skuteczności filtry UV powinny przylegać do powierzchni skóry jak ochronny film o wysokim powinowactwie do warstwy rogowej naskórka. Jednak aby uniknąć toksyczności, filtry UV nie powinny przenikać do głębszych warstw skóry, gdzie poprzez możliwość kumulacji mogłyby być dostępne, za pośrednictwem układu naczyniowego (chłonnego i/lub naczyń krwionośnych), dla wszystkich tkanek organizmu. Z uwagi na fakt, iż proces przenikania przez warstwę skóry wymaga zarówno odpowiedniej lipofilowości, jak i rozpuszczalności w wodzie przy optymalnym współczynniku podziału

oktanol/woda, uważa się, że BP-3 ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne, takie jak masa cząsteczkowa i hydrofobowość, może w znacznym stopniu przenikać przez skórę [24]. Potwierdziły to badania przeprowadzone na ochotnikach przez EWG, które wskazują na duże zróżnicowanie w poziomie BP-3 wchłanianego przez organizm. Wykazano, że nawet 9% stosowanej dawki może przenikać przez skórę [13].

W 2008 r. Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (U.S. Centers for Disease Control, CDC – agencja rządu federalnego Stanów Zjednoczonych specjalizująca się w profilaktyce, rozpoznawaniu i zwalczaniu chorób i nowo pojawiających się zagrożeń zdrowotnych) opublikowało wyniki badań przeprowadzonych na grupie 2500 Amerykanów w wieku powyżej 6 roku życia, które wykazały obecność BP-3 w moczu aż u 97% uczestników badania. Zaobserwowano również, że kobiety miały wyższe stężenie oksybenzonu w organizmie niż mężczyźni [13].

W badaniach przeprowadzonych na Słowackim Uniwersytecie Technicznym w Bratysławie z wykorzystaniem eksperymentalnego modelu zwierzęcego wykazano, że BP-3 jest wykrywalny w organizmie już po pierwszej godzinie po aplikacji oksybenzonu na skórę i ekspozycji na promieniowanie UV. Autorzy artykułu uważają, że byłoby wskazane obniżenie maksymalnego stężenia BP-3 w produktach kosmetycznych z 10% (Unia Europejska) do 6% (jak w USA) albo do 5% (jak w Japonii) [24].

Wykazano ponadto wzrost częstości występowania nowotworów skóry przy coraz częstszym stosowaniu filtrów przeciwsłonecznych. Badania dowiodły, że kosmetyki zawierające benzofenony mogą generować RFT na skutek penetrowania cząsteczek filtrów do cytoplazmy jądrzastych keratynocytów w warstwie rogowej naskórka [25]. Wysłunięto hipotezę, że BP-3 po wnikięciu do krwiobiegu może być transportowany przy udziale białek nośnikowych zawartych w osoczu krwi. Oksybenzon, oddziałując z albuminą surowicy ludzkiej (*human serum albumin* – HSA) za pomocą sił elektrostatycznych i oddziaływań hydrofobowych, może powodować uszkodzenia strukturalne HSA oraz wypierać inne związki, takie jak leki i witamina B₂, co z kolei może zakłócić funkcjonowanie zdrowego organizmu [26].

Z uwagi na fakt, iż oksybenzon może również ułatwić przenikanie przez skórę innym związkom chemicznym, np. lipofilowym herbicydom, ludzie mieszkający i pracujący na terenach rolniczych ze względu na bliski kontakt ze środkami ochrony roślin są szczególnie narażeni na przenikanie herbicydów przez skórę, zwłaszcza gdy jest ona chroniona kremami z filtrem [27].

Wpływ na układ endokryny

Oksybenzon oprócz niekorzystnego wpływu na skórę może zaburzać homeostazę hormonalną organizmu.



W Instytucie Farmakologii i Toksykologii na Uniwersytecie w Zurychu przeanalizowano 6 najpopularniejszych filtrów UV pod względem ich działania na gospodarkę estrogenową organizmu. Zaobserwowano 12-krotny wzrost proliferacji komórek raka piersi MCF-7 traktowanych filtrami UV (w tym m.in. BP-3 i OMC), co może wynikać z faktu, że oksybenzon i metoksynamonian etyloheksylu są częściowymi agonistami receptora estrogenowego. Dodatkowo związki te pełnią rolę antagonistów receptora białka pS2 [28], którego obecność u chorych na raka piersi jest związana z dobrym rokowaniem. Możliwe zatem, że BP-3 i OMC mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka sutka, a także utrudniać jego remisję [29].

Badania przeprowadzone z wykorzystaniem linii komórek MDA-KB2 (komórki ludzkiego raka piersi) dowiodły, że oksybenzon oprócz aktywności estrogenowej wykazuje także działanie antyandrogenowe [30]. Dowiedzono ponadto, że BP-3 poza agonistycznym działaniem na receptory estrogenowe oraz antagonistycznym wpływem na receptory androgenowe jest antagonistą receptorów progesteronowych w komórkach linii HEK-293. W przeciwieństwie do oksybenzonu, OMC wykazywał słabe właściwości agonistyczne wobec receptora estrogenowego oraz silny antagonizm w stosunku do receptora progesteronowego. Autorzy tych badań, ze względu na aktywność antyprogestagenną ksenobiotyków już przy ich niskich stężeniach, wskazują potrzebę dalszych analiz i doświadczeń w celu poznania potencjalnych skutków zaburzeń endokrynologicznych wywołanych przez te związki w warunkach *in vivo* [31,32]. Badania epidemiologiczne wskazały ponadto, że BP-3 może zmniejszać płodność [33].

Wykazano także obecność BP-3 w mleku matek, co może powodować szkodliwe skutki dla dziecka karmionego piersią [34,35]. Z uwagi na budowę chemiczną benzofenon może przechodzić przez barierę łożyskową i wpływać na masę urodzeniową noworodków [36], co jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia w wieku dorosłym m.in. choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Zaleca się zatem ostrożne stosowanie produktów kosmetycznych zawierających BP-3 u przyszłych matek [13].

Wpływ na narządy wewnętrzne

Badania Amerykańskiego Instytutu Zdrowia wykazały, że organami najbardziej narażonymi na toksyczne działanie benzofenonu są wątroba i nerki. W doświadczeniach na szczurach i myszach zaobserwowano wzrost masy wątroby, przerost hepatocytów, a także kliniczne

i biochemiczne zmiany indukcji mikrosomalnego izoenzymu cytochromu P450. Ponadto toksykologiczny profil oksybenzonu sugeruje, że substancja ta jest potencjalnym kancerogenem [37,38]. Dowiedzono także, że BP-3 może kumulować się w narządach wewnętrznych. Najwyższe stężenie oksybenzonu w postaci wolnej wykryto w wątrobie, natomiast w sercu i śledzionie potwierdzono obecność tego związku w postaci sprzężonej z białkami [39].

Eliminacja z organizmu

Jedną z głównych dróg eliminacji BP-3 jest wydalanie z moczem po sprzęgnięciu go z kwasem glukuronowym [40]. Oznaczenie ilości oksybenzonu w moczu stanowi podstawę do oceny stężenia w organizmie. W badaniach na grupie dorosłych Koreańczyków wykazano, że stężenia BP-3 w moczu znacznie wzrastają wraz ze zwiększającą się liczbą używanych produktów kosmetycznych [41].

PODSUMOWANIE

Słońce niewątpliwie ma pozytywny wpływ na organizm człowieka, jednakże nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV może prowadzić do poparzeń skóry, utraty jej elastyczności, a nawet nowotworów skóry. Wysoki poziom świadomości co do możliwości wystąpienia efektów niepożądanych na skutek promieniowania słonecznego przyczynił się do wzrostu popularności kosmetyków zawierających filtry przeciwsłoneczne.

Niestety bezpieczeństwo niektórych filtrów UV używanych do produkcji kremów ochrony przeciwsłonecznej pozostaje pod znakiem zapytania. Popularne filtry UV, takie jak BP-3 oraz OMC, mogą wykazywać wiele działań niepożądanych w kontakcie ze skórą, prowadząc do zmian alergicznych w postaci wysypki, pokrzywki czy świądu. Substancje te mogą przenikać przez skórę i zaburzać gospodarkę hormonalną, co z kolei może prowadzić do zaburzenia libido czy płodności. Obecne we krwi BP-3 oraz OMC mogą kumulować się w narządach wewnętrznych, takich jak wątroba, nerki, serce lub śledziona. Związki te ulegają eliminacji z moczem przez nerki, co stanowi podstawę do oceny ich stężenia w organizmie. Istnieje wiele doniesień na temat działań niepożądanych wywołanych przez BP-3 czy OMC, jednak mechanizmy ich negatywnego wpływu na organizm człowieka są ciągle niewyjaśnione, co stwarza potrzebę dalszych badań w tym kierunku.

**Author's contribution**

Study design – M. Sikora, N. Pikor

Data collection – M. Sikora, M. Szlachta, N. Pikor, P. Smolarski, D. Wrzeński

Data interpretation – M. Sikora, M. Szlachta, D. Wrzeński

Statistical analysis – M. Sikora, M. Szlachta, D. Wrzeński

Manuscript preparation – M. Sikora, D. Wrzeński

Literature research – M. Sikora, M. Szlachta, N. Pikor, P. Smolarski

PIŚMIENNICTWO:

1. Rok J., Otręba M., Buszman E., Wrzeński D. Melanina – z melanocyta do keratynocyta, czyli jak przebiega transport melaniny w skórze. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2012; 66(1): 60–66.
2. Trzcionka J., Buszman E. Oddziaływanie antybiotyków tetracyklinowych z melaniną w aspekcie ich fototoksycznego działania na skórę. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2003; 54–55: 55–63.
3. Trzcionka J., Góma A., Buszman E. Rola melaniny w fotouczalającym działaniu sulfonamidów na skórę. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2007; 61(6): 462–467.
4. Beberok A., Buszman E., Zdybel M., Pilawa B., Wrzeński D. EPR examination of free radical properties of DOPA-melanin complexes with ciprofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin and sparfloxacin. *Chem. Phys. Lett.* 2010; 497(1–3): 115–122.
5. Buszman E., Betlej B., Wrzeński D., Radwańska-Wala B. Effect of metal ions on melanin – local anaesthetic drug complexes. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2003; 1(2): 113–122, doi: 10.1155/S1565363303000098.
6. Fell G.L., Robinson K.C., Mao J., Woolf C.J., Fisher D.E. Skin β -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell* 2014; 157(7): 1527–1534, doi: 10.1016/j.cell.2014.04.032.
7. Juzeniene A., Baturaitė Z., Lagunova Z., Grigalavicius M., Porojnicu A.C., Bruland Ø.S., Moan J. Influence of multiple UV exposures on serum cobalamin and vitamin D levels in healthy females. *Scand. J. Public Health* 2015; 43(3): 324–330, doi:10.1177/1403494815572206.
8. Toniato E., Spinas E., Saggini A., Kritas S.K., Caraffa A., Antinolfi P., Saggini R., Pandolfi F., Conti P. Immunomodulatory effects of vitamin D on skin inflammation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2015; 29(3): 563–567.
9. Pacholczyk M., Czernicki J., Ferenc T. Wpływ słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UV) na powstawanie raków skóry. *Med. Pr.* 2016; 67(2): 255–266, doi: 10.13075/mp.5893.00342.
10. Petersen B., Philipsen P.A., Wulf H.C. Skin temperature during sunbathing – relevance for skin cancer. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2014; 13(8): 1123–1125, doi: 10.1039/c4pp00066h.
11. Woźniak-Holecka J., Holecki T., Rokicka U. Sztuczne źródła promieniowania słonecznego jako czynnik ryzyka nowotworów skóry. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2009; 63(6): 75–80.
12. World Health Organization. Skin cancers [on-line] dostępne <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html> [Dostęp: 19.02.2017].
13. EWG. CDC: Americans Carry Body Burden of Toxic Sunscreen Chemical [on-line] dostępne <http://www.ewg.org/analysis/toxicsunscreen> [Dostęp: 07.02.2017].
14. Bojarowicz H., Bartnikowska N. Kosmetyki ochrony przeciwsłonecznej. Część I. Filtry UV oraz ich właściwości. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2014; 95(3): 596–601.
15. Giokas D.L., Salvador A., Chisvert A. UV filters: From sunscreens to human body and the environment. *TrAC* 2007; 26(5): 360–374, doi: 10.1016/j.trac.2007.02.012.
16. Kawakami C.M., Gaspar L.R. Mangiferin and naringenin affect the photostability and phototoxicity of sunscreens containing avobenzone. *J. Photochem. Photobiol. B* 2015; 151: 239–247, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.08.014.
17. Karta charakterystyki substancji chemicznej: Benzofenon czysty, 99%. Zgodny z Rozporządzeniem (WE) nr 1907/2006 (REACH), Załącznik II oraz Rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 (CLP) – Polska. Data wydania/Data aktualizacji: 2013-09-24. Avantor Performance Materials Poland Spółka Akcyjna [on-line] dostępne http://www.poch.com.pl/1/wyryw/msds_clp.php?A=524161c134bdb7240001.
18. Spijker G.T., Schuttelaar M.L., Barkema L., Velders A., Coenraads P.J. Anaphylaxis caused by topical application of a sunscreen containing benzophenone-3. *Contact Dermatitis* 2008; 59(4): 248–249, doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01337.x.
19. Pawar A.P., Gholap A.P., Kuchekar A.B., Bothiraja C., Mali A.J. Formulation and evaluation of optimized oxybenzone microsphere gel for topical delivery. *J. Drug Deliv.* 2015; 2015: 261068, doi: 10.1155/2015/261068.
20. Lenique P., Machel L., Vaillant L., Bensaïd P., Muller C., Khallouf R., Lorette G. Contact and photocontact allergy to oxybenzone. *Contact Dermatitis* 1992; 26(3): 177–181.
21. Collins P., Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis to oxybenzone. *Br. J. Dermatol.* 1994; 131(1): 124–129.
22. Kiec-Swirczyńska M., Krecisz B., Swirczyńska-Machura D. Photoallergic and allergic reaction to 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (sunscreen) and allergy to cetyl alcohol in cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2005; 53(3): 169–182.
23. Veysey E.C., Orton D.I. Photoallergic contact cheilitis due to oxybenzone found in a lip cosmetic. *Contact Dermatitis* 2006; 55(1): 54.
24. Klimová Z., Hojerová J., Beránková M. Skin absorption and human exposure estimation of three widely discussed UV filters in sunscreens – In vitro study mimicking real-life consumer habits. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 83: 237–250, doi: 10.1016/j.fct.2015.06.025.
25. Hanson K.M., Gratton E., Bardeen C.J. Sunscreen enhancement of UV-induced reactive oxygen species in the skin. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 41(8): 1205–1212.
26. Zhang F., Zhang J., Tong C., Chen Y., Zhuang S., Liu W. Molecular interactions of benzophenone UV filters with human serum albumin revealed by spectroscopic techniques and molecular modeling. *J. Hazard Mater.* 2013; 263 (Pt 2): 618–626, doi:10.1016/j.jhazmat.2013.10.024.
27. Pont A.R., Charron A.R., Brand R.M. Active ingredients in sunscreens act as topical penetration enhancers for the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 195(3): 348–354.
28. Schlumpf M., Cotton B., Conscience M., Haller V., Steinmann B., Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109(3): 239–244.
29. Dębska S., Potemski P. Leczenie hormonalne chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER₂. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6(6): 301–310.
30. Ma R., Cotton B., Lichtensteiger W., Schlumpf M. UV filters with antagonistic action at androgen receptors in the MDA-kb2 cell transcriptional-activation assay. *Toxicol. Sci.* 2003; 74(1): 43–50.
31. Schreurs R.H., Sonneveld E., Jansen J.H., Seinen W., van der Burg B. Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. *Toxicol. Sci.* 2005; 83(2): 264–272.
32. Kunisue T., Chen Z., Buck Louis G.M., Sundaram R., Hediger M.L., Sun L., Kannan K. Urinary Concentrations of Benzophenone-type UV Filters in US Women and Their Association with Endometriosis. *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46(8): 4624–4632, doi:10.1021/es204415a.
33. Wan Y., Xue J., Kannan K. Occurrence of benzophenone-3 in indoor air from Albany, New York, USA, and its implications for inhalation exposure. *Sci. Total Environ.* 2015; 537: 304–308, doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.08.020.
34. Gonzalez H., Jacobson C.E., Wennberg A.M., Larkö O., Farbröt A. Solid-phase extraction and reverse-phase HPLC: application to study the urinary excretion pattern of benzophenone-3 and its metabolite 2,4-dihydroxybenzophenone in human urine. *Anal. Chem. Insights* 2008; 3: 1–7.
35. Schlumpf M., Kypkec K., Vökt C.C., Birchler M., Durrerb S., Faassb O., Ehnesb C., Fuetschb M., Gailleb C., Henselerb M., Hofkampe L. et al. Endocrine Active UV Filters: Developmental Toxicity and Exposure Through Breast Milk. *Chimia* 2008; 62: 345–351.



36. Krause M., Klit A., Blomberg Jensen M., Soeborg T., Frederiksen H., Schlumpf M., Lichtensteiger W., Skakkebaek N.E., Drzewiecki K.T. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int. J. Androl.* 2012; 35(3): 424–436, doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x.
37. Chhabra R.S. NTP technical report on the toxicity studies of benzophenone (CAS No. 119-61-9). Administered in feed to F344/N rats and B6C3F mice. *Toxic Rep. Ser.* 2000; (61): 1–53, A1–13.
38. Rhodes M.C., Bucher J.R., Peckham J.C., Kissling G.E., Hejtmancik M.R., Chhabra R.S. Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45(5): 843–851.
39. Okereke C.S., Kadry A.M., Abdel-Rahman M.S., Davis R.A., Friedman M.A. Metabolism of benzophenone-3 in rats. *Drug Metab. Dispos.* 1993; 21(5): 788–791.
40. Kim S., Choi K. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: a mini-review. *Environ. Int.* 2014; 70: 143–157, doi: 10.1016/j.envint.2014.05.015.
41. Ko A., Kang H.S., Park J.H., Kwon J.E., Moon G.I., Hwang M.S., Hwang I.G. The association between urinary benzophenone concentrations and personal care product use in Korean adults. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2016; 70(4): 640–646, doi:10.1007/s00244-015-0240-x.