



**Faculteit Farmaceutische, Biomedische  
en Diergeneeskundige Wetenschappen**

**Departement Farmaceutische Wetenschappen**

**Chemische en fysische zonnefilters:  
Welke is de beste keuze?**

Promotor : Prof. Dr. Apr. A. Ludwig

Eindverhandeling ingediend  
tot het behalen van het diploma van  
Master in de Farmaceutische Zorg  
door VAN BROEK Sarah

**Antwerpen 2012**

## Auteursrecht

*De auteur en de promotor(en) geven de toelating deze eindverhandeling voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van de resultaten uit deze eindverhandeling.*

## Dankwoord

Een thesis schrijven is een eigen werk en een groot deel van de tijd die je eraan spendeert, breng je door aan de computer. Het is geen zuivere literatuurstudie en omwille van het farmaceutisch zorgaspect worden er ook anderen bij betrokken. Voor alle hulp die ik kreeg bij de totstandkoming van deze thesis, wil ik graag de volgende personen bedanken.

Ik ben speciale dank verschuldigd aan mijn promotor Prof. Dr. Apr. A. Ludwig, voor de tijd die zij besteed heeft aan een zeer goede opvolging en begeleiding van mijn werk. Dank voor haar tips en adviezen. Mede door haar interesse ben ik gemotiveerd gebleven.

Dank aan dermatoloog Dr. Geerts, die tijd heeft gemaakt om in een gesprek te antwoorden op mijn vragen.

Dank aan de apothekers/assistenten van de 11 apotheken die ik bezocht heb als “mystery shopper”. De zorg rond zonnecrèmes representeert immers een belangrijk deel van mijn thesis. Ik apprecieerde de sportieve reactie op mijn onderneming heel erg. Dank voor hun extra aangeboden hulp.

Dank aan Prof. Dr. R. Kemel, Prof. Dr. Apr. H. De Loof, en Apr. Dr. D. Jans voor de formatieve contactmomenten. Hun kritische opmerkingen maakte dat ik een andere kijk kreeg op sommige zaken, wat me geholpen heeft bij de opbouw van dit werk.

Dank aan de stage-apotheek, die zorgde dat ik bijscholingen van drie firma's kon bijwonen, over hun zonneproducten.

Dank aan Prof. Dr. P. Van der Veken die de tijd heeft genomen om op een vraag te antwoorden in verband met een chemisch aspect.

Dank aan Mevr. B. Lejeune, van de bibliotheek, om de computervaardigheden te verduidelijken.

Tot slot wil ik mijn dank uitspreken aan mijn ouders, mijn vriend en mijn vriendinnen voor hun steun, begrip en interesse in de voortgang van mijn werk.

## Inhoudsopgave

1.	Inleiding .....	1
2.	Objectieven .....	2
3.	Methodologie .....	3
4.	Hoofdstuk 1: Huid en UV-straling .....	4
4.1	Opbouw van de menselijke huid <sup>1-3</sup> .....	4
4.1.1	Stratum corneum.....	4
4.1.2	Epidermis.....	4
4.1.3	Dermis .....	4
4.1.4	Hypodermis .....	4
4.2	De zon .....	4
4.2.1	Het solair spectrum en de stralingsintensiteit op de aarde .....	4
4.2.2	UV-straling en effecten op de huid .....	6
4.2.2.1	UVC-straling (<290nm) .....	6
4.2.2.2	UVB-straling (290 – 320nm).....	6
4.2.2.3	UVA-straling (320 – 400nm) .....	7
5.	Hoofdstuk 2: Chemische zonnefilters .....	9
5.1	Voorstelling van de chemische zonnefilters <sup>8, 9, 17, 18</sup> .....	9
5.2	Nadelen van chemische zonnefilters .....	10
5.3	Bepaling van doeltreffendheid tegen UVA en UVB .....	10
5.3.1	Sun Protection Factor (SPF).....	10
5.3.2	PF-UVA (Protection Factor against UVA) .....	11
5.3.2.1	Europese Commissie (EC) .....	11
5.4	Effectiviteit en veiligheid van enkele zonnefilters courant gebruikt in zonneproducten .....	12
5.4.1	Octyl methoxycinnamaat.....	12
5.4.2	Parsol 1798® (avobenzone) .....	14
5.4.3	Octocryleen.....	15
5.4.4	Benzofenonen .....	16
5.4.5	Tinosorb S® (Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine).....	16
5.4.6	Mexoryl SX® (teraphtalyideen dikamfer sulfonzuur of ecamsule) .....	17
5.4.7	Efficiëntie en stabiliteit van combinaties van UV-filters .....	18
5.5	Systemische effecten van chemische zonnefilters .....	20
5.6	Chemische zonnefilters en Allergie .....	20
6.	Hoofdstuk 3: Fysische zonnefilters .....	22
6.1	Inleiding.....	22
6.2	Nadelen van fysische zonnefilters .....	22
6.3	Nanotechnologie en fysische filters .....	23
6.3.1	Veiligheid van gebruik van nanopartikels voor de mens .....	23

6.3.1.1	Introductie .....	23
6.3.1.2	Penetratie .....	24
6.3.1.3	Toxiciteit: studies uitgevoerd <i>in vitro</i> op cellijnen. ....	24
6.3.1.4	Algemeen besluit .....	25
7.	Hoofdstuk 4: Zonnecrèmes .....	26
7.1	Inleiding.....	26
7.2	Analyse van producten van populaire apotheekmerken.....	26
7.2.1	Avène .....	26
7.2.2	La Roche-Posay .....	27
7.2.3	Louis Widmer .....	27
7.2.4	Eucerin .....	28
7.2.5	Vichy.....	29
7.2.6	RoC .....	29
7.2.7	Bodysol.....	29
7.2.8	Bioderma .....	29
7.2.9	Nivea .....	29
7.3	Hoe kies je een optimale bescherming voor je huid tegen de zon? .....	30
7.3.1	Introductie.....	30
7.3.2	De persoon.....	30
7.3.2.1	Bepaling van het fototype (“Fitzpatrick’s skin types”).....	30
7.3.2.2	Kinderen .....	31
7.3.2.3	Voorkeur van de consument .....	31
7.3.2.4	De huidconditie van de consument .....	31
7.3.3	Graad van blootstelling .....	32
7.3.4	Doeltreffendheid van de zonnecrème en etikettering .....	33
7.3.5	Gebruiksvoorschriften.....	34
7.4	Zorg bij zonbescherming en adviezen bij zonneproducten .....	35
7.4.1	Welk zonneproduct past bij mijn huid? .....	35
7.4.1.1	Adviseren zoals het hoort .....	35
7.4.1.2	Eigen ervaring.....	37
7.4.2	De mening van een dermatoloog .....	38
7.5	Zonnecrèmes en vitamine D .....	40
7.5.1	Vitamine D en gezondheid .....	40
7.5.2	Heeft het gebruik van zonnecrèmes invloed op de vitamine D3 spiegels? .....	40
8.	Besluit .....	42
9.	Samenvatting.....	43
10.	Toekomstperspectieven .....	45
11.	Literatuuropgave.....	46

## Lijst met gebruikte afkortingen

4-MBC = 4-Methylbenzilidene camphor = 4-methylbenzilideen kamfer

BEMT = Bis-ethylhexyloxyfenol (Tinosorb S®)

BMBM = Butylmethoxy dibenzoylmethaan = avobenzone = Parsol 1789®

BP-3/BP-4 = Benzofenon-3 / -4

COLIPA = European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association

CPD = Cyclobutaan pyrimidine dimerisatie

CW = Critical Wavelength = kritische golflengte

DTH = Delayed type hypersensitivity

EC = Europese Commissie

EHT = Ethylhexyl triazone

FDA = Food and Drug Administration

GSH = Glutathion

IPD = Immediate Pigment Darkening

LW = Louis Widmer

MBBT = Methyleen bis-benzotriazolyl tetramethylbutylfenol (Tinosorb M®)

NP = Nanopartikel

OMC = Octyl methoxycinnamaat

PABA derivaat: Para-aminobenzoëzuur derivaat

PBSA = Phenylbenzimidazole sulfonic acid

PF-UVA = Protection Factor against UVA

PMLE = Polymorfe lichterruptie

PMMA = Polymethyl methacrylate

PPD = Persistent Pigment Darkening

ROS = Reactive Oxygen Species = reactieve zuurstofradicalen

SC = Stratum Corneum

SPF = Sun Protection Factor

UV = Ultraviolet

## 1. INLEIDING

Eindeloos zonnebaden is erg gegeerd. Er wordt als maar meer en verder gereisd (ook naar het hooggebergte), zodat de blootstelling aan hevige zonnestraling toeneemt. Bescherming tegen de zon moet daarom evenredig toenemen. Ondertussen weet iedereen waarschijnlijk wel dat zonnestraling schadelijke effecten heeft voor de huid. Nochtans zijn velen zich nog onvoldoende bewust van het belang van preventie tegen schade veroorzaakt door de zon. De negatieve gevolgen van overmatige of onbeschermd blootstelling aan de zon zullen onvermijdelijk zichtbaar worden, zij het misschien pas op latere leeftijd. Een rimpelige droge huid, vol pigmentvlekken, met verhoogd risico op huidkanker zijn geen aangename vooruitzichten. Het besef dat dit het uiteindelijk resultaat is van ongebreideld zonnebaden, kan de instelling van mensen veranderen. “Verbranden” is een onaangename ervaring. Het is het enige direct zichtbaar schadelijk gevolg van een overmatige zonblootstelling van de huid. Maar ook personen die niet verbranden dienen zich te beschermen tegen de zon.

Mensen zullen wel een zonnecrème aanschaffen, maar hebben geen idee van de effectiviteit ervan vergeleken met andere producten. Anders gezegd: is elke zonnecrème evenwaardig of zijn er fundamentele verschillen in efficaciteit? Om dit uit te zoeken worden in deze thesis de actieve bestanddelen van zonnecrèmes, de chemische en de fysische zonnefilters, geëvalueerd en vergeleken.

Het gigantische aanbod aan zonnebrandproducten in zowel apotheken als supermarkten maakt de keuze niet gemakkelijk. Consumenten worden in hun keuze geleid door de factor vermeld op de verpakking (die velen zo laag mogelijk willen houden, omdat ze denken sneller te “bruinen”), de verpakking (uitzicht, grootte, handigheid) en een aangename geur. Dit zijn echter niet alle aspecten die in beschouwing moeten worden genomen. Er kan niet van consumenten verwacht worden dat ze kleine opschriften, zoals de ingrediëntenlijst, op alle flesjes bestuderen en die onderling vergelijken, laat staan dat ze de wetenschappelijke achtergrond zelf opzoeken. Naast het feit dat er misschien een product wordt gekozen dat totaal niet aangepast is aan hun huidtype, wordt het bovendien dikwijls verkeerd gebruikt. Omwille van deze redenen is het belangrijk dat ze hun zonneproduct in de apotheek kopen. De methodologie om een aangepaste en efficiënte zonbescherming te kiezen wordt in dit werk volledig beschreven, alsook de bijbehorende adviezen.



## 2. OBJECTIEVEN

In dit werk worden de actieve ingrediënten van zonneproducten, de zonnefilters, besproken. Het is de bedoeling de efficaciteit van de meest frequent gebruikte filters en combinaties daarvan te evalueren. Ook de veiligheid van de zonnefilters wordt onderzocht.

Oorspronkelijk was de hoofddoelstelling van de thesis het selecteren van het beste zonnebrandproduct op de markt. Dit is echter bijna onmogelijk, mede door de enorme variëteit aan in de handel gebrachte bereidingen. Daarbij moet ook worden beschouwd voor wie het moet dienen. Uiteindelijk worden een aantal producten voorgesteld die een goede keuze zijn, specifiek voor verschillende huidtypes. Welk zonnebrandproduct aangeschaft wordt, beslist de consument, maar de apotheker kan die beslissing wel sturen door gepaste adviezen te geven.

Er wordt ook nagegaan of er een fundamenteel verschil bestaat in effectiviteit tussen “apotheekproducten” en “supermarktproducten”. Een aantal commerciële producten worden besproken op basis van de gebruikte zonnefilters en het gamma van populaire apothekmerken wordt kort voorgesteld. Er bestaan specifieke methoden voor de evaluatie van zonnebrandproducten en specifieke richtlijnen voor de regelgeving in verband met zonnecrèmes. De wetgeving van de FDA en van de Europese Commissie zal worden aangehaald.

Dit werk wil een leidraad vormen voor het kiezen van een geschikt zonneproduct en het belang van bescherming tegen UV-stralen benadrukken. De taak van apothekers bestaat in het geven van goede raad over zonbescherming. Om de status van de farmaceutische zorg in een aantal apotheken in de Antwerpse regio te onderzoeken werd de techniek van “mysteryshopper” toegepast.

Een gesprek met een dermatoloog werd gevoerd om de relevantie van bepaalde adviezen nog te verbeteren.

Het laatste onderzochte gezondheidsaspect handelt over de invloed van het gebruik van zonnecrèmes en de vitamine D status. Welke adviezen moeten we geven aan senioren?

### 3. METHODOLOGIE

Het onderwerp “zonnefilters” is heel breed. Het is in de eerste plaats belangrijk het probleem van de juiste keuze van een zonneproduct te situeren. Alle gegevens in verband met de zon en de eigenschappen van UV-straling, de huid en de samenstelling van zonnecrèmes zijn nuttige informatie. Deze wetenschappelijke informatie moet een beeld geven van de mogelijkheden tot bespreking van het onderwerp. Verschillende perspectieven worden in beschouwing genomen.

Vooreerst werd wetenschappelijke literatuur over zonnefilters / zonnebrandproducten verzameld en geëvalueerd. De gerapporteerde studies werden kritisch doorgelicht. Daarom vormen de evaluatiemethoden van zonnebrandproducten een belangrijke voorkennis. Deze kennis werd vergaard door de wettelijke testmethoden en normen op te zoeken, alsook bij het lezen van de wetenschappelijke artikels.

Vervolgens werden alle zonnecrèmes aanwezig in de apotheek en een aantal “supermarktproducten” bestudeerd door de etiketten volledig te lezen, de websites van de firma’s te bezoeken en naar bijscholingen over zonneproducten van de firma’s gaan. Hierbij is een zeer kritisch blik op de informatie van de vertegenwoordigers nodig.

Aangezien het geven van advies door de apotheker zeer belangrijk is, heb ik dit (farmaceutische) zorgaspect nagegaan door een aantal apotheken in het Antwerpse te bezoeken als “mysteryshopper” voor een zonnecrème. Ik evalueerde de zorg die aan mijn vraag werd besteed. Het verslag van een gesprek met een dermatoloog werd in deze studie geïncorporeerd. Hiermee kan de inhoud van bepaalde adviezen (nog) verbeterd worden.

## **4. HOOFDSTUK 1: HUID EN UV-STRALING**

### **4.1 OPBOUW VAN DE MENSELIJKE HUID<sup>1-3</sup>**

De huid is het grootste orgaan van ons lichaam. De structuur is belangrijk voor de effecten van UV-straling. Van buiten naar binnen worden onderstaande lagen aangetroffen.

#### **4.1.1 Stratum corneum**

De stratum corneum (SC) bestaat uit afgeschilferde, dode epidermiscellen zonder kern, verhoornde celfragmenten en secreties (zweet en sebum). Deze laag biedt weerstand aan externe invloeden, waaronder ook UV-stralen. In deze laag moeten zonnecrèmes, aangebracht op de huid, zich bevinden om effectief te zijn.

#### **4.1.2 Epidermis**

De epidermis schilfert continu af aan het oppervlak en wordt voortdurend vernieuwd aan de basale laag, via opwaartse migratie en mitotische activiteit van de keratinocyten. In deze stratum basale bevinden zich eveneens melanocyten. Deze cellen produceren melanine, het bruine pigment mede verantwoordelijk voor de kleur van de huid. Melaninekorrels worden via de uitlopers van melanocyten getransporteerd naar keratinocyten. Daar hopen ze zich voornamelijk aan de zonzijde op. Epidermiscellen zijn in staat onder invloed van UV-stralen vitamine D te synthetiseren.

#### **4.1.3 Dermis**

De dermis bevat bloedvaten en zenuwcellen. De fibroblasten synthetiseren collageen en elastine, nodig voor respectievelijk stevigheid en soepelheid van de huid. De Langerhanscellen zijn cellen met lange dendrieten die signalen doorgeven aan het immuunsysteem. Zij kunnen signalen sturen naar T-lymfocyten, die de door UV-straling beschadigde cellen verwijderen.

#### **4.1.4 Hypodermis**

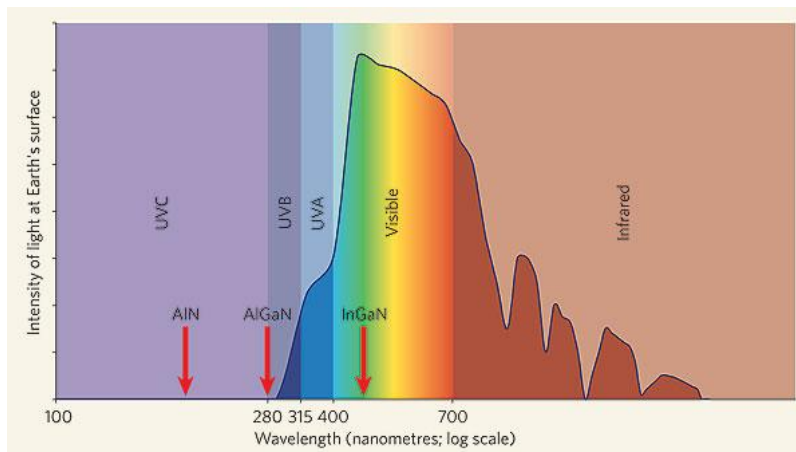
In de hypodermis lopen bloedvaten en zenuwen door wijdmazig bindweefsel, waarin spieren en vetcellen (adipocyten) liggen. In deze laag ontspringen huidaanhangsels, zoals haren.

### **4.2 DE ZON**

#### **4.2.1 Het solair spectrum en de stralingsintensiteit op de aarde**

Zonlicht omvat het gehele elektromagnetische spectrum dat bestaat uit een brede band (250 – 2500nm) van verschillende soorten straling telkens met een verschillende golflengte.

Zonlicht dat de aarde bereikt bestaat uit UV, zichtbaar en infrarood licht (zie Figuur 4.1). Andere golflengten worden gereflecteerd, geabsorbeerd of verstrooid in de atmosfeer<sup>4</sup>. Van de UV-straling die de atmosfeer penetreert, is maar 5% UVB, de overige 95% is UVA. Ozon ( $O_3$ ) (hoogste concentratie in de stratosfeer) absorbeert nagenoeg alle UVC, grote hoeveelheden UVB, maar slechts een kleine fractie UVA<sup>5</sup>. De hoeveelheid ozon waardoor zonlicht moet passeren bepaalt dus de hoeveelheid UV-stralen die doordringen tot de aarde.



Figuur 4.1: Zonnespectrum van licht. Donkerblauwe lijn duidt op het deel dat de aarde bereikt. Uit: <sup>6</sup>

Hierbij zijn meerdere factoren van belang, onder andere de plaats op aarde. Dicht bij de evenaar bijvoorbeeld legt het zonlicht een kortere afstand af door de atmosfeer en kan er dus minder UV-straling geabsorbeerd worden. In het hooggebergte treedt er eveneens een krachtigere UV-straling op, omdat de atmosfeer daar dunner is. Er treedt een intensiteitsstijging op voor UV-straling van 4% per 300m. In Australië wordt periodiek een dunne ozonlaag waargenomen als gevolg van het “gat in de ozonlaag” boven Antarctica.

Een tweede factor is het tijdstip. Enerzijds zijn er de seizoenen, waarbij in de winter de zon ten opzichte van het noordelijke halfrond lager staat, zodat UV-straling een grotere afstand door de atmosfeer aflegt. Anderzijds is er het uur van de dag. Een Zweedse studie toonde aan dat tijdens de West-Europese zomers 50% van de dagelijkse UV-straling ons bereikt tussen 12u en 15u<sup>7</sup>.

Een derde factor is reflectie op oppervlakken. Sneeuw reflecteert bijna alle golflengtes (80-90%). Zand, en zeewater (tot 15% reflectie) zijn ook belangrijk, maar andere oppervlakken vormen niet zo'n probleem omtrent reflectie<sup>8</sup>. Met deze informatie moet rekening gehouden worden alvorens te beslissen hoe zich te beschermen tegen de zon.

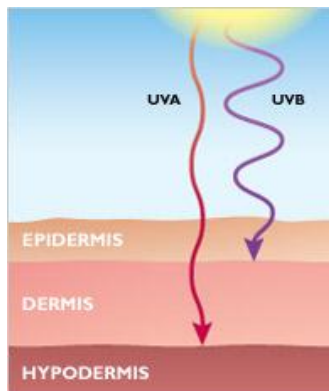
## 4.2.2 UV-straling en effecten op de huid

### 4.2.2.1 UVC-straling (<290nm)

UVC-straling bezit vanwege zijn hoge energie een sterk erythematische en carcinogene activiteit, maar door zijn korte golflengte dringt deze straling niet doorheen de atmosfeer<sup>9</sup>. De “C” van UVC staat voor *cremation*. UVC-straling is dus dodelijk.<sup>10</sup>

### 4.2.2.2 UVB-straling (290 – 320nm)

UVB-stralen bezitten nog veel energie en zijn bijgevolg heel gevaarlijk. Ze berokkenen directe schade aan de huidstructuren. Ze dringen enkel tot in de oppervlakkige huidlagen, stratum corneum en epidermis (zie Figuur 4.2), omwille van hun relatief korte golflengte.



Figuur 4.2: Penetratie van UV-stralen in de huid. Uit: <sup>11</sup>

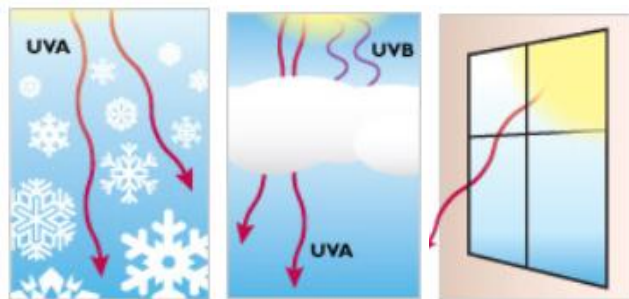
UVB is verantwoordelijk voor **erytheem** (zonnebrand) en voor een indirecte (laattijdige) **bruining** (na 48u). De “B” van UVB staat voor *burning* (en “bruinen”). Dit geschiedt door activatie van de melaninesynthese en een verhoogde afgifte van melaninekorrels aan de keratinocyten<sup>2</sup>. Deze pigmentatie is een natuurlijk beschermingsmechanisme van de huid. De huid heeft een SPF van 1,5 – 2, mogelijk tot een waarde van 4<sup>12</sup>.

Bij zonnebrand doen er zich, in een onmiddellijke fase, veranderingen voor ter hoogte van de bloedvaatjes in de huid, welke de oorzaak is van de rode kleur. In een uitgestelde fase gaan de keratinocyten van de epidermis over tot apoptose<sup>10</sup>. Bij ernstige zonnebrand raakt de huid beschadigd. UVB-stralen beschadigen rechtstreeks de cellen van Langerhans en ze veroorzaken vrijstelling van cytokines die een rol spelen in de immunosuppressie. Het **immuunsysteem** wordt dus **onderdrukt**<sup>3, 10</sup>. UVB-straling berokkent directe schade aan het DNA van epidermale cellen. Het bekendste fenomeen is dimerisatie van pyrimidinebasen<sup>8</sup>.  
10, 13

UVB-stralen verzorgen ook de natuurlijke huidbescherming. Naast melaninesynthese zorgen ze voor een huidverdikking van voornamelijk de stratum corneum en de epidermis. Die treedt 4 tot 7 dagen na zonblootstelling op en wordt vooral bekomen door korte en progressief verlengde blootstellingstijden. Na ongeveer 12 dagen is er een “optimale” bescherming<sup>2, 8</sup>.

#### 4.2.2.3 UVA-straling (320 – 400nm)

UVA-stralen worden niet gefilterd door de hoornlaag. Ze penetreren omwille van hun langere golflengte veel dieper in de huid (zie Figuur 4.2), waarbij ze nog voldoende energie hebben om schade te berokkenen. UVA-stralen zijn verraderlijk en gevaarlijk. Daarbij komt dat ze ook doorheen andere materialen dringen, zoals glas en wolken (zie Figuur 4.3).



Figuur 4.3: UVA-stralen bezitten een groot penetratievermogen. Ze persisteren het hele jaar door, ook in de winter (links), ze dringen doorheen wolken (midden) en doorheen glas (rechts). Uit: <sup>11</sup>

UVA is de hoofdverantwoordelijke voor vroegtijdige **huidveroudering** of heliodermie. De “A” van UVA staat voor *aging*. Dit treedt op voornamelijk bij chronische blootstelling aan de zon. Na langdurige of overdreven zonblootstelling ontstaan beschadigingen aan het dermaal bindweefsel. Collageenvezels degenereren en fragmenteren wat zich uit in een droge en rimpelige huid en de huidelasticiteit vermindert<sup>3, 14</sup>.

UVA-straling is verantwoordelijk voor de direct (onmiddellijke) **pigmentatie** (principe van de zonnebank). Dit is mogelijk door oxidatie van de aanwezige melanineprecursoren.

UVA-stralen veroorzaken oxidatieve stress en vormen vrije radicalen. Deze berokkenen **indirecte schade aan DNA**, bijvoorbeeld door geoxideerde basenparen te creëren. UVA-straling genereert tien keer meer oxidatieve stress dan UVB-straling en is veel krachtiger in het induceren van lipidenperoxidatie, hetgeen leidt tot membraanschade<sup>5, 15</sup>. Bij chronische en herhaalde zonblootstelling kunnen cellen waarvan het DNA beschadigd is, zich ophopen door te vermenigvuldigen zonder verwijderd te worden. Dit kan op lange termijn eveneens een bijdrage leveren aan het ontstaan van huidkanker<sup>9</sup>. UV-straling van verscheidene

golflengtes zijn verantwoordelijk voor de **fotocarcinogenese**<sup>10, 16</sup>. Huidtumoren zijn de meest voorkomende vorm van kanker. Het basaalcelcarcinoom en het melanoom, dat ontstaat uit melanocyten, kunnen invasief zijn en uitzaaien. Melanoom kan dodelijk zijn<sup>3</sup>!

**Foto-immunosuppressie** door UVA-straling uit zich bijvoorbeeld in het optreden van koortsblaasjes. UVA-straling beschadigt de dendrieten en de cellen van Langerhans. Op lange termijn kan dit aanleiding geven tot het ontstaan van tumoren, althans bij dieren<sup>10, 16</sup>.

**Fotodermatosen** kunnen optreden, waaronder fotoallergie en fototoxiciteit<sup>10</sup>. Die kunnen zich ook voordoen door het gebruik van medicatie, zowel oraal als topicaal. Bij foto-allergie (zonneallergie) is een minimale dosis UV-straling voldoende om reacties als ernstige zonnebrand uit te lokken<sup>13</sup>. Tabel 4.1 vat de effecten van UVA- en UVB-stralen samen.

Tabel 4.1: Effecten van UVB en UVA op de huid. Naar: <sup>8</sup>

<b>Straling</b>	<b>Acute effecten</b>	<b>Chronische effecten</b>
<b>UVB</b>	Erytheem (piek 8 – 24u na blootstelling) Pigmentatie Verdikking van de epidermis en dermis Vitamine D synthese	Huidveroudering Fotocarcinogenese Immunosuppressie
<b>UVA</b>	Onmiddellijke pigmentatie (die verdwijnt binnen de 2u)	Huidveroudering Fotocarcinogenese Immunosuppressie

## 5. HOOFDSTUK 2: CHEMISCHE ZONNEFILTERS

### 5.1 VOORSTELLING VAN DE CHEMISCHE ZONNEFILTERS <sup>8,9,17,18</sup>

Chemische filters zijn organische stoffen, die UV-stralen absorberen en omzetten in een onschadelijke energievorm zoals warmte. Dit danken ze aan hun chemische structuur. Bij UV-absorptie wordt een elektron uit de molecule geëxciteerd. Dit is mogelijk als de frequentie van de fotonen uit de straling overeenkomt met de oscillatie-energie van het elektron. Dit elektron verandert van orbitaal, wat wil zeggen dat het oscilleert op een grotere afstand van de kern. Deze toestand is energierijk en bijgevolg onstabiel. De molecule kan de overtollige energie terug afgeven door opnieuw een foton uit te sturen (emissie) of door de energie om te zetten in warmte. Aldus keert de molecule naar zijn grondtoestand terug.

Organische filters kunnen worden geclassificeerd in voornamelijk UVA- (benzofenonen, anthranilaten en dibenzoylmethanen) en voornamelijk UVB-absorberende filters (PABA derivaten, salicylaten, cinnamaten en kamferderivaten) en de nieuwe gewijzigde moleculen met breedspectrumabsorptie. Tabel 5.1 geeft een overzicht van frequent gebruikte chemische UV-filters. De chemische structuren zijn in bijlage 1 te vinden.

Tabel 5.1: Overzicht van de chemische zonnefilters. Naar: <sup>8</sup>

Handelsnaam	INCI: Naam op ingrediëntenlijst	UVA	UVB	Chemisch/fysisch
Mexoryl SX®	Teraphthalylidene dicamphor sulfonic acid = Ecamsule	✓		Chemisch: kamferderivaat
Uvinul A plus®	Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	✓		Chemisch: benzofenon
Parsol 1789® / Neo Heliopan 357® / Eusolex® / Escalol®	Butyl methoxydibenzoyl methane (BMBM) = Avobenzone	✓		Chemisch: dibenzoylmethaan
Mexoryl XL®	Drometrizole trisiloxane	✓	✓	Chemisch: nieuwe molecule
Tinosorb M®	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (MBBT) = Bisotrizole	✓	✓	Chemisch: nieuwe molecule
Tinosorb S®	Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (BEMT)	✓	✓	Chemisch: nieuwe molecule
Eusolex 4360	Benzophenone-3 (Oxybenzone)	Deels	✓	Chemisch: benzofenon
Escalol 567	Benzophenone-4	Deels	✓	Chemisch: benzofenon
Benzophenone -4 Sulibenzone				



Neo heliopan AV® Parsol MCX® Uvinul MC 80® Escalol 557® Ooctinoxate Neo heliopan MBC®	Ethylhexyl methoxycinnamate of Octyl methoxycinnamate (EHMC of OMC)	Deels	✓	Chemisch: cinnamaat
	4-Methylbenzylidene camphor (4-MBC)	Deels	✓	Chemisch: kamferderivaat
Octocryleen Parsol EHS® Neo Heliopan OS® UVA-sorb HEB®	Octocrylene (OCR) Ethylhexyl salicylate (EHS)	Deels	✓ ✓	Chemisch: cinnamaat Chemisch: salicylaat
	Diethylhexyl butamido triazone		✓	Chemisch: PABA derivaat
Parsol SLX® Parsol HS® Neo Heliopan Hydro®	Polysilicone-15 Phenylbenzimidazole sulfonic acid (PBSA) = Ensulizole		✓ ✓	Chemisch: cinnamaat Chemisch: nieuwe molecule
Neo heliopan® Eusolex HMS® Uvinyl T150®	Homosalate Ethylhexyl triazone (EHT)		✓ ✓	Chemisch: salicylaat Chemisch: PABA derivaat

## 5.2 NADELEN VAN CHEMISCHE ZONNEFILTERS

Het grote nadeel van de chemische zonnefilters is hun instabiliteit onder invloed van licht. Er bestaan destructieve routes waarlangs ze hun energie afgeven. In geëxciteerde toestand kan de molecule verbindingen aangaan met andere moleculen. Zodoende gaat de chromofoor verloren en treedt er verlies van activiteit op.

Een tweede nadeel verbonden aan de instabiliteit van sommige filters, is dat zichzelf, en de reactieve intermediären direct in contact met de huid komen. Daar kunnen ze als foto-oxidans functioneren of fotoallergische contact dermatitis uitlokken<sup>19-21</sup>. Dit wordt nog in de hand gewerkt door het feit dat men ze meermaals per dag moet aanbrengen om effectief te zijn<sup>10</sup>. Vandaar ook dat deze filters liever niet gebruikt worden bij baby's en zeer jonge kinderen.

## 5.3 BEPALING VAN DOELTREFFENDHEID TEGEN UVA EN UVB

### 5.3.1 Sun Protection Factor (SPF)

De SPF is een getal dat de graad van bescherming tegen zonnebrand aangeeft. Het heeft geen waarde in beoordeling van de zonnecrème op gebied van bescherming tegen UVA-straling. Een product met een hoge SPF mag dan ook geen aanleiding geven tot een verlengd verblijf in de zon, omdat erytheem niet optreedt<sup>22</sup>.

Voor bepaling van de SPF bestaan wettelijke testmethoden (beschreven door COLIPA: European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association), zowel *in vitro* als *in vivo*. *In vivo*

wordt zonnebrand geïnduceerd bij gezonde vrijwilligers. De SPF is de verhouding van de minimale erythem dosis met een bepaald zon beschermend product (MEDp) ten opzichte van de MED zonder bescherming (MEDu)<sup>23</sup> (zie bijlage 2).

*In vitro* gebruikt men spectrofotometrie. Het verschil in transmissie met en zonder zon beschermend product wordt bepaald doorheen een substraat dat de huid nabootst (bijv. ruwe PMMA platen)<sup>10, 24, 25</sup>. De gebruikte testdosis is steeds 2mg/cm<sup>2</sup>.

Tabel 5.2 geeft het systeem van de EC voor het etiketteren van SPF waarden en beoordeling van de UVB-bescherming. Een SPF hoger dan 50 mag niet meer met een getal worden aangegeven. De FDA (systeem gelijkaardig aan EC: zie bijlage 2) stelt dat er momenteel geen data bestaan die de juistheid en de reproduceerbaarheid van zulke hoge SPF-waarden kunnen aantonen. Vanaf een minimale SPF van 60, worden producten met 50+ gelabeld<sup>18</sup>.

Tabel 5.2: Europese Commissie systeem voor etikettering en beoordeling van de SPF. Naar: <sup>26</sup>

Bescherming	Gelabelde SPF
Laag	6 en 10
Gemiddeld	15 en 20 en 25
Hoog	30 en 50
Zeer hoog	50+

### 5.3.2 PF-UVA (Protection Factor against UVA)

Voor evaluatie van de bescherming tegen UVA bestaat op Europees vlak geen gestandaardiseerde methode. Er zijn wel vastgestelde eisen, die verschillen in Europa (EC), de Verenigde Staten (FDA) en het Verenigd Koninkrijk (zie bijlage 2).

#### 5.3.2.1 Europese Commissie (EC)

“Aanbeveling van de Commissie (22 september 2006) inzake de doeltreffendheid van zonnebrandmiddelen en de vermeldingen dienaangaande” (document 2006/247/EC) stelt dat voor een goede UVA bescherming de PF-UVA minstens 1/3 van de SPF moet bedragen, en dat de kritische golflengte (CW of  $\lambda_c$ ) langer moet zijn dan 370nm. De kritische golflengte geeft de golflengte weer beneden dewelke 90% absorptie plaatsvindt.

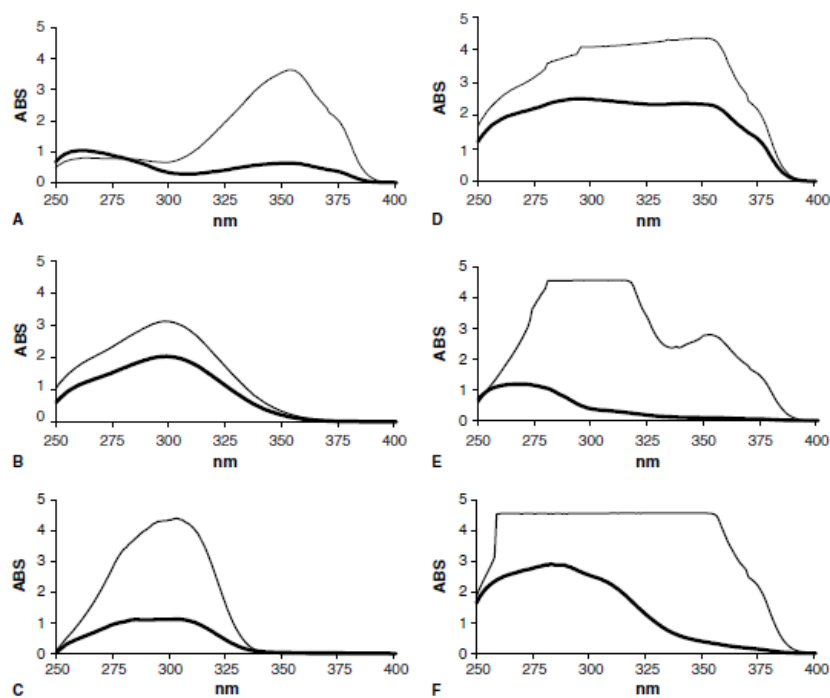
Bepaling van de PF-UVA kan zowel *in vivo* als *in vitro*. De meest gekende *in vivo* methode is die van de Persistent Pigment Darkening (PPD). De gestabiliseerde pigmentatie door UVA (zie 4.2.2.3) verschijnt 2u na blootstelling en blijft 2u tot 24u nadien zichtbaar. De PF-UVA is de verhouding van minimum UVA doses voor pigmentatie met en zonder zonnebrandproduct<sup>10, 24, 27</sup>. COLIPA beschrijft een *in vitro* methode, die overeen komt met

de aanbevelingen van de EC. Ook hier worden transmissiemetingen uitgevoerd doorheen een dunne film zonneproduct (zie bijlage 2)<sup>25, 28</sup>.

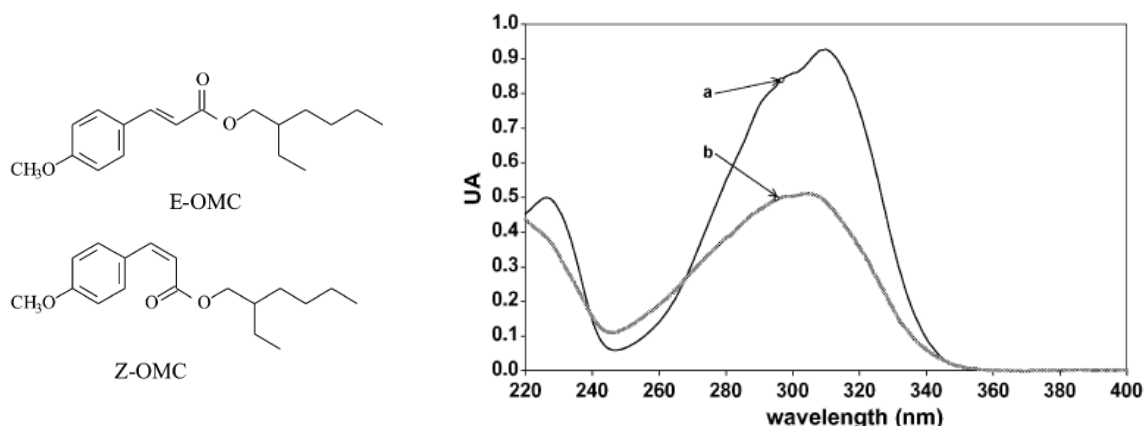
## 5.4 EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN ENKELE ZONNEFILTERS COURANT GEBRUIKT IN ZONNEPRODUCTEN

### 5.4.1 Octyl methoxycinnamaat

OMC is een UVB-filter, met uitzondering van 300 – 330nm<sup>5</sup>. De maximaal toegelaten concentratie OMC in een zonneproduct is 10% in Europa en 7,5% in de VS<sup>18</sup>. OMC vertoont na bestraling met UVA een sterke absorptiedaling, maar zonder spectrumwijziging (zie Figuur 5.1). OMC is een vrij labiele filter<sup>5, 22</sup>. OMC ondergaat cis/trans foto-isomerisatie (zie Figuur 5.2 links), een efficiënte manier om de overtollige geabsorbeerde energie om te zetten. De E-vorm wordt bij UV-straling van 220 – 400nm snel in de Z-vorm omgezet, die een lagere absorptiecapaciteit heeft (zie Figuur 5.2 rechts)<sup>29</sup>.



Figuur 5.1: Absorptiespectra van de componenten Parsol1789® (A), Octocrylene (B), OMC (C), Parsol 1789® + Octocrylene (D), Parsol 1789® + OMC (E), Parsol1789® + Octocrylene+OMC (F) voor (dunne lijn) en na (dikke lijn) na bestraling met 410 kJ/m<sup>2</sup> UVA. Uit: <sup>5</sup>



Figuur 5.2: Cis(Z-) en trans(E-) isomeren van octyl methoxycinnamaat (links) en hun absorptiespectra het UV-gebied (rechts). Uit: <sup>29</sup>

De polariteit van het medium speelde een cruciale rol in de isomerisatie en was zelfs belangrijker dan de stralingsintensiteit. Absorptiemetingen werden uitgevoerd in geconcentreerde oplossingen en in commerciële producten. In het meest polaire en apolaire solvent bleef de concentratie E-isomeer het hoogst<sup>29</sup>. Dit kan positief zijn omdat de meeste zonnecrèmes emulsies zijn en dus een sterk apolair en een polair solvent bevatten.

Isomerisatie in commerciële producten verliep veel trager en er bleef meer E- dan Z-isomeer aanwezig. Niettemin moet men ermee rekening houden dat indien de zonnecrème OMC bevat, er een omzetting optreedt na applicatie op de huid en blootstelling aan de zon. De daling in SPF (tot 30%) na aanbrengen wordt hoofdzakelijk bepaald door de snelheid isomerisatie en de samenstelling van het zonneproduct. Als het isomerisatieniveau zich beperkt tot 20%, wat het geval was in commerciële producten, is de daling in SPF verwaarloosbaar. In combinatie met Parsol 1789® kunnen er cyclo- en eventueel andere fotoadditieproducten gevormd worden, met instabiliteit tot gevolg. De SPF van een zonnecrème met enkel Parsol 1789® en OMC, kan na UV-blootstelling verloren gaan<sup>5, 15, 21, 22</sup>.

Een studie vergeleek 13 commerciële zonnebrandmiddelen door transmissiemetingen uit te voeren doorheen een dunne laag (0,75mg/cm<sup>2</sup>) zonneproduct op ruwe PMMA-platen. Vier producten bevatten OMC en geen enkel daarvan voldeed aan de normen van de EC voor wat betreft CW en PF-UVA/SPF verhouding<sup>28</sup>. In een andere studie werden 15 producten vergeleken. Zeven daarvan waren onstabiel in het hele UV-gebied, en alle bevatten ze de combinatie OMC – Parsol 1789®<sup>22</sup>.

OMC kon ROS produceren in levende keratinocyten van een huidmodel onder UV-straling. De formulatie zelf en de aanwezigheid van andere stoffen, zoals antioxidantia, kunnen de ROS-productie beïnvloeden<sup>20</sup>.

In een zonnecrème is OMC nooit alleen aanwezig en moet deze worden gestabiliseerd. Lipidenperoxidatie werd *in vitro* bestudeerd op liposomen bestaande uit fosphatidylcholine, die als membraanmodel functioneerden. Deze studie toonde aan dat combinaties van filters een verschillende invloed hadden op de lipidenperoxidatie en dat OMC de lipidenperoxidatie door UVA-straling verminderde. Het beschermend effect van OMC kan niet direct te wijten zijn aan zijn spectrale absorptie. Maar door isomerisatie wordt de geabsorbeerde energie benut en bijgevolg kan deze minder membraanschade aanrichten<sup>5</sup>. Dit is tegenstrijdig met de resultaten van een andere studie. Een zonnecrème met OMC, Parsol 1789® en TiO<sub>2</sub> gaf onder UVA-straling een krachtige toename in ROS-vorming en in lipidenperoxidatie. Bij een product (zelfde SPF: 30) dat OCR, BP-3, Parsol 1789® en EHS bevatte, werd dit niet waargenomen. De combinatie van OMC met Parsol 1789® moet gestabiliseerd worden<sup>15</sup>.

#### 5.4.2 Parsol 1798® (avobenzone)

Parsol 1789® is een frequent gebruikte UVA-filter met een hoge absorptiecapaciteit over bijna het gehele UVA gebied. In Europa is de maximaal toegelaten concentratie in zonnebrandproducten 5%. De FDA laat 3% toe<sup>18</sup>.

Samen met OMC of Tinosorb S® bereikt de SPF waarden van 20 tot 50<sup>21</sup>. Parsol 1789® en OMC en zijn twee van de meest gebruikte filters, omdat zij absorptie dekken in een brede band van schadelijke golflengtes<sup>5, 22, 29</sup>. Het nadeel van Parsol 1789® is zijn sterke labiliteit<sup>5, 13, 18, 21</sup>. Na blootstelling aan UVA-straling verliest het product zijn UVA absorberende capaciteit en absorbeert iets meer UVB (zie Figuur 5.1)<sup>5</sup>.

Parsol 1789® zou vrije radicalen vormen bij fotoactivatie door UVA-straling<sup>5, 21</sup>. De gevolgen zijn: verlies van beschermingscapaciteit en toegenomen kans op biologische schade. De UVA-straling geïnduceerde lipidenperoxidatie van phophatiylcholine in het “phosphatidylcholine membraanmodel” verergerde in aanwezigheid van Parsol® 1789.

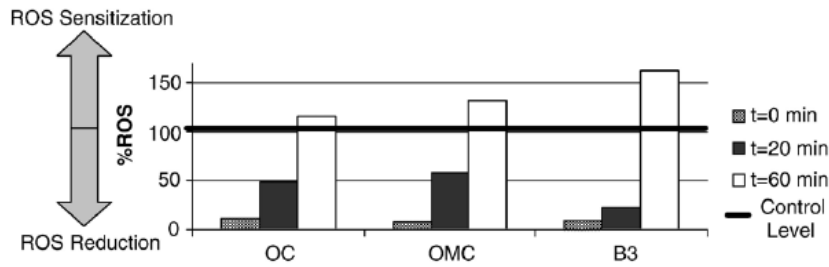
$\alpha$ -Tocoferol of vitamine E reduceerde deze peroxidatie significant. Tocoferol kan radicalen vangen en zo interageren met de ROS. Tocoferol is een veel gebruikt vetoplosbaar antioxidant en is aanwezig in vele commerciële zonnecrèmes<sup>5</sup>.

### 5.4.3 Octocryleen

Octocryleen (OCR) is een stabiele UVB absorberende molecule. Na blootstelling aan UVA-stralen treedt maar een kleine absorptiedaling en amper een spectrumwijziging op (zie Figuur 5.1)<sup>5</sup>. De maximaal toegelaten concentratie in Europa, zowel als in de VS, is 10%<sup>18</sup>. OCR is een stabiliserende molecule voor labiele filters, en belet zo een significante daling van de absorptiecapaciteit van Parsol 1789® na UVA-straling. Ook 4-methylbenzilidene kamfer (4-MBC) wordt gebruikt om Parsol 1798® te stabiliseren, maar bleek minder efficiënt<sup>19, 21, 22</sup>. OMC toevoegen aan de combinatie Parsol 1789® – OCR of Parsol 1789® – 4-MBC, deed de absorptiecapaciteit dalen (Figuur 5.1)<sup>5, 21</sup>. OCR bleek efficiënter dan octylsalicylaat in het stabiliseren van BP-3. Ook OMC is onderhevig aan de stabiliserende invloeden van OCR<sup>19</sup>.

De UVA-PF/SPF ratio bleef hoog wanneer OCR in de formulatie aanwezig was. Hieruit werd geconcludeerd dat formulaties die octocryleen bevatten een risicoreductie van melanomen geven<sup>19</sup>. Dit effect moet nog verder in studies onderzocht en bewezen worden.

Octocryleen kon ROS produceren in levende keratinocyten onder UV-straling. Dit werd onderzocht in de reeds aangehaalde studie in verband met OMC<sup>20</sup>. OCR bleek van de drie onderzochte filters (OMC, BP-3 en OCR) de meest veilige te zijn (zie Figuur 5.3). Dit bewijst de stabiliteit van de moleculen. Om schade aan te richten in levende huidlagen is het noodzakelijk dat de moleculen doorheen de stratum corneum penetreren. De penetratie van OCR was het geringst. Als UV-straling op een efficiënte wijze in de bovenste huidlagen (stratum corneum) afgezwakt wordt, kan ROS-productie in levende cellagen geminimaliseerd worden. Bijgevolg zou een correcte applicatie en tijdig opnieuw aanbrengen van een zonneproduct, de ROS-productie krachtig kunnen terugdringen<sup>20</sup>. De studie beschreven onder 5.4.1 toonde aan dat octocryleen alleen geen invloed had op de lipidenperoxidatie<sup>5</sup>. Dit is weer een bewijs dat de invloed van combineren van filters een drastische impact heeft.



Figuur 5.3: Geproduceerde ROS na blootstelling. 100%: niveau ROS geproduceerd door chromoforen in keratinocyten onder UV-straling. ROS productie beneden 100%: producten zijn beschermend. Uit: <sup>20</sup>

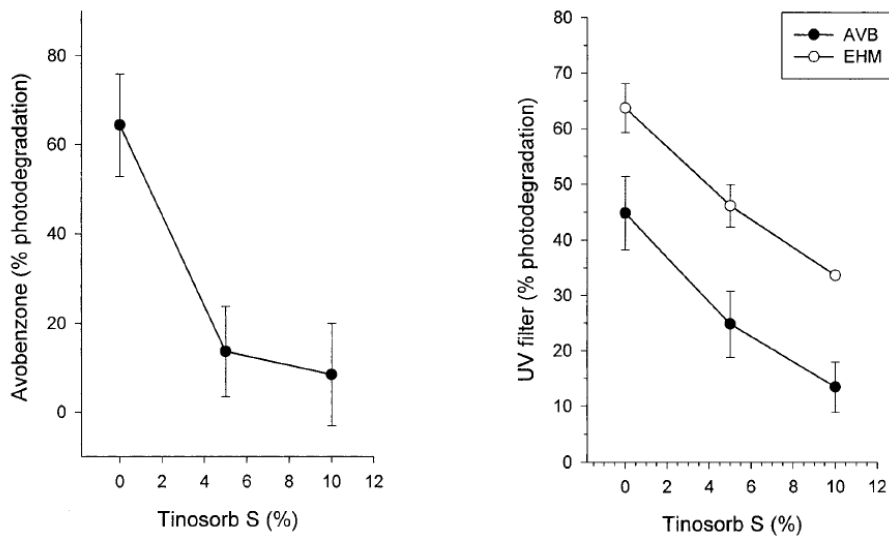
#### 5.4.4 Benzofenonen

In zonneproducten worden benzofenonen niet veel meer gebruikt. Alleen BP-3 wordt soms aangetroffen. Benzofenonen zijn allergenen die fotogeïnduceerde contactdermatitis kunnen uitlokken<sup>30</sup>. BP-3 penetreerde beter tot in levende huidlagen en produceerde meer ROS (zie Figuur 5.3)<sup>20</sup>.

#### 5.4.5 Tinosorb S® (Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine)

Tinosorb S® is een UVA-filter met een brede absorptieband. De meeste andere UVA filters zijn of fotolabiel of hebben slechts een beperkte UVA-absorptiecapaciteit. Tinosorb S® vertoont deze problemen niet. Tinosorb S® beschermt tegen de fotodegradatie van labiele filters en kon de absorptiedaling van een formulatie met Parsol 1789® en OMC na bestraling met UV beletten. De SPF van dergelijke formules bleef bijgevolg stabiel. De combinatie van OMC – Parsol 1789® had als gevolg dat elke filter op zich een minder uitgesproken stabilisatie ondervond door Tinosorb S® dan wanneer afzonderlijk aanwezig in de bereiding. Het beschermende effect is afhankelijk van de concentratie (zie Figuur 5.4) en er bestaat een optimale concentratie Tinosorb S®<sup>21</sup>.

Een mogelijke verklaring voor de zeer hoge stabiliteit van Tinosorb S® is zijn optimale chemische structuur. De moleculaire symmetrie, aromatische groepen geconjugeerd met carbonyls en elektrondonoren, zoals hydroxyls op aromatische ringen, zijn optimale mogelijkheden tot resonantie. De overtollige energie kan uiteindelijk via warmte weer worden afgegeven<sup>21</sup>.



Figuur 5.4: Concentratieafhankelijke fotoprotectie van Tinosorb S®. Links: % gerecupereerde Parsol 1789® in een formule met enkel Parsol 1789® tegenover controle (niet bestraald, 100% recuperatie). Rechts: % recuperatie van een formule met 5% Parsol 1789® en 5% OMC tegenover controle. Uit: <sup>21</sup>

#### 5.4.6 Mexoryl SX® (teraphthalyideen dikamfer sulfonzuur of ecamsule)

Mexoryl SX® is een nieuwe, wateroplosbare, breedspectrum UVA-absorberende molecule die tussen 290 en 390nm straling absorbeert met een piek op 345nm. Mexoryl® SX geeft een goede bescherming tegen UVA<sup>14, 28</sup>. Combinatie van Mexoryl SX® met andere UVA-filters geeft hoge UVA-PF waarden, zoals afgeleid uit een test op excessieve pigmentatie veroorzaakt door UVA-stralen. De SPF en UVA-PF werden bepaald via respectievelijk de internationale testmethode en de methode van PPD<sup>13</sup>.

Een zonnebrandmiddel bevattende de breedspectrum UVA-filter Mexoryl SX® (UVA-PF 14, SPF 25), belette op significante wijze immunosuppressie. Dit werd onder andere nagegaan via de DTH of delayed type hypersensitivity reactie. Het aantal en de morfologie van Langerhanscellen bleef ook beter behouden dan bij gebruik van een product zonder Mexoryl SX® (PF-UVA 6, SPF 25). Een zonnecrème met Mexoryl SX® beschermde tegen de meest voorkomende fotodermatose, namelijk PLME of polymorfe lichterruptie. PLME treedt gemiddeld na 2 tot 3 dagen zonblootstelling op. Typische kenmerken zijn erytheem, papels, oedeem, jeuk en een brandend gevoel<sup>13</sup>. Het aanbrengen van breedspectrum UVA-filters zoals Mexoryl SX® voor blootstelling aan de zon, beschermde tegen fenomenen van huidveroudering. De pigmentatie verminderde, net zoals de afbraak van elastine en collageen<sup>14</sup>.

In de studies die gunstige effecten aantoonde, werd het product niet vergeleken met andere nieuwe UVA-filters, maar met voornamelijk UVB-filters<sup>13, 14</sup>. Bovendien waren de auteurs



onderzoekers van L'Oréal, een firma die Mexoryl® SX in haar zonneproducten verwerkt. De objectiviteit van de proefopstelling blijft een open vraag.

#### 5.4.7 Efficiëntie en stabiliteit van combinaties van UV-filters

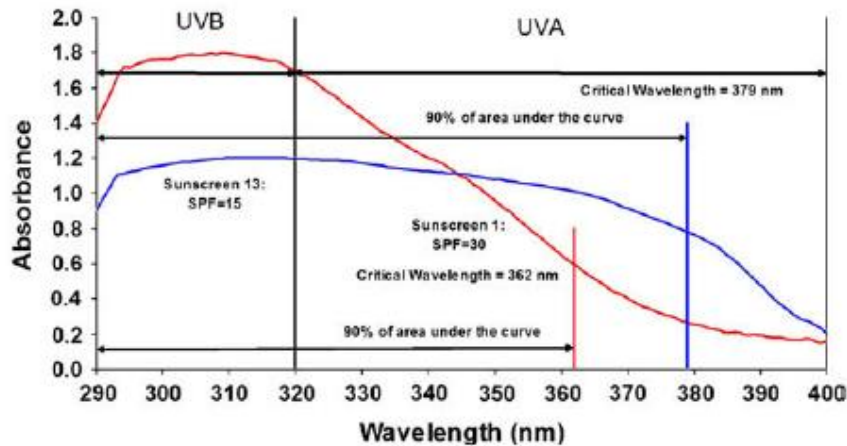
Het mengsel OCR (5%), BP-3 (4%), OMC (7%) bleek een stabiele formule te zijn na blootstelling aan UVA- en UVB-straling<sup>19</sup>.

Twee studies onderzochten de UV-bescherming en –stabiliteit, vooral in het UVA-gebied, en dit volgens een *in vitro* testmethode, analoog aan die van COLIPA<sup>25</sup>. In beide studies werd slechts 0,75mg/cm<sup>2</sup> aangewend, in tegenstelling tot de normale dosis van 2mg/cm<sup>2</sup>. Producten met Parsol 1789® en OCR, al dan niet gecombineerd met andere filters zoals Mexoryl SX®, octisalate en/of homosalate, hadden een hoge PF-UVA ratio, onafhankelijk hun SPF (variërend van 50 tot 15). In Tabel 5.1 beantwoordden producten 3, 7, 8, 12 en 13 aan de EC richtlijnen voor wat betreft CW en PF-UVA ratio<sup>26</sup>. Zonneproduct nr. 1 voldeed niet aan de EC eisen, in tegenstelling tot nr. 13, ondanks de twee maal hogere SPF van nr. 1 (30 tegenover 15) (zie Figuur 5.5)<sup>28</sup>.

Tabel 5.1: Beschrijving van de eigenschappen van 13 geteste producten. Uit: <sup>28</sup>

Product No.	SPF	Active ingredients						UVA1/Broad spectrum		
		UVB/UVA2						Avobenzene	Zinc oxide	Ecamsule*
1	30	8		5%	1.5%	4%				
2	50	15	7.5%	5%			2.4%			
3	50	15		5%	2.4%	6%		3%		
4	30						5%			10%
5	36		7.5%	5%	10%	6%				
6	30	5	7.5%	5%		4.25%				
7	50	13		5%	7%	4%		3%		
8	50	13		5%	7%	4%		3%		
9	45				8%	3.5%		1%		
10	45	15	7.5%	5%		6%		2%		
11	30						9.1%			
12	55	10		5%	2.8%	6%		3%		
13	15				10%			2%		2%

\*Ecamsule is not an FDA-approved active ingredient for sunscreens; it is approved in certain formulations.



Figuur 5.5: Evaluatie van de kritische golflengte (CW) aan de hand van absorptiespectra van zonneprodukten nr. 1 en 13 (respectievelijk een CW van 362 en 379 nm). Algemeen hebben zonneprodukten met een hoge CW proportioneel een hoge absorptie in het UVA gebied. Uit: <sup>28</sup>

Een studie testte 15 zonneprodukten (*sunscreens* “S”) (zie Tabel 5.2), met eenzelfde SPF van 20 op het etiket. Er werd natuurlijk zonlicht gebruikt omdat golflengten die de aarde bereiken synergistisch of antagonistisch met elkaar kunnen interageren. Verschillende indices werden gebruikt om de UVA-bescherming te beoordelen, zoals EC- en FDA-aanbevelingen en het Boots Star Rating System (zie bijlage 2). De producten S3, S8, S10, S13 en S15 voldeden aan UVA bescherming volgens de EC richtlijnen. Het product S15 (bevattende OCR, EHT, Parsol 1789®, Mexoryl SX® en Mexoryl XL® en TiO<sub>2</sub>) bood uitstekende UVA bescherming en stabiliteit, zelfs in een hoeveelheid van 0,75mg/cm<sup>2</sup>. De SPF en de PF-UVA voor blootstelling bedroegen respectievelijk 22 en 8. De bereiding S6 vertoonde de slechtste UVA bescherming (zie Tabel 5.2)<sup>22</sup>.

Tabel 5.2: Samenstelling van de geteste zonneprodukten, met allen dezelfde SPF 20 op het label. Uit:<sup>22</sup>

Sunscreen	Product form	Photoactive compounds (in INCI nomenclature) mainly protection against	
		UVB (290–320 nm)/UVA2 (320–340 nm)	UVA1 (320–400 nm)/broad-spectrum
S1	Milk o/w	EHMC, PBSA	BMBM
S2	Milk w/o	EHMC, PBSA, OCR	BMBM
S3	Spray emulsion o/w	OCR, EHS, HMS	BMBM
S4	Soft cream o/w	EHMC	BEMT
S5	Milk o/w	EHMC, PBSA	BMBM
S6	Milk w/o	EHMC, PBSA, EHT	BMBM
S7	Baby lotion o/w	EHMC	BEMT, BMBM
S8	Soft cream o/w	EHMC, EHT	MBBT
S9	Soft cream o/w	EHMC, MBC	BMBM, BP-4
S10	Hard cream w/o	–	TiO <sub>2</sub> , ZnO
S11	Milk w/o	EHMC, PBSA, OCR	BMBM, MBBT, TiO <sub>2</sub>
S12	Spray emulsion o/w	EHMC	MBBT, TiO <sub>2</sub>
S13	Soft cream o/w	EHMC, EHT	BMBM, BEMT, TiO <sub>2</sub>
S14	Milk w/o	EHMC	BMBM, TiO <sub>2</sub>
S15	Soft cream o/w	OCR, EHT	BMBM, TDSA, DTS, TiO <sub>2</sub>

BEMT: bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (CAS 187393-00-6); BMBM: butyl methoxydibenzoylmethane (CAS 70356-09-1); BP-4: benzophenone-4 (CAS 4065-45-6); DTS: drometrisole trisiloxane (CAS 155633-54-8); EHMC: ethylhexyl methoxycinnamate (CAS 5466-77-3); EHS: ethylhexyl salicylate (CAS 118-60-5); EHT: ethylhexyl triazone (CAS 88122-99-0); HMS: homosalate (CAS 118-56-9); MBBT: methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (CAS 103597-45-1); MBC: methylbenzylidene camphor (CAS 38102-62-4/36861-47-9); OCR: octocrylene (CAS 6197-30-4); PBSA: phenylbenzimidazole sulphonic acid (CAS 27503-81-7); TDSA: terephthalidene dicamphor sulfonic acid (CAS 90457-82-2); TiO<sub>2</sub>: titanium dioxide (CAS 13463-67-7); ZnO: zinc oxide (CAS 8051-03-4); S1-15: sunscreen number; CAS: chemical abstracts service number; INCI: international nomenclature of cosmetic ingredients.

## 5.5 SYSTEMISCHE EFFECTEN VAN CHEMISCHE ZONNEFILTERS

Om systemische effecten te vertonen, moet een topicaal aangebracht product doorheen de ganse huidbarrière penetreren en in de bloedbaan worden opgenomen. Een onderzoek bepaalde de aanwezigheid van een aantal UV filters, waaronder BP-3, OCR, OMC en 4-MBC, in moedermelk. Deze filters zouden een endocrien verstrend effect kunnen hebben. Enkel voor OCR en 4-MBC werd een statistisch significante correlatie gevonden tussen het totaal verbruik en de aanwezigheid in melkstalen. Er is nog niet bekend welk effect de substanties op zich hebben op de baby<sup>31</sup>.

Voor sommige filters, zoals oxybenzone (BP-3), enzacamene (4-MBC) en octinoxaat (OMC), werden oestrogene effecten aangetoond in verschillende studies. Ondanks de gerapporteerde resultaten stelt de EC dat de oestrogene effecten van de zonnefilters 1 miljoen keer lager zijn dan die van oestradiol. Een *in vivo* studie toonde aan dat dagelijks topicaal gebruik van BP-3, OMC en 4-MBC, gedurende 5 dagen, geen invloed had op de geslachtshormoonspiegels. Bovendien waren de doses gebruikt in studies die een effect waarnamen, onrealistisch hoog ten opzichte van die waaraan men normaal wordt blootgesteld bij gebruik van een zonnecrème<sup>18</sup>.

## 5.6 CHEMISCHE ZONNEFILTERS EN ALLERGIE

De laatste 10 jaar is het besef van de schadelijkheid van zonblootstelling sterk gestegen en daardoor is het gebruik van zonneproducten toegenomen. Door een frequenter gebruik is de kans op allergische reacties groter<sup>32-34</sup>. De bekendste fotoallergische UV-filters, PABA en BP-10, worden nog amper gebruikt. Het sterk allergene BP-3 wordt nog wel in formulaties teruggevonden. Verder zijn ook voor BP-4, Parsol 1789®, ensulizole (PBSA), 4-MBC en OMC contactallergie en fotoallergische reacties beschreven<sup>8</sup>. Sinds octocryleen op de markt verscheen, zijn er enkele gevallen van fotoallergische reacties gerapporteerd, maar deze zijn eerder zeldzaam<sup>33, 35, 36</sup>. Dat zonnefilters een frequente oorzaak zijn van fotoallergische contactdermatitis is ergens logisch omdat zij specifiek gebruikt worden onder blootstelling aan de zon. En desondanks komen dergelijke reacties niet veel voor<sup>32-36</sup>.

Doordat zonnefilters gecombineerd worden, kan de concentratie afzonderlijke componenten lager worden gehouden. Hierdoor verlaagt de kans op absorptie doorheen de huid. Bovendien voldoen sommige nieuwere moleculen van chemische filters aan de 500 dalton

regel. Door vergroten van de molecule, kan die moeilijker doorheen de huid geresorbeerd worden, en dus minder aanleiding geven tot allergie. Dit gebeurt op verschillende manieren.

- Mexoryl® XL (501 dalton): toevoegen van polymeer aan de chromofoorgroep;
- UVAsorb® HEB (766 dalton): de chromofoorgroep wordt herhaald;
- Mexoryl® SX (607 Dalton), Uvinul A plus® (398 dalton) en Tinosorb S® (692 dalton): vergroot chromofoor<sup>8</sup>;

## 6. HOOFDSTUK 3: FYSISCHE ZONNEFILTERS

### 6.1 INLEIDING

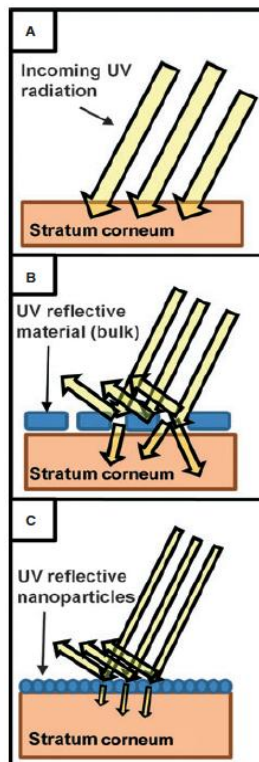
De minerale filters zinkoxide en titaniumdioxide worden fysische zonnefilters genoemd. Deze beide anorganische moleculen kunnen wegens hun oppervlaktestructuur UV-straling reflecteren en verstrooien, over het ganse spectrum (290 – 400nm). Fysische filters bieden daarom een grotere bescherming dan de afzonderlijke chemische filters. De reflectie- en verstrooiingscapaciteit zijn afhankelijk van hun intrinsieke brekingsindex, partikelgrootte, dispersie in de emulsiebasis en filmdikte van de aangebrachte zonnecrème<sup>8, 18</sup>. Het nadeel van de anorganische filters is hun zwakke bescherming in het UVA<sub>1</sub> gebied, wanneer alleen aanwezig in een bereiding<sup>28</sup>. Microfijn ZnO (optimale lichtafzwakking op  $\lambda=380\text{nm}$ ) biedt een efficiëntere UVA bescherming dan microfijn TiO<sub>2</sub>, dat beter beschermt tegen UVA<sub>2</sub> en UVB (optimale lichtafzwakking op 300 – 310nm)<sup>18</sup>. TiO<sub>2</sub> geeft wel hogere SPF waarden dan ZnO in eenzelfde concentratie. Door combinatie van chemische filters met TiO<sub>2</sub> kunnen zeer hoge SPF waarden worden bereikt<sup>37</sup>. Microfijne partikels zijn onderhevig aan elektrostatische interacties, met als gevolg dat ze de neiging hebben om te aggregeren. Om dit te voorkomen, worden de partikels in zonneproducten gecoat met silica of dimethicone. Dankzij de coating vermindert ook de fotoreactiviteit (zie 6.3.1.3) van de partikels<sup>18</sup>.

De minerale filters (“schermen”) zijn fotostabiel in tegenstelling tot de chemische filters, aangezien hun werkingsprincipe berust op hun moleculaire structuur. Een extra voordeel is de geringere allergie. Vandaar de trend om zonnecrèmes met alleen anorganische filters te gebruiken voornamelijk bij kleine kinderen en personen met zeer gevoelige huidtypes<sup>38</sup>.

### 6.2 NADELEN VAN FYSISCHE ZONNEFILTERS

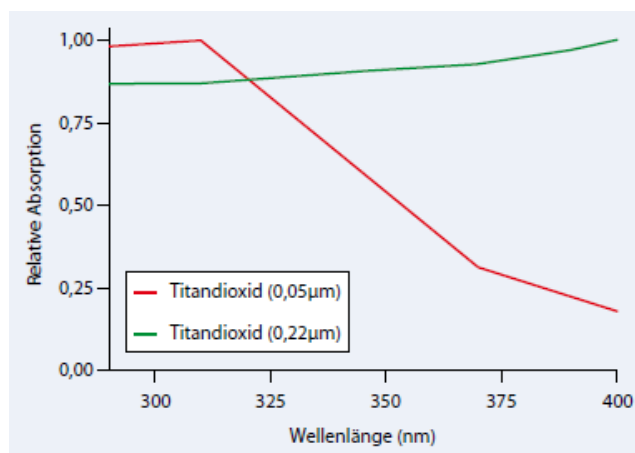
Het grote minpunt is het cosmetisch uitzicht. Fysische zonnefilters verwerkt in een zonnebrandmiddel geven een witte schijn op de huid, daar ook zichtbaar licht verstrooid wordt. Gezien de grotere brekingsindex van TiO<sub>2</sub> oogt deze witter<sup>18</sup>. De intensiteit van het licht dat deeltjes aan hun oppervlak verstrooien, omgekeerd evenredig is met de golflengte tot de vierde macht<sup>38</sup>. Dit heeft tot gevolg dat licht met kortere golflengten, zoals UV-licht, efficiënter verstrooid wordt dan licht met langere golflengten, zoals zichtbaar licht.

Moderne technieken laten echter toe de deeltjesgrootte van de partikels ZnO en TiO<sub>2</sub> zodanig te verkleinen dat hun grootte in het nanogebied (<100nm) gelegen is. Typisch zijn de partikels 20 – 50nm groot. Dit heeft het voordeel dat ze transparant zijn, wanneer ze in



een formulatie worden aangebracht op de huid. Kleinere deeltjes verstrooien namelijk beter licht met kortere golflengten (UV), dan licht met langere golflengten (zichtbaar). Dit maakt gemicroniseerde partikels efficiënter (zie Figuur 6.1). In zonnecrèmes met organische filters worden frequent deze partikels geïncorporeerd om het verlies van effectiviteit (door instabiliteit) na aanbrengen op de huid te compenseren. Ook producten met uitsluitend  $\text{TiO}_2$  of  $\text{ZnO}$  bevatten in de meeste gevallen nanopartikels. Incorporatie van nanopartikels in zonnecrèmes geven ook zeer hoge SPF-waarde aan de bereiding<sup>38, 39</sup>. De kleinere partikelgrootte is wel gerelateerd aan een lagere bescherming tegen UVA-straling (zie Figuur 6.2)<sup>40</sup>.

Figuur 6.1: A) Invallend licht penetreert SC B) Grote deeltjes van fysische filters reflecteren en verstrooien UV-stralen, deels weg van de SC, deels inwaarts; C) NPs van fysische filters op SC: sterkere verstrooiing weg van het oppervlak en minieme penetratie in de SC. Uit:<sup>39</sup>



Figuur 6.2:  $\text{TiO}_2$  NPs (rood) verstrooien en reflecteren efficiënter UV- dan zichtbaar licht en beschermen efficiënter tegen UVB- dan tegen UVA- (vooral UVA1-straling) dan grovere partikels  $\text{TiO}_2$  (groen). Uit:<sup>41</sup>

## 6.3 NANOTECHNOLOGIE EN FYSISCHES FILTERS

### 6.3.1 Veiligheid van gebruik van nanopartikels voor de mens

#### 6.3.1.1 Introductie

Nanopartikels (NPs) hebben afmetingen tussen moleculair en microscopisch met een diameter van 0,1nm tot 100nm. Simultaan met hun opkomst, ontstond heel wat ongerustheid over het gebruik van NPs omwille van hun onbekende, mogelijke toxiciteit in het menselijk

lichaam en in de omgeving<sup>10, 38</sup>. Ten gevolge van hun grote oppervlakte-volumeverhouding werden ze verdacht reactiever te zijn op vlak van de biologische/chemische reacties die aan hun oppervlak plaatsvinden<sup>10, 38, 42-44</sup>.

Om de positieve eigenschappen van cosmetisch uitzicht te behouden en de SPF waarde van zonnebrandmiddelen te verhogen moeten de ZnO en TiO<sub>2</sub> partikels op het huidoppervlak en in de bovenste lagen van de stratum corneum aanwezig blijven<sup>45</sup>. Er bestond een controverse rond de veiligheid van dergelijke NPs omdat gevreesd werd dat zij zouden kunnen penetreren in de levende epidermiscellen en in de celkern en een cytotoxisch of genotoxisch effect zouden uitoefenen<sup>10</sup>. Er werd ook gevreesd dat zij in het bloed zouden kunnen terechtkomen en accumuleren in vitale organen<sup>10, 38, 42</sup>. Tal van studies hebben dit probleem onderzocht<sup>45-47</sup>.

#### 6.3.1.2 Penetratie

Penetratie van NPs hangt af van hun vorm, grootte, oppervlaktelading, coating, type van materiaal en andere componenten aanwezig in de formulatie. In studies die penetratie van de deeltjes na topicale applicatie aantoonde, werd vaak gebruik gemaakt van een verbroken huidbarrière. Andere studies vonden geen TiO<sub>2</sub> partikels (320 – 750nm) in de levende epidermis behalve in de haarfollikels in de levende epidermis. NPs groter dan 40nm in diameter zullen hoogstwaarschijnlijk niet doorheen de intacte huidbarrière dringen<sup>45</sup>.

Door de FDA uitgevoerde studies tonen aan dat nanomaterialen van TiO<sub>2</sub> veilig zijn voor gebruik in producten. Uit meerdere studies, zowel *in vitro* als *in vivo*, blijkt dat ZnO en TiO<sub>2</sub> NPs niet verder dan de hoornlaag penetreren.<sup>18, 48</sup> Er wordt gesteld dat de partikels gebruikt in zonnecrèmes veilig zijn<sup>45</sup>.

#### 6.3.1.3 Toxiciteit: studies uitgevoerd *in vitro* op cellijnen.

Wanneer humane cellijnen werden blootgesteld aan een TiO<sub>2</sub> NP suspensie werd een significant cytotoxisch effect vastgesteld. Een significante toename van DNA-schade, ROS-productie, en een afname van GSH concentratie werd waargenomen. Gedaalde GSH concentratie heeft een verminderde bescherming tegen vrije radicalen tot gevolg. De cellen toonden dan ook een toegenomen waterstofperoxideconcentratie, een merker voor verhoogde lipidenperoxidatie<sup>43, 49</sup>.

De fotoactivatie van TiO<sub>2</sub> door UV-licht gebeurt ten gevolge van lichtabsorptie via complexe reacties met elektronverschuivingen. In dit proces genereert TiO<sub>2</sub> oxiderende

radicalen, die cyto- of genotoxisch zijn. Zo kan het hydroxylradicaal ( $\cdot\text{OH}$ ), schade aan DNA aanrichten. Wanneer men het oppervlak van deze partikels wijzigt zodat ze aanzienlijk minder of zelfs geen fotoactivatie ondergaan, vertonen de NPs geen DNA-toxiciteit. Daarom worden NPs gebruikt in zonnecrèmes gecoat met  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  of  $\text{ZrO}_2$ <sup>38</sup>.

ZnO NPs waren toxisch voor coloncellen bij rechtstreeks contact tussen NP en celmembranen. Hiervoor dient de formulatie met NPs in de gastro-intestinale tractus te geraken, wat enkel optreedt als de zonnecrème oraal wordt ingenomen. Dit kan van belang zijn bij kinderen, aangezien zij de neiging hebben om alles in hun mondje te stoppen. Het beoogde toxische effect vereist een hoeveelheid equivalent aan 2g zonnecrème<sup>50</sup>.

#### 6.3.1.4 Algemeen besluit

Er is tot nu toe nog geen enkele methode beschikbaar die nanomaterialen volledig kan beschrijven of detecteren<sup>51</sup>. De ongerustheid en veiligheidsoverwegingen rond NPs doelen meer op inhalatie van de partikels en op accumulatie in de omgeving, zoals waterwegen<sup>52-54</sup>. Accumulatie in de omgeving wordt bevorderd door gebruik, maar topicale applicatie heeft geen rechtstreekse invloed op de gezondheid van de consument.

Wetenschappers claimen dat spraytoepassingen van NPs een reden tot ongerustheid kunnen zijn. Inhalatie van NPs door gebruik van NP bevattende zonnecrèmes is niet waarschijnlijk, maar dit is niet evident bij spray toepassingen. Dankzij hun kleine afmetingen zouden ze bij inhalatie tot in de longen kunnen binnendringen<sup>53</sup>. De FDA en de EC uiten algemene tevredenheid over het veiligheidsprofiel van  $\text{TiO}_2$  en ZnO NPs om in zonnebrandcrèmes te verwerken<sup>55</sup>.



## 7. HOOFDSTUK 4: ZONNECRÈMES

### 7.1 INLEIDING

Tegenwoordig is zonnen in. Een bruine kleur staat immers voor een goede gezondheid<sup>56</sup>. Tot de jaren 1930 was een bruine teint geen mode. Pas in de verdere loop van de 20<sup>ste</sup> eeuw werd zonnebaden een trend. In die periode verschenen de eerste zonnecrèmes<sup>24</sup>. Sindsdien is er rond de normen van zonnebrandmiddelen heel wat veranderd.

Over het algemeen maken commerciële zonnecrèmes op de Belgische markt gebruik van een combinatie van chemische zonnefilters. Combineren is nodig omdat geen enkele zonnefilter alleen een adequate SPF realiseert in een concentratie toegelaten door de FDA<sup>18, 38</sup>. Combinatie met fysische filters, meestal met TiO<sub>2</sub>, wordt eveneens toegepast. Uitzonderlijke producten bevatten uitsluitend fysische filters<sup>8</sup>. Firma's met dergelijke producten zijn Avène (wit gamma), Louis Widmer en Mustella<sup>8</sup>.

### 7.2 ANALYSE VAN PRODUCTEN VAN POPULAIRE APOTHEEKMERKEN

Een vergelijking van de producten met eenzelfde SPF van 30 (uitgezonderd "All Day") en een gelijkende galenische vorm (melk of melkspray), is in bijlage 3 terug te vinden. Deze SPF werd gekozen omwille van de hoge bescherming, maar niet extreem.

#### 7.2.1 Avène

Dit gamma is zeer geschikt voor gevoelige huidtypes (geen parabenen of alcohol). Kinderproducten bevatten geen parfum of OCR. Alle producten zijn zeer waterbestendig (zie 7.3.4). De producten beschermen efficiënt tegen UVA- en UVB-straling, alsook tegen de vorming van vrije radicalen, door het verwerken van extra ingrediënten, zoals tocoferol. Het "oranje gamma" voor gevoelige huid bevat: **Tinosorb S®**, **Parsol® 1789** en **TiO<sub>2</sub>**, die zorgen voor een stabiele bescherming tegen UVA-straling<sup>22</sup>. Hetzelfde geldt voor **OCR** en **Parsol® 1789**<sup>28</sup>. **Tinosorb S®** en **OCR** stabiliseren **Parsol 1789®** op efficiënte wijze<sup>21</sup>.

Het "wit gamma" voor de overgevoelige huid (atopische huid, verstoorde huidbarrière) is een zuiver minerale crème met TiO<sub>2</sub> partikels van verschillende grootte (ook NPs). Op de huid aangebracht zouden de partikels zich dakpansgewijs oriënteren met de NPs tussen de grote partikels en UV-licht reflecteren. De crème geeft een witte schijn.

De claim “100% fotostabiel” is bediscussieerbaar, en wordt tegengesproken door de aanduiding “regelmatig opnieuw smeren”. De prijs verschilt niet naargelang de SPF, in tegenstelling tot alle andere merken. Dit kan stimuleren om een hogere factor te kiezen.

### 7.2.2 La Roche-Posay

La Roche-Posay is het apotheekmerk van de firma l’Oréal voor (zeer) gevoelige huid. “Anthelios” (“vóór de zon”) bevat het gepatenteerd filtercomplex: Mexoplex® (niet in alle producten): **Tinosorb S® + Mexoryl SX® + Olie Eldew®**. Olie eldew® is een bestanddeel van natuurlijke oorsprong en vervangt een gedeelte van de filters die wordt gebruikt om de formule te fotostabiliseren. Olie eldew® heeft emulgerende eigenschappen en smelt bij lichaamstemperatuur, wat de uitsmeerbaarheid van het zonnebrandmiddel ten goede komt<sup>57</sup>. Tinosorb S® en Mexoryl SX® zouden synergistische activiteit hebben, waardoor de concentratie aan chemische filters kan worden verlaagd. Overige toegevoegde filters geven zeer fotostabiele combinaties met hoge PF-UVA waarden, zoals bijvoorbeeld de combinatie **OCR - EHT - Parsol® 1789 - Mexoryl® SX - Mexoryl® XL - TiO<sub>2</sub>**<sup>22, 28</sup>. Op de verpakking staan zeer hoge PPD’s (PF-UVA) vermeld, die veel hoger zijn dan 1/3 SPF (wettelijke normen EC, zie 5.3.2.1).

De vermelde PPD verlaagt hier voor een gelijke SPF in de volgorde: Crème fondante > fluide extreme gezicht > melk ≈ ‘fluide extrême lichaam > gel > spray/aerosol.

### 7.2.3 Louis Widmer

Louis Widmer producten bieden breedspectrum UVA bescherming (o.a. **Tinosorb M®**) en bevatten stabiliserende moleculen (**Tinosorb S®**). **OCR** in combinatie met **Parsol 1789®** en **EHS** zorgen voor een stabiele UVA bescherming<sup>22, 28</sup>. De PF-UVA/SPF-ratio’s zijn ook hier hoger dan 1/3 (op de verpakking:  $\geq 1/2,5$ ). TiO<sub>2</sub> is enkel verwerkt in de producten met SPF 50 en 50+. Niet elk product is waterbestendig (zie 7.3.4). Extra ingrediënten zijn panthenol en vitamine E. De **hypoallergene gel** bevat geen emulgatoren en beschermt tegen allergische reacties in de zon (als gevolg van interacties tussen vetten en een hoge UVA-straling). De gel beschermt dus niet tegen een echte zonneallergie (beste advies: uit de zon blijven of SPF 50+). Logischerwijs is de gel minder waterbestendig.

De aparte categorie “All day” producten bevatten een liposomale bereiding. Liposomen zijn efficiënte carriersystemen, die ook UV-blokkerend zijn, bestaande uit een vloeibare dubbellaagige fosfolipiden wand. De dubbellaagstructuur mimeert de lipidenbilagen aanwezig tussen de corneocyten in de stratum corneum en de celmembranen in de levende epidermis. Hierdoor wordt een verbeterde depositie in de huidlagen en verminderde

systemische resorptie verwezenlijkt. Deze galenische formulatie zorgt dat de geïncorporeerde component, de zonnfilter in dit geval, eerder lokaal dan systemisch werkt. De efficaciteit neemt toe en verwijdering wordt moeilijker, waardoor de waterresistentie verhoogt. “All day” claimt een twee keer langer verblijf in de hoornlaag. De producten zouden een 50 – 50 verdeling geven tussen de oppervlakkige en diepere lagen van de hoornlaag, daar waar “gewone” producten voor 75% in de bovenste lagen aanwezig blijven. Nadelen van liposomen zijn een lage incapsulatie-efficiëntie en een lage stabiliteit. In een *in vivo* studie had een liposomale formulatie met OMC een iets hogere SPF en een verlengd verblijf op de stratum corneum, te wijten aan een verminderde penetratie van OMC in de huid, ten opzichte van een klassieke bereiding<sup>58</sup>.

De naam “All day” duidt aan dat één keer smeren voldoende is voor een ganse dag bescherming. De vraag kan gesteld worden in hoeverre dit geldt. Omwille van de lage beschikbaarheid van wetenschappelijke studies die een effectieve meerwaarde van liposomen in zonbescherming aantoonde, ten opzichte van “gewone” bereidingen, kan niet zonder meer besloten worden dat de liposomale zonnecrèmes beter zijn dan andere producten. Vanwege de bovenvermelde beperkingen van liposomen lijkt het niet evident om zonnfilters (soms grote moleculen), succesvol te incorporeren.

#### 7.2.4 Eucerin

Eucerin heeft niet zulk breed gamma van zonneproducten. De combinatie **Tinosorb S® - Parsol 1789®** is in alle producten terug te vinden. Overige filters zijn **homosalate, PBSA, EHS, diethyl butamido triazone**. Combinaties met PBSA waren dikwijls fotolabiel, zelfs als Tinosorb M® of S® aanwezig was in de formulatie. Dit was echter steeds in combinatie met OMC<sup>22</sup>. PBSA zou onder invloed van UV oxiderende radicalen, zoals het singlet zuurstof (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), en thymine dimeren kunnen vormen en DNA-schade aanrichten<sup>20</sup>. Deze gegevens tonen niet aan dan Eucerin minder efficiënt beschermt. Het is immers de combinatie van filters, die belangrijk is.

De SPF 25 crème-gel “beschermt tegen zonallergie”. Hiermee wordt bedoeld: beschermt tegen allergische reacties in de zon. Het product voor kinderen bevat een groot aantal chemische filters (zes) en TiO<sub>2</sub>, maar geen OCR. Eucerin producten kunnen bij atopisch eczeem gebruikt worden.

### 7.2.5 Vichy

Vichy is het tweede apotheekmerk van l'Oréal. Dit gamma ("Capital Soleil") is meer gericht op personen die houden van geparfumeerde formules. Het is minder geschikt voor een gevoelige huid. De gebruikte filters komen redelijk goed overeen met die verwerkt in "Anthelios" producten en bieden ook een efficiënte breedspectrum bescherming.

Op de ingrediëntenlijst van de aërosol, bedoeld voor kinderen, staat TiO<sub>2</sub>. Aangezien TiO<sub>2</sub> NPs mogelijk toxisch zouden zijn bij inhalatie lijkt dit product niet aan te raden voor gebruik bij kinderen<sup>53,54</sup>. De kans bestaat dat zij het product inhaleren bij verstuiving.

### 7.2.6 RoC

Roc vermeldt in zijn brochure dat het gamma voldoet aan UVA en UVB bescherming volgens de Europese richtlijnen (uitzondering: lipstick SPF 20). De filters (o.a. **EHS**, **OCR**, **Parsol 1789®**, **Tinosorb S®** en **M®**) in "Soleil Protexion+" garanderen een efficiënte bescherming. Het ontbreken van vitamine E op de ingrediëntenlijst van sommige producten, is nadelig, want bescherming tegen radicalen is belangrijk. Ook Roc bracht een aërosol op de markt.

### 7.2.7 Bodysol

Van alle apotheekgerichte merken, is Bodysol het minst aangewezen voor gevoelige huid. Het is het goedkoopste in het apotheekgamma. Als de consument geen gevoelige huid heeft, is er geen reden om Bodysol niet aan te raden. Nieuwere producten: "sensitive protect" (zonder kleurstoffen en parabenen) zijn meer toegespitst op de gevoelige huid. **OCR** met **Parsol 1789®** en ook in combinatie met **EHS** voorzien in hoge UVA-PF waarden en **Tinosorb M®** en **Tinosorb S®** bieden brede bescherming over een range van UVA en UVB<sup>28</sup>.

### 7.2.8 Bioderma

"Photoderm" producten bevatten de combinatie **OCR**, **Parsol 1789®**, **Tinosorb M®** en **Tinosorb S®**. Mannitol is toegevoegd als antioxidant. Mannitol reduceert significant de hydroxylradicaalconcentratie<sup>59</sup>. De bereidingen zijn niet vette o/w emulsies en zouden pseudoplastische eigenschappen hebben, wat de uitsmeerbaarheid ten goede komt.

### 7.2.9 Nivea

Deze supermarktproducten van de firma Beiersdorf zijn een aantal euro's goedkoper dan die van apotheektegenhanger Eucerin, en het gamma is veel breder. De verpakkingen

vermelden een UVA- en UVB-bescherming conform de EU richtlijnen (zie 5.35.3.2.1). Dit werd ook aangetoond voor de spray SPF 50+ in een studie op commerciële producten<sup>24</sup>.

## 7.3 HOE KIES JE EEN OPTIMALE BESCHERMING VOOR JE HUID TEGEN DE ZON?

### 7.3.1 Introductie

Het is onmogelijk **de perfecte** zonnecrème te selecteren. Niet enkel de gekozen filter speelt een rol, maar ook de aangewende concentratie en de aanwezigheid van andere stoffen in de formulatie. Deze onderwerpen werden besproken in het bovenstaande theoretische deel. Consumenten beschikken niet over die kennis en moeten voor hun keuze voortgaan op de verpakking (etiket) en adviezen van apothekers.

### 7.3.2 De persoon

#### 7.3.2.1 Bepaling van het fototype (“Fitzpatrick’s skin types”)

Op basis van de huidskleur en de reactie in de zon (zie Figuur 7.1), worden verschillende fototypes onderscheiden. De vereiste SPF wordt onder meer bepaald door het fototype.



#### Zonbescherming voor het Keltische huidtype = fototype I:

Lichte, bleke huid met sproeten. Blond of rood haar. Blauwe of groene ogen. Resistentie: 5 – 10min. Reactie: Regelmatig zonnebrand, huid bruint niet.



#### Zonbescherming voor het lichte Europese huidtype = fototype II

Lichte huidkleur. Blond of ros haar. Groene of blauwe ogen. Resistentie: 10 – 20min. Reactie: Snel zonnebrand, huid bruint licht.



#### Zonbescherming voor het donkere Europese huidtype = fototype III

Lichte of lichtgekleurde huid. Donkerblond tot bruin haar. Grijs of kastanjebruine ogen. Resistentie: 20 – 30min. Reactie: af en toe zonnebrand, huid bruint makkelijk.



#### Zonbescherming voor het mediterrane huidtype = fototype IV

Donkere huidskleur. Donkerbruin of zwart haar. Donkerbruine ogen. Resistentie: 40min. Reactie: zelden zonnebrand, bruint snel.

Figuur 7.1: De verschillende fototypes en hun reactie op de zon. Naar: <sup>60</sup>

Een belangrijke vraag die de apotheker aan de consument moet stellen, is of hij/zij gemakkelijk “bruint”. Enkel voortgaan op de teint kan misleidend zijn. Personen die makkelijk “bruinen”, vallen in de categorie van fototype III en IV. Zij die daarentegen eerder “verbranden” hebben een fototype I of II. Tot fototype V en VI behoren mensen met een van nature gepigmenteerde huid met respectievelijk bruine en zwarte huidskleur.

### 7.3.2.2 Kinderen

Het is van cruciaal belang kinderen goed te beschermen tegen de zon. Meer dan 75% van de dosis zonnestrallen die je huid gedurende je hele leven ontvangt, krijg je te verwerken voor de leeftijd van 18jaar. Bovendien is het afweersysteem in de huid van kinderen immatuur (weinig gepigmenteerde melanocyten, minder celcohesie, minder efficiënte huidbarrière). Hun huid is ook dunner (dermis 3 – 4x dunner) dan bij volwassenen<sup>9, 61</sup>.



#### Zonbescherming voor kinderen

Zeer gevoelige huid. Resistentie: heel zwak. Reactie: Snel zonnebrand.  
Gevaar voor schade op lange termijn.

Figuur 7.2: Reactie van de kinderhuid op de zon. Naar: <sup>60</sup>

### 7.3.2.3 Voorkeur van de consument

Het is van groot belang dat mensen hun zonnebrandproduct graag gebruiken. Zo niet, zal het niet vaak genoeg (om de 2u) gesmeerd worden. Tegenwoordig bestaan er niet-vette, niet-kleverige galenische formules die aangenaam zijn in gebruik (ook voor mannen), zoals een gel, een aërosol, een “All day” melk. Als apotheker geef je best enkele voorbeelden hiervan en vraag je waarnaar de voorkeur van de gebruiker uitgaat. Kinderen laten zich niet graag insmeren. Stel dus een product voor dat weinig tijd vraagt om aan te brengen.

### 7.3.2.4 De huidconditie van de consument

De huidconditie bepaalt de keuze van de galenische vorm. Bij een (zeer) droge huid is het soms aangewezen twee producten te gebruiken: een zonnecrème voor het gelaat en een melk voor het lichaam. Is de huid eerder gemengd, vet of zelf seborrhoïsch, dan gaat de voorkeur uit naar een vetarme crème, lotion, emulsie, gel of een waterige formule.

Soms is het aangewezen te kijken naar de overige inhoudsstoffen van de bereiding, bijvoorbeeld bij allergie. “Fragrance” wijst op een reukstof. Reukstoffen zijn gekende

allergenen en kunnen eenvoudig worden vermeden. Er bestaan veel formules zonder parfum. Het gamma van La Roche Posay bevat geen parfum. Widmer en Roc hebben producten met en zonder parfum.

Allergie aan chemische zonnefilters kan zich voordoen (zie 5.6). Als het allergene bestanddeel gekend is, kunnen gebruikmakend van een computerprogramma, alle producten zonder die component geselecteerd worden. Patiënten met een gekende fotodermatose lopen meer risico op fotoallergische reacties. Voor hen kies je als apotheker beter een product met filters waarvoor nog geen allergische reacties zijn gemeld. Je vraagt best welk product al werd gebruikt en of dat goed verdragen werd. Indien er in het medicatiedossier fotosensibiliserende geneesmiddelen zijn opgenomen, raad je een product met SPF 50+ aan.

### 7.3.3 Graad van blootstelling

Zoals vermeld onder 4.2.1 hangt de blootstellinggraad af van de geografische plaats op aarde en het tijdstip<sup>8</sup>. Door volgende vragen te stellen, kan de mate van blootstelling bepaald worden:

“Is het voor gebruik, thuis?”

“Waarheen reist u?”

“Hoelang duurt uw verblijf?”

UV-stralingsintensiteit kan ook worden aangegeven door de UV-index.

Tabel 7.1: Keuze van de SPF van zonbeschermingsproducten naargelang fototype van de consument en activiteit (blootstelling). Naar:<sup>8</sup>

	Matige blootstelling	Aanzienlijke blootstelling	Extreme blootstelling
<b>Kinderen &lt;1jaar</b>	Hoge bescherming SPF 30 – 50 & UVA	Zeer hoge bescherming SPF 50+ & UVA	Niet rechtstreeks in zon. Zeer hoge bescherming. SPF 50+ & UVA
<b>Fototype I</b>	Hoge bescherming SPF 30 – 50 & UVA	Zeer hoge bescherming SPF 50+ & UVA	Zeer hoge bescherming SPF 50+ & UVA
<b>Fototype II</b>	Gemiddelde bescherming SPF 15 – 25 & UVA	Hoge bescherming SPF 30 – 50 & UVA	Zeer hoge bescherming SPF 50+ & UVA
<b>Fototype III</b>	Lage bescherming SPF 6 – 10 & UVA	Gemiddelde bescherming SPF 15 – 25 & UVA	Hoge bescherming SPF 30 – 50 + UVA
<b>Fototype IV</b>	Lage bescherming SPF 6 – 10 & UVA	Gemiddelde bescherming SPF 15 – 25 & UVA	Gemiddelde bescherming SPF 15 – 25 & UVA

\* Matige blootstelling (bewolkte hemel, ochtend, late middag)

\*\* Aanzienlijke blootstelling (strand, buitenactiviteit van lange duur, ...)

\*\*\* Extreme blootstelling (gletsjers, tropen, hooggebergte, ...)

### 7.3.4 Doeltreffendheid van de zonnecrème en etikettering

Voor de beoordeling van een zonneproduct, is zowel de bescherming tegen UVB- als tegen UVA-straling belangrijk, evenals de stabiliteit van de gebruikte filters en de gehele formulatie. De EC “Aanbeveling inzake doeltreffendheid van zonnebrandmiddelen en de vermeldingen dienaangaande” is niet bindend, maar eerder een richtsnoer<sup>9</sup>. De meeste zonnecrèmes, zeker in de apotheek, zijn voorzien van een etiket dat hiermee overeenstemt. Ze beschermen bijna allemaal tegen UVA en zijn meestal waterbestendig.

Bij aanschaf is de SPF (zie 5.3.1) bepalend voor de keuze van het product. Dit getal staat op de verpakking gedrukt. Het logo van een adequate UVA-bescherming (zie Figuur 7.3) moet aanwezig zijn, waarvoor een minimale CW van 370nm en een minimum verhouding van PF-UVA/SPF van 1/3 vereist is (zie 5.3.2.1). Het is belangrijker dat de bescherming tegen UVA en UVB in balans is, dan de PF-UVA waarde zelf, omdat bij gebruik van een product met een zeer hoge SPF, maar gelimiteerde UVA bescherming, de blootstelling aan de zon (en dus ook aan UVA) geïntensifieerd wordt<sup>28</sup>. Efficiënte UVA-filters zijn dus nodig. Een zonnecrème bevattende Parsol 1789®, Mexoryl SX®, Mexoryl XL®, OCR en TiO<sub>2</sub> geeft een PF-UVA van 28. Dit staat in contrast met een zonnecrème die drie UVB-filters met TiO<sub>2</sub> en Parsol 1789® combineerde (PF-UVA 4)<sup>13</sup>. Bepaalde zonnebrandproducten zijn bewezen effectief tegen de negatieve gevolgen van zowel UVA- als UVB-straling (zonnebrand, huidveroudering, fotodermatosen, onderdrukking van het immuunsysteem, bepaalde vormen van huidkanker)<sup>26</sup>. Routinematige aanwending van zonnecrèmes kan bijdragen in de preventie van spinocellulair carcinoom en melanoom. Dit werd aangetoond in een grootschalig, onderzoek, voor een zonnecrème met een SPF van 15+, bevattende 2% OMC en 4% BMBM, die gedurende 4,5jaar 1x/d werd aangewend<sup>62-64</sup>.



Figuur 7.3: Logo gebruikt op zonneproducten met een PF-UVA  $\geq$  1/3 SPF. Uit: <sup>41</sup>

De doeltreffendheid van het product wordt ook bepaald door de substantiviteit (mate van hechting aan het verhoorde huidoppervlak) en weerstand aan wrijving, transpiratie,...<sup>23</sup>. De waterbestendigheid is ook van belang, vooral bij watersporters en kinderen. Er penetreren namelijk 50% van de UVB stralen en 75% van de UVA-stralen tot 1m onder het wateroppervlak. Het label “(zeer) waterresistent” heeft wel degelijk een waarde. Voor de evaluatie bestaat een wettelijke *in vivo* testmethode, voorgesteld door COLIPA. Na twee



keer 20min te worden ondergedompeld in water, moet het product aangebracht op een menselijke huid, nog minstens 50% van zijn originele zonbescherming (PF-UVA en SPF) behouden, om als “waterbestendig” te worden aangeduid. Producten die “zeer waterresistent” zijn, bezitten na 4 onderdompelingcycli van 20min nog minstens 50% van de originele bescherming<sup>18, 26, 65</sup>. Het label mag niet verkeerd geïnterpreteerd worden. Na zwemmen, na afdrogen, of bij intensief zweeten is het nodig zich opnieuw in te smeren.

De veiligheid van zonneproducten wordt evengoed geëvalueerd. Toxiciteit (zie 5.6, 6.3.1) van de ingrediënten wordt onderzocht in specifieke testen. Elk zonnebrandmiddel moet voldoen aan de Europese richtlijn 76/768/CEE voor wat betreft zijn schadelijkheid en bewijzen dat aan de claims wordt voldaan<sup>23</sup>.

De etikettering moet de doeltreffendheid van de zonnecrème op elk gebied duidelijk aangeven. Gebruikers moeten weten waartegen hun zonnecrème beschermt. De FDA stelt een nieuwe regeling op. “Breedspectrumbescherming” mag vermeld staan op het etiket wanneer het product zowel tegen UVA- als tegen UVB-straling beschermt. “Waterproof” mag niet meer vermeld worden. Producten mogen wel als “waterresistant” worden aangeduid, maar moeten specificeren of ze de huid nog beschermen na 40 of na 80min zwemmen. De etiketten moeten aanduiden dat ze beschermen tegen huidkanker en tegen vervroegde huidveroudering. De FDA wil firma’s tot eind 2012 of sommige zelfs tot eind 2013 de tijd geven om de gestandaardiseerde etikettering regels toe te passen<sup>66</sup>. Zonnebrandproducten moeten voorzien zijn van aanwijzingen die de patiënten ervan bewust maken dat zonnecrèmes geen totale bescherming bieden tegen de zon, en raadgevingen die de patiënten aanzetten zelf bijkomende voorzorgen te nemen<sup>26</sup>.



Figuur 7.4: Pictogrammen die van links naar rechts: smeer rijkelijk; vermijd de zon tussen 11 en 15u; draag ook andere zon beschermende kledij, hoofddekseel en zonnebril; baby’s van minder dan 1 jaar moeten in de schaduw blijven. Uit: <sup>18</sup>

### 7.3.5 Gebruiksaanwijzingen

Een zonnecrème zou volgens de EC richtlijnen in een hoeveelheid van  $2\text{mg}/\text{cm}^2$  (algemene testnorm: zie 5.3.1) moeten worden aangebracht, en dit om de 2u. Dit komt overeen met 6 theelepels lotion (36g) per keer, voor het lichaam van een volwassene. Deze dosis is

onrealistisch hoog en niemand smeert zoveel. Wanneer men elke dag 6u in de zon spendeert, zou men met een verpakking van 200ml, amper 4 dagen toekomen! De SPF daalt onevenredig wanneer minder dan de voorgeschreven hoeveelheid wordt aangebracht<sup>26</sup>. De aangegeven SPF wordt dan niet bereikt. Daarom moeten personen die graag “bruinen” zich niet laten afschrikken door een factor 50. Temeer omdat een zonnecrème met een SPF 32 maar 3% meer UVB-straling absorbeert (97%) dan een zonnecrème met SPF van 16 (94%)<sup>62</sup>. Een kleinere hoeveelheid en een lagere smeerfrequentie realiseert ook een efficiënte bescherming<sup>22, 28, 62-64</sup>. Zonnecrèmes behouden echter hun SPF niet vanwege de fotolabiliteit van de filters. Hoge omgevingstemperaturen komen stabiliteit niet ten goede<sup>23</sup>. Zonnecrèmes moeten aangebracht worden vóór verblijf in de zon.

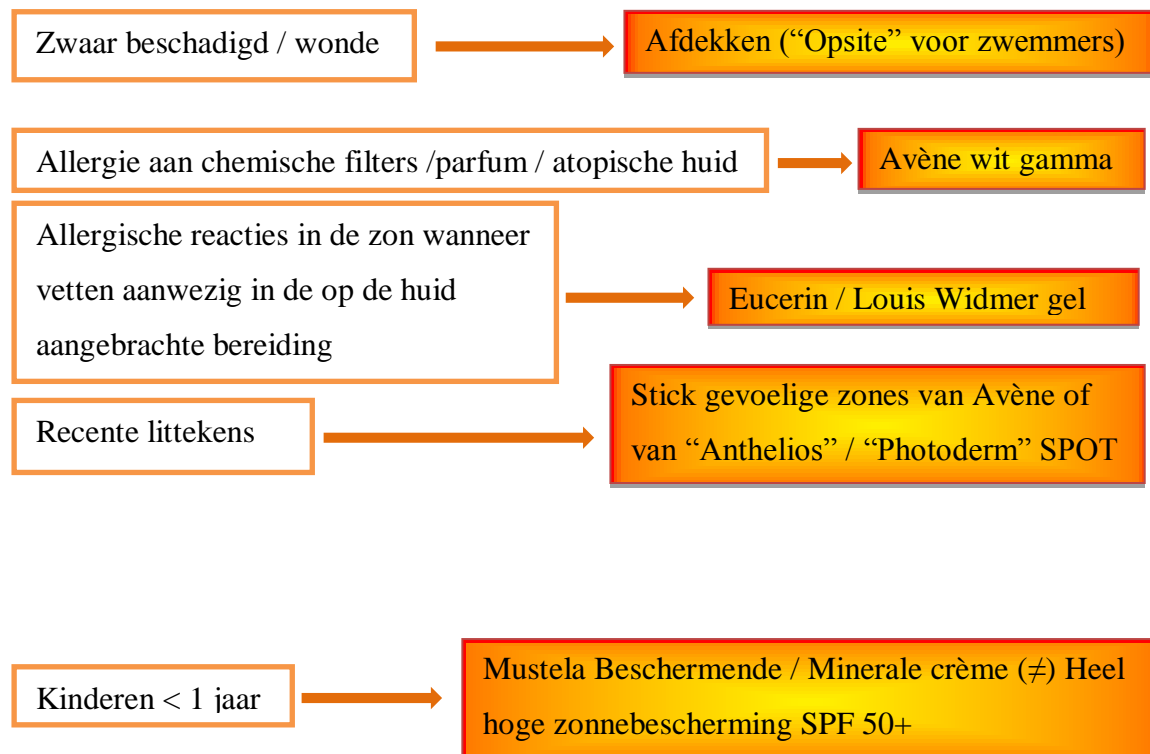
## 7.4 ZORG BIJ ZONBESCHERMING EN ADVIEZEN BIJ ZONNEPRODUCTEN

### 7.4.1 Welk zonneproduct past bij mijn huid?

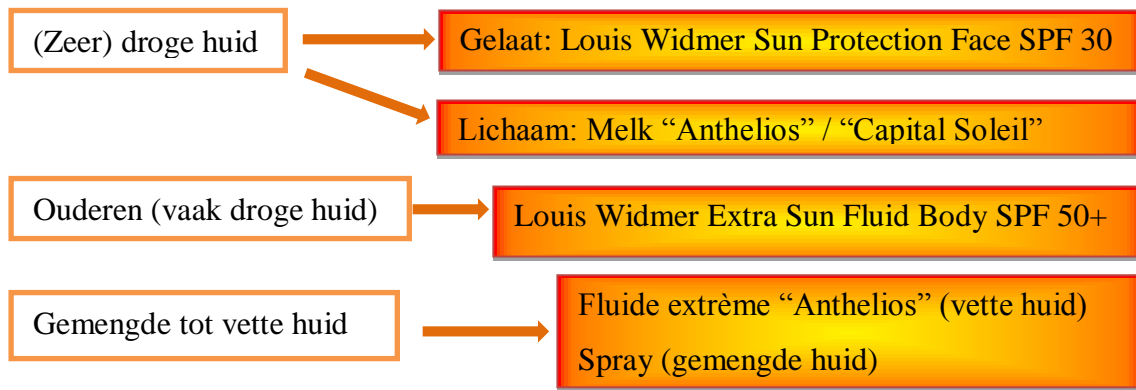
#### 7.4.1.1 Adviseren zoals het hoort

Hier worden te stellen vragen en te geven adviezen genoemd, met een voorbeeld van een geschikt product. Dit wil absoluut niet zeggen dat dit de enige mogelijkheid is.

#### 1. Voor wie? Bepaal gevoeligheid van de huid (huidbarrière):



#### 2. Bepaal de huidconditie: wat is de textuur van de huid?



3. Welke zonbeschermingsfactor (SPF)?

- Bruint u gemakkelijk?
- Blootstellinggraad

→ Zie Tabel 7.1

4. Bepaal voorkeur van de patiënt op gebied van galenische vorm en recipiënt:

- Graag een knijptube/tube met pompsysteem/spray/gel/spuitbus?
- Mannen: voorkeur voor een aërosol? →

Roc / Louis Widmer

5. Overal rijkelijk en egaal smeren, vóór zonblootstelling.

6. Geregeld opnieuw aanbrengen (om de 2 of 3u), en na zwemmen, zweeten, afdrogen.

7. Gebruik van bepaalde doseersystemen uitleggen.

- Tubes van Avène: op pomp duwen in plaats van op tube knijpen
- Louis Widmer Extra Sun Fluid Body SPF 50+ (w/o emulsie): schudden zodat je het bolletje hoort rollen
- Gewone sprays uitsmeren. Aërosolprays (in alle posities te gebruiken en blijven verstuiven bij blijvend indrukken) niet uitsmeren!

8. Contact met kleding vermijden: eerst insmeren en laten intrekken, nadien aankleden: UVA-filters geven vlekken. Liever op voorhand waarschuwen dan nadien klachten.

9. Vermijd de zon tijdens de heetste uren van de dag en leg het zonneproduct niet in de zon.

#### 7.4.1.2 Eigen ervaring

In het kader van de farmaceutische zorg verrichtte ik een onderzoek naar de verstrekte adviezen bij het afleveren van een zonneproduct en de zorg die apothekers daaraan besteden. Ik bezocht 11 apotheken in de Antwerpse regio en vroeg telkens naar hetzelfde: een goede zonnecrème. Ik wendde voor dat ik er niets vanaf wist en stelde me open voor de goede raad. De gegevens: mijn huidskleur, het feit dat ik een droge huid heb en geen allergie aan parfum of andere stof. Ik had tevoren een reeks vragen opgemaakt, die zouden gesteld moeten worden (zie 7.4). In sommige apotheken stelde men meerdere van die mogelijke vragen (totaal aantal is dus niet steeds 11). Achteraf maakte ik me bekend omwille van de kostprijs van 11 zonnecrèmes.

Tabellen 7.2: Gestelde vragen, verschafte adviezen en aangekochte zonnecrèmes in de 11 bezochte apotheken.

Hoe de SPF bepalen?	Voor wie?/Voor uzelf?		Graag hoge factor?	Bruin of verbrand je snel?	Niets
Aantal apotheken	5		4	1	1
Aangeraden SPF	SPF 20		SPF 30		Vrije keuze
Aantal apotheken	6		3		2
Hoe blootstellinggraad bepalen?	Voor op vakantie of voor thuis?		Waarheen reis je? Is het daar warm?		Niets
Aantal apotheken	10		1		1
Huidconditie bepalen	Is er iets waar je niet tegen kan?		Heb je een gevoelige huid?		Heb je een droge of vette huid?
Aantal apotheken	3		4		0
Merk dat werd aangeraden	Avène	Bodysol	LouisWidmer "All day"	Vichy	Vrije keuze
Aantal apotheken	1	4	4	1	1
Galenische vorm	Voorkeur toedieningsvorm gevraagd			Melk(spray) werd aangeraden	
Aantal apotheken	6			6	

In 3 apotheken raadden ze in geval van droge huid een aparte zonnecrème voor het gezicht aan.

Een algemeen besluit kan samengevat worden in enkele punten:

1. Voor eenzelfde vraag kwamen veel verschillende producten in aanmerking.
2. Geen enkele apotheker had een duidelijke voorkeur voor één merk of één product en de consument heeft vrije keuze.
3. In verband met de smeerfrequentie van “All day” producten (Louis Widmer) moet meer duidelijkheid zijn. De naam suggereert één keer smeren beschermt heel de dag.
4. De blootstellinggraad werd steeds goed ingeschat door te vragen waar het product gebruikt zal worden.
5. De aanwendingsplaats (gelaat of lichaam) werd bijna steeds gevraagd en meestal werd er ook naar de gevoeligheid van de huid gevraagd.
6. Er werd bijna nooit gevraagd of ik snel “bruin” of eerder “verbrand”. De SPF werd te vaak enkel op basis van de huidskleur gekozen.
7. De aandacht besteed aan zorg in verband met zonneproducten verschilde (in mijn kleinschalig onderzoek) sterk per regio. Het kleine aanbod en karig advies in een bepaalde regio hing samen met het feit dat mensen daar nog zelden naar de apotheek komen voor zonnecrème, maar eerder naar een supermarkt gaan. De vraag kan worden gesteld wat de oorzaak is en wat het gevolg...?

#### **7.4.2 De mening van een dermatoloog**

Bij het verstrekken van informatie rond huidverzorging, zoals zonbescherming, kan het in sommige gevallen, bijvoorbeeld bij specifieke huidproblemen, raadzaam zijn advies te vragen aan een huidspecialist. Ik stelde een aantal vragen op voor dermatoloog dr. G., i.v.m. zonbescherming. Hierna volgt een schematisch verslag van ons gesprek.

- Raadt u steeds SPF 50+ aan? *Niet steeds, maar nooit lager dan 30.*
- Psoriasispatiënten volgen UV therapieën ter behandeling van hun ziekte. Is de zon voor hun huid ook zo schadelijk? *De zon is goed voor hen, maar ze mogen niet verbranden.*
- Welke SPF bij oudere dames (vitamine D status (zie 7.5) + risicogroep osteoporose)? *Een product 50+ gebruiken, zeker voor gelaat. Preventie van huidveroudering in het gezicht is belangrijker dan misschien lagere vitamine D synthese. Bovendien wordt een zonnecrème niet altijd gebruikt bij openlucht activiteiten.*
- Verergeren problemen als couperose en rosacea door zonblootstelling? Welke SPF? *Een product met een SPF van 50+ aanraden. De problemen verergeren inderdaad wegens beschadiging van huid en bloedvaten.*

- Specifiek product/merk dat voorkeur krijgt? *Producten zijn evenwaardig. Compliance is het belangrijkste! Daarom kan soms een goedkoper product de voorkeur krijgen.*  
*Aanraders: spray, gebruiksvriendelijk.*  
*Voor het gelaat: Louis Widmer “sun protection face”(zie 7.2.3).*  
*Bij couperose: Rubialine SVR/Avène’s antirougeurs gamma.*  
*Bij allergie: Eucerin/La Roche Posay.*
- Welke zonbescherming is vereist na kleine dermatologische ingreep (bijv. excisie)?  
*Vanaf de 2<sup>de</sup> dag nadat draadjes verwijderd zijn : stick gevoelige zones SPF 50+.*  
*Gedurende 1 jaar beter beschermen tegen zon.*
- Welk specifiek product bij allergie of atopie?  
*Bij atopie: apotheekproduct gebruiken. Bij allergie aan een ingrediënt in dermatologische producten moeten via contactallergietesten het bestanddeel geïdentificeerd worden en vervolgens producten zonder die component te selecteren.*  
*Allergie aan de filters, inclusief octocrylene, komt niet zo veel voor.*
- Hoe is stijgende prevalentie huidkanker in de praktijk merkbaar? Welk zijn de typische slachtoffers? Roodharige mensen/zonnebank gebruik?  
*De rage van het zonnebanken is over, maar nu treden de gevolgen op. Op 1 week heb ik 3 nieuwe patiënten met melanoom op consultatie gehad! De mensen zijn meer bewust van het risico zodat een groter percentage in een vroeg stadium wordt gedetecteerd.*  
*Roodharige personen hebben vaak meer “vlekjes”, wat een hoger risico betekent.*
- Hoe gaan uw patiënten die bijv. “vlekjes” laten nakijken om met zonbescherming?  
*Deze personen zijn zich bewust van de gevaren voor hun gezondheid. Meestal geven ze een eerlijk antwoord. Een kleine minderheid blijven echter “verstokte zonneklopers”.*
- Hoe kinderen (vanaf peuterleeftijd) best beschermen? Een T-shirt of zonnecrème?  
*Beste bescherming is een T-shirt. Peuters worden niet graag ingesmeerd en spelen graag in het water (meeste producten toch goed waterbestendig). Een zonnecrème met SPF 30 is aan te raden. Een volwassenenproduct kan ook bij hen worden gebruikt.*
- In welke gevallen hebben dagcrèmes met UV-filters een plaats? Deze producten zijn zeker nuttig, vooral bij een zongevoelige huid. De producten bezitten een SPF waarde tot 15, maar zijn niet echt UVA beschermend.
- Kan jaren achter glas doorbrengen zichtbaar snellere huidveroudering veroorzaken? Dit is extreem gesteld, misschien wanneer men continu vlak achter glas werkt. Een fenomeen dat extra bescherming vraagt is de “truckersarm” wegens gevaar op meer basocellulaire epitheliale carcinomen.

## 7.5 ZONNECRÈMES EN VITAMINE D

### 7.5.1 Vitamine D en gezondheid

Vitamine D is een vetoplosbare vitamine, dat onder meer de calcium- en fosfaathomeostase en de botdensiteit regelt. Vitamine D heeft een wijde range van heilzame effecten, zoals een beschermende rol in osteoporose en botziekten. Het zou ook beschermen tegen bepaalde vormen van kanker, auto-immuunziekten en andere chronische ziekten<sup>67-70</sup>.

In de huid wordt 7-dehydrocholesterol (7-DHC) of provitamine D in de epidermale celmembraan geïsomeriseerd tot precholecalciferol door absorptie van UVB fotonen. Hierna treedt isomerisatie op onder invloed van warmte tot cholecalciferol of vitamine D<sub>3</sub>. De maximale vitamine D<sub>3</sub> synthese is beperkt tot 15 – 20% van de initiële 7-DHC hoeveelheid. Pigmentatie zorgt voor een verminderde vitamine D synthese bij eenzelfde zonblootstelling want melanine reduceert de omzetting van 7-DHC naar previtamine D<sup>69</sup>.

### 7.5.2 Heeft het gebruik van zonnecrèmes invloed op de vitamine D<sub>3</sub> spiegels?

Enkele studies toonden een inhiberend effect aan van zonnecrèmes op de vitamine D synthese. Maar het betreft slechts kleinschalige laboratoriumstudies. Andere onderzoeken rapporteerden geen significante inverse correlatie tussen gebruik van zonnecrèmes en vitamine D<sub>3</sub> spiegels<sup>67,68</sup>.

Vitamine D<sub>3</sub> spiegels worden bepaald door de blootstellinggraad aan de zon. De middaguren (hoogste zonnestand) zijn het meest effectief voor previtamine D synthese. Maar het is juist dan dat geadviseerd wordt uit de zon te blijven<sup>71</sup>. Vitamine D<sub>3</sub> synthese zou maximaal zijn bij 1/3MED<sup>68</sup>. De MED wordt trager bereikt bij verminderde blootstelling of bij een zonnecrème met een hoge SPF, waardoor de synthese kan dalen.

De vitamine D synthese piekt bij een golflengte van ongeveer 300nm in celculturen van humane keratinocyten. Dit is in het begin van het UVB gebied<sup>69</sup>. Bij applicatie van een zonnecrème met zijn absorptiemaximum in deze regio, kan de vitamine D synthese sterk dalen. Het absorptiespectrum van een zonneproduct is een combinatie van spectra van de verschillende gebruikte filters. Een zonnecrème met een SPF van 30 absorbeert ongeveer 99% van de UVB straling van de huid die nodig is voor de aanmaak van vitamine D en vermindert bijgevolg de mogelijkheid tot aanmaak met 99%<sup>70</sup>.

Zonnecrèmes zijn potentieel in staat vitamine D synthese te blokkeren maar in de praktijk gebeurt dit bijna nooit, omdat de crèmes niet op de juiste manier worden gebruikt. Ofwel wordt het verblijf in de zon verlengd ofwel wordt er te weinig aangebracht<sup>69</sup>. De positieve

effecten van vitamine D wegen niet op tegen de schadelijke effecten van UV-straling (huidkanker)<sup>72</sup>. Er wordt ook niet steeds gesmeerd en een korte blootstelling aan de zon zonder zonnecrème is voldoende om vitamine D te synthetiseren. Minder dan 1u per dag blootstelling aan rechtstreeks zonlicht lijkt voldoende voor een normale calcium- en fosfaathomeostase<sup>70</sup>. Anderzijds werd vermeld dat het onmogelijk is de tijd die nodig is voor een sufficiënte vitamine D spiegel, te bepalen, omdat die afhangt van een reeks variabelen, zoals huidtype, seizoen, bewolking,...<sup>72</sup>. Niet steeds als de synthese wordt beïnvloed, treedt niet altijd een significante daling in de bloedspiegels op of veranderen de biologische merkers van onder andere het bot<sup>73</sup>.



## 8. BESLUIT

Blootstelling aan UV-straling van de zon heeft schadelijke effecten op de huid, zoals zonnebrand, vroegtijdige huidveroudering en het ontstaan van huidkanker. Daarom is het belangrijk dat personen zich beschermen tegen de zon. Preventie van de huidschade veroorzaakt door UV-stralen, inclusief het ontstaan van huidkanker, is te voorkomen door gebruik van een goede zonnecrème. Die zonnecrème moet aangepast zijn aan het huidtype van de gebruiker en de mate van UV-blootstelling. Om een dergelijke zonnecrème te vinden is het noodzakelijk om het product in de apotheek aan te schaffen, waar gepaste adviezen zullen gegeven worden.

In zonnecrèmes wordt bijna steeds een combinatie van meerdere chemische filters, die UV-straling absorberen, verwerkt. In enkele producten is eveneens de fysische filter  $\text{TiO}_2$  verwerkt. In sommige gevallen kan een product met zuiver fysische filters,  $\text{TiO}_2$  en/of  $\text{ZnO}$ , aangewezen zijn, bijvoorbeeld bij zeer jonge kinderen of personen met een allergie voor chemische filters. Dergelijke producten zijn eerder zeldzaam. Bepaalde zonneproducten absorberen **bijna** 100% van de UVB-straling. Een even efficiënte bescherming tegen UVA is veel moeilijker te realiseren. Tegenwoordig worden nieuwe moleculen, en bepaalde combinaties verwerkt, die dit toch verwezenlijken. Desondanks blijven chemische UV-filters fotolabiele moleculen. Daarom is het belangrijk de zonnecrème frequent aan te brengen.

De zonneproducten in de apotheek bezitten een grote mate van doeltreffendheid in bescherming tegen UV-straling en er is geen fundamenteel verschil voor wat betreft efficiëntie op basis van de gebruikte zonnefilters. Toch bezit nog geen enkel product de perfectie. Maar misschien is deze wel bereikbaar in de toekomst, gelet op recente ontwikkelingen, die grote perspectieven bieden.

## 9. SAMENVATTING

UV-straling van de zon is in staat schade aan te richten in de menselijke huid. Er kan UVA- (320-400nm), UVB- (290-320nm), en UVC- (<290nm) straling onderscheiden worden. Hoe langer de golflengte, hoe beter de straling penetreert, maar hoe minder schadelijk (lagere energie). Van de UV-straling die penetreert doorheen de atmosfeer is 5% UVB-straling en 95% UVA-straling. Hoog energetische UVB-straling zorgt voor erytheem (roodheid) en beschadigt het DNA van de epidermiscellen. UVB-stralen zorgen voor een pigmentatie (“bruining”) en huidverdikking, wat natuurlijke beschermingsmechanismen van de huid zijn. UVA-stralen penetreren dieper in de huid. UVA-straling zorgt ook voor pigmentatie, maar via een ander mechanisme. Voornamelijk UVA-straling doet de huid verouderen. Het optreden van fotodermatosen is te wijten aan UVA-stralen. UV-straling draagt bij aan het ontstaan van huidkanker, huidtumoren zijn de meest voorkomende vorm van kanker.

Gebruik van een breedspectrum beschermende zonnecrème met een beschermingsfactor (SPF) van 15 of meer, in combinatie met andere beschermende maatregelen, kan zonnebrand voorkomen en het risico op het ontstaan van bepaalde huidkankers en op vroegtijdige huidveroudering verlagen. Om een efficiënte bescherming van de huid tegen de schadelijke effecten van UV-straling te garanderen, is een aangepaste zonnecrème en het juist gebruik ervan noodzakelijk. Aangebrachte zonnecrèmes moeten in de bovenste huidlaag, de stratum corneum, aanwezig zijn om effectief en veilig te zijn. De schadelijke straling mag niet dieper dan de bovenste laag geraken om geen schade aan te richten.

De werkzame ingrediënten van een zonnecrème zijn meestal chemische zonnefilters. Deze zijn moleculen die straling kunnen absorberen en de energie omzetten in een onschadelijke vorm. Er bestaan UVB- en UVA-filters. Het grootste nadeel van de chemische filters is dat ze instabiel zijn onder UV-licht. Dit impliceert dat hun bescherming vermindert na aanbrengen op de huid die nadien wordt blootgesteld aan de zon. De laatste jaren, ontstonden er nieuwe, stabielere zonnefilters, die een breedspectrum bieden. Dit wil zeggen dat ze tegen zowel UVA- als UVB-straling beschermen. Drometrizole trisiloxaan (Mexoryl XL®), methyleen bis-benzotriazolyl tetramethylbutylfenol (Tinosorb M®) en bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S®) zijn zo'n filters. Ze worden frequent verwerkt in zonneproducten.

Een tweede categorie zonnefilters omvat de anorganische of fysische filters titaniumdioxide (TiO<sub>2</sub>) en zinkoxide (ZnO). Deze werken hoofdzakelijk via reflectie en verstrooiing van

UV-licht aan hun oppervlak. Deze materialen worden onder de vorm van nanopartikels verwerkt in zonnecrèmes, omdat ze efficiënt UV-licht, maar minder zichtbaar licht, verstrooien, zodat ze geen witte schijn op de huid vertonen. Bij allergie aan chemische filters of bij zeer jonge kinderen kan het aangewezen zijn een product te gebruiken.  $\text{TiO}_2$  en  $\text{ZnO}$  nanopartikels zijn langs topicale weg niet toxisch, omdat ze niet penetreren doorheen de huidbarrière. Indien de partikels toch penetreren, zouden ze via afschilfering van de hoornlaag worden verwijderd. Via orale weg of via inhalatie kunnen ze echter wel toxisch zijn. Spraytoepassingen van zonnecrèmes met deze nanopartikels zijn niet aan te raden.

Zonnecrèmes vallen onder een strenge wetgeving en worden voor ze op de markt komen, op allerlei vlakken geëvalueerd, via wettelijke methoden. Het gekendste is de SPF (Sun Protection Factor) of de bescherming tegen UVB-straling. Voor een bewezen adequate bescherming tegen UVA-stralen, is een apart logo op het etiket nodig: "UVA" in een cirkel. De meeste producten op de markt, zeker in de apotheek, bieden een efficiënte bescherming tegen de schadelijke effecten van UV-straling. De doeltreffendheid van een zonnecrème wordt onder meer bepaald door de gebruikte filtercombinaties. Ook voor de waterbestendigheid bestaat een vastgelegde test, om bewijs te leveren van dit opschrift. De veiligheid van een product wordt geëvalueerd alvorens het op de markt verschijnt. De wetgeving stuurt aan op duidelijke opschriften op de etiketten van zonneproducten, die dit alles moeten aangeven.

De belangrijkste factoren waarmee rekening moet gehouden worden bij aanschaf van een zonnecrème, zijn het huidtype van de persoon, de doeltreffendheid van de zonnecrème en de blootstellinggraad. Het advies van een apotheker is belangrijk in het aanraden van een efficiënte bescherming en kan die keuze beïnvloeden. Met een hoge factor kan nog steeds een bruine kleur ontstaan. De galenische vorm wordt op basis van de huidconditie (droge tot vette huid) gekozen. De consument moet zijn product bij voorkeur graag gebruiken. Frequent smeren is een *must* om de bescherming te behouden. Bij het afleveren van een zonnecrème worden best degelijke extra adviezen in verband met het gebruik gegeven.

UVB-straling, heeft ook een positieve invloed op onze gezondheid ten gevolge van zijn rol bij de synthese van vitamine D in de huid. Een zonnecrème, die UVB-blokkerend is, kan dus deze synthese reduceren. De vraag is in hoeverre dit een significante invloed heeft op de vitamine D spiegel. Bovendien is de preventie van schade door de zon veel belangrijker!

## 10. TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

- De “smart”/“intelligent” UV-filters:  
Deze filters bieden een variabele bescherming naargelang de stralingsintensiteit. Afhankelijk van waar men zich bevindt en afhankelijk van het lichaamsdeel, zal de filters zich aanpassen. Dit kan zorgen voor een continue bescherming. Als dit soort filters vervaardigd zou kunnen worden, en geïncorporeerd in zonnecrèmes of dagcrèmes, wordt de consument beschermd enkel wanneer dat nodig is<sup>74</sup>. Is hierover wetenschappelijke literatuur te vinden? Zo ja, bestaan er mogelijkheden voor de toekomst of zijn er beperkingen?
- Er werden reeds vele studies uitgevoerd rond nanoincapsulatie. Deze techniek omvat incorporatie van chemische of fysische filters in nanopartikels met een bijzondere structuur, afgeleid van w/o emulsies met een lipide buitenwand. De partikels zouden een betere hechting aan de stratum corneum realiseren (waardoor het aantal applicaties kan verminderen) en de penetratie doorheen de huid reduceren (waardoor de veiligheid toeneemt). De effectiviteit zou verbeteren omdat de filter en de lipiden een synergistisch effect vertonen (reflectie en verstrooiing op het oppervlak van de partikels bovenop UV-absorptie)<sup>75-78</sup>. Zou deze technologie in de nabije (of verre) toekomst tot efficiëntere zonnebrandproducten leiden?
- Wat is de plaats van antioxidanten in de bescherming tegen UV-straling? Deze niet-fotosynthetische pigmenten, onder andere cinnamaten, flavonoïden, worden in planten geproduceerd. Het is bekend dat deze stoffen radicalen kunnen vangen. Is het noodzakelijk antioxidanten in te nemen bij blootstelling aan krachtige zonnestraling?
- Vitamine D synthese: hoe precies bepaalt gedrag in de zon de vitamine D spiegels? Hoeveel tijd per dag moet een individu/senior exact in de zon spenderen om een voldoende hoge vitamine D spiegel te bekomen?

## 11. LITERATUUROPGAVE

1. Ludwig A. *Dermatica*, Cursus Nota's bij de cursus galenische farmacie en biofarmacie Deel 1. 2010 - 2011.
2. Goossens A. Raakvlakken tussen de dermatologie en de cosmetologie: slides bij cursus. 2010 - 2011.
3. Junqueira LC, e.a. *Functionele histologie*. 11de druk ed: Elsevier; 2007.
4. Zonlicht, Wikipedia, de vrije encyclopedie. 2012 [14/03/2012]; Beschikbaar op <http://nl.wikipedia.org/wiki/Zonlicht>.
5. Damiani E, Rosati L, Castagna R, Carloni P, Greci L. Changes in ultraviolet absorbance and hence in protective efficacy against lipid peroxidation of organic sunscreens after UVA irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology* [Internet]. 2006 Mar 1; 82(3):[204-13 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000235746100008.
6. Khan A. Device physics: A bug-beating diode. *Nature*. 2006;441(7091):299-.
7. Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC. UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun Behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. *Archives of Dermatology* [Internet]. 2004 Feb; 140(2):[197-203 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000188877100008.
8. Maesschalck J. Veilig zonnen: hulp bij het kiezen van en advies over het juiste zonneproduct. *Farmaceutisch tijdschrift voor België*. 2010:29 - 37.
9. Delaetere K. Enkele opvallende veranderingen aan de zonneproducten... *Antwerps Farmaceutisch Tijdschrift*. 2009:27- 9.
10. Margaux F. Daar is de zon weer! *De apotheker*. 2011(92):10.
11. La Roche Posay Understanding UV rays. [25/04/2012]; Beschikbaar op <http://www.anthelios.com/anthelios-uvraydamage.html>.
12. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and Photobiology* [Internet]. 2008 May-Jun; 84(3):[539-49 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000255518400002.
13. Fournanier 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. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* [Internet]. 24(4):[164-74 pp.]. Beschikbaar op: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=18717957>.
14. Seite S, Moyal D, Richard S, de Rigal J, Leveque JL, Hourseau C, et al. Mexoryl (R) SX: A broad absorption UVA filter protects human skin from the effects of repeated suberythemal doses of UVA. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology* [Internet]. 1998 Jun 15; 44(1):[69-76 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000075733900009.
15. Pescia AC, Astolfi P, Puglia C, Bonina F, Perrotta R, Herzog B, et al. On the assessment of photostability of sunscreens exposed to UVA irradiation: From glass plates to pig/human skin, which is best? *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2012 May 10; 427(2):[217-23 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000302364500010.
16. World Health Organisation, Ultraviolet Radiation and Intersun Program. 2012 [18/03/2012]; Beschikbaar op <http://www.who.int/uv/health/en/>.
17. Todorov G. Sunblocks/sunscreens. 1999 - 2012 [17/03/2012]; Beschikbaar op <http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/>.
18. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products, 59 (2008).

19. Gaspar LR, Campos P. Evaluation of the photostability of different UV filter combinations in a sunscreen. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2006 Jan 13; 307(2):[123-8 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000234954000001.
20. Hanson KM, Gratton E, Bardeen CJ. Sunscreen enhancement of UV-induced reactive oxygen species in the skin. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 2006 Oct 15; 41(8):[1205-12 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000241238000004.
21. Chatelain E, Gabard B. Photostabilization of butyl methoxydibenzoylmethane (Avobenzon) and ethylhexyl methoxycinnamate by bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S), a new UV broadband filter. *Photochemistry and Photobiology* [Internet]. 2001 Sep; 74(3):[401-6 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000171359900005.
22. Hojerova J, Medovcikova A, Mikula M. Photoprotective efficacy and photostability of fifteen sunscreen products having the same label SPF subjected to natural sunlight. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2011 Apr 15; 408(1-2):[27-38 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000292349200004.
23. Margaux F. Zonneproducten onder de loep. *De Apotheker*. 2011(93):8.
24. Couteau C, Couteau O, Alami-El Boury S, Coiffard LJM. Sunscreen products: What do they protect us from? *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2011 Aug 30; 415(1-2):[181-4 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000293304900024.
25. Colipa. Guidelines, Method for in vitro Determination of UVA protection, Cosmetics Europe, the personal care association. 2011 [30/03/2011]; Beschikbaar op <http://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/guidelines.html?view=item&id=33>.
26. Aanbeveling van de Commissie van 22 september 2006 inzake de doeltreffendheid van zonnebrandmiddelen en de vermeldingen dienaangaande (2006/647/EG). (2006, 22 september). *Publicatieblad van de Europese Unie*, (L265), 39 - 43.
27. Routaboul C, Denis A, Bohbot M. Proposal for a new UVA protection factor: use of an in vitro model of immediate pigment darkening. *European Journal of Dermatology* [Internet]. 2002 Sep-Oct; 12(5):[439-44 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000178543900006.
28. Wang SQ, Stanfield JW, Osterwalder U. In vitro assessments of UVA protection by popular sunscreens available in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2008 Dec; 59(6):[934-42 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000261141600003.
29. Huong SP, Andrieu V, Reynier J-P, Rocher E, Fourneron J-D. The photoisomerization of the sunscreen ethylhexyl p-methoxy cinnamate and its influence on the sun protection factor. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry* [Internet]. 2007 Feb 5; 186(1):[65-70 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000244211900010.
30. Sasseville D, Nantel-Battista M, Molinari R. Multiple contact allergies to benzophenones. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2011 Sep; 65(3):[179-81 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000293699500009.
31. Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, Angerer J, Mascher H, Mascher D, et al. Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk Correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere* [Internet]. 2010 Nov; 81(10):[1171-83 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000284670900001.
32. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A, Jeanmougin M, Comte C, Bernier C, et al. Octocrylene, an Emerging Photoallergen. *Archives of Dermatology* [Internet]. 2010 Jul; 146(7):[753-7 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000280088100008.

33. Carrotte-Lefebvre I, Bonnevalle A, Segard M, Delaporte E, Thomas P. Contact allergy to octocrylene - First 2 cases. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2003 Jan; 48(1):[46-7 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000181633600009.
34. Collaris EJH, Frank J. Photoallergic contact dermatitis caused by ultraviolet filters in different sunscreens. *International Journal of Dermatology* [Internet]. 2008 Nov; 47:[35-7 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000261086500011.
35. Delplace D, Blondeel A. Octocrylene: really non-allergenic? *Contact Dermatitis* [Internet]. 2006 May; 54(5):[295- pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000237463700012.
36. Madan V, Beck MH. Contact allergy to octocrylene in sunscreen with recurrence from passive transfer of a cosmetic. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2005 Oct; 53(4):[241-2 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000232141900018.
37. El-Boury S, Couteau C, Boulande L, Papisaris E, Coiffard LJM. Effect of the combination of organic and inorganic filters on the Sun Protection Factor (SPF) determined by in vitro method. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2007 Aug 1; 340(1-2):[1-5 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000248901800001.
38. Serpone N, Dondi D, Albini A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare product. *Inorganica Chimica Acta* [Internet]. 2007 Feb 15; 360(3):[794-802 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000244364600009.
39. Morabito K, Shapley NC, Steeley KG, Tripathi A. Review of sunscreen and the emergence of non-conventional absorbers and their applications in ultraviolet protection. *International Journal of Cosmetic Science* [Internet]. 2011 Oct; 33(5):[385-90 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000295007700001.
40. Croda targets natural brands with broad spectrum titanium dioxide filters. *Cosmetics design-europe*, 2010.
41. Wolf P. UV Filter State of the Art. *Hautarzt* [Internet]. 2009 Apr; 60(4):[285-+ pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000264994400014.
42. Xue C, Liu W, Wu J, Yang X, Xu H. Chemoprotective effect of N-acetylcysteine (NAC) on cellular oxidative damages and apoptosis induced by nano titanium dioxide under UVA irradiation. *Toxicology in Vitro* [Internet]. 2011 Feb; 25(1):[110-6 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000287010600014.
43. Shukla RK, Sharma V, Pandey AK, Singh S, Sultana S, Dhawan A. ROS-mediated genotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicology in Vitro* [Internet]. 2011 Feb; 25(1):[231-41 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000287010600030.
44. Mu L, Sprando RL. Application of Nanotechnology in Cosmetics. *Pharmaceutical Research* [Internet]. 2010 Aug; 27(8):[1746-9 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000279506100024.
45. Lademann J, Richter H, Schanzer S, Knorr F, Meinke M, Sterry W, et al. Penetration and storage of particles in human skin: Perspectives and safety aspects. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 2011 Apr; 77(3):[465-8 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000289380300018.
46. Boonen J, Baert B, Lambert J, De Spiegeleer B. Skin penetration of silica microparticles. *Pharmazie* [Internet]. 2011 Jun; 66(6):[463-4 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000292753000015.
47. Lin LL, Grice JE, Butler MK, Zvyagin AV, Becker W, Robertson TA, et al. Time-Correlated Single Photon Counting For Simultaneous Monitoring Of Zinc Oxide Nanoparticles And NAD(P)H In Intact And Barrier-Disrupted Volunteer Skin. *Pharmaceutical Research* [Internet]. 2011 Nov; 28(11):[2920-30 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000295697700023.
48. Scientist assess safety of nanoparticles in sunscreen using laser imaging. *Cosmetics design-europe*, 2011.

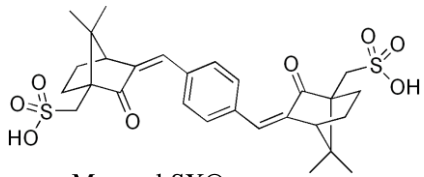
49. Saquib Q, Al-Khedhairy AA, Siddiqui MA, Abou-Tarboush FM, Azam A, Musarrat J. Titanium dioxide nanoparticles induced cytotoxicity, oxidative stress and DNA damage in human amnion epithelial (WISH) cells. *Toxicology in Vitro* [Internet]. 2012 Mar; 26(2):[351-61 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000301019600019.
50. Nanoparticles may provide toxic if accidentally eaten. *Cosmetics design-europe*, 2010.
51. Cosmetic regulator authorizes JRC/PCPC report on nanomaterials. *Cosmetics design-europe*, 2012.
52. Study suggests nano titanium dioxide in cosmetics is of low concern. *Cosmetics design-europe*, 2012.
53. Scientists find potential risks of nanomaterials. *Cosmetics design-europe*, 2011.
54. New ISO standard gauges nano-toxicity risks. *Cosmetics design-europe*, 2011.
55. EC identifies nanotechnology as key technology for the future and gets industry backing. *Cosmetics design-europe*, 2011.
56. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie FF. ZONNECREMES. 2010. p. 38 - 40.
57. Ajinomoto co. i. Eldew CL-301. Tokyo, Japan.
58. Rahimpour Y, Hamishehkar H. Liposomes in cosmeceutics. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2012;9(4):443-55.
59. Liu J-H, Chen M-M, Huang J-W, Wann H, Ho L-K, Pan WHT, et al. Therapeutic Effects and Mechanisms of Action of Mannitol During H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Oxidative Stress in Human Retinal Pigment Epithelium Cells. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2010 Jun; 26(3):[249-57 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000279033800005.
60. Louis Widmer, Elke huid reageert anders op de zon. 2012 [28/03/2012]; Beschikbaar op [http://www.louis-widmer.be/nl\\_BE/uw-huid/zonnebescherming/](http://www.louis-widmer.be/nl_BE/uw-huid/zonnebescherming/).
61. La Roche-Posay, Laboratoire Dermatologique. Centre Thermal de La Roche-Posay; 2004; Beschikbaar op <http://www.nl.laroche-posay.be/home/specifieke-verzorging/De-kinderhuid-en-de-zon-t1041.aspx>.
62. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 1999 Aug 28; 354(9180):[723-9 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000082233000011.
63. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced Melanoma After Regular Sunscreen Use: Randomized Trial Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2011 Jan 20; 29(3):[257-63 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000286319000014.
64. van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006;15(12):2546-8.
65. Colipa. Guidelines for Evaluating Sun Product Water Resistance. 2005.
66. US senators call for FDA to reverse decision to delay sunscreen standard implementation. *Cosmetics design-europe*; 2012.
67. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatologic Therapy* [Internet]. 2010 Jan-Feb; 23(1):[48-60 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000273893800006.
68. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2012 Jan; 23(1):[133-40 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000297757400013.
69. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* [Internet]. 2010; 101(2):[160-8 pp.]. Beschikbaar op: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134410000692>.



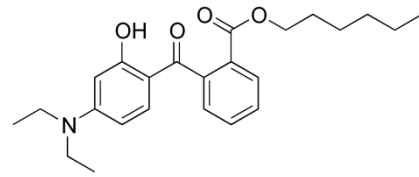
70. Willemse J. Vitamine -deficientie: een pandemie? Antwerps Farmaceutisch Tijdschrift. 2010(9):4 - 8.
71. Sayre RM, Dowdy JC. Darkness at noon: Sunscreens and vitamin D-3. Photochemistry and Photobiology [Internet]. 2007 Mar-Apr; 83(2):[459-63 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000245658000034.
72. Bonevski B, Girgis A, Magin P, Horton G, Brozek I, Armstrong B. Prescribing sunshine: A cross-sectional survey of 500 Australian general practitioners' practices and attitudes about vitamin D. International Journal of Cancer [Internet]. 2012 May 1; 130(9):[2138-45 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000300693100019.
73. Farrerons J, Barnadas M, Rodriguez J, Renau A, Yoldi B. 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. British Journal of Dermatology [Internet]. 1998 Sep; 139(3):[422-7 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000076110400010.
74. UV filters that adapt to solar intensity developed by Swiss tech company. Cosmetics europe-design, 2010.
75. Berbicz F, Nogueira AC, Neto AM, Marcal Natali MR, Baesso ML, Matioli G. Use of photoacoustic spectroscopy in the characterization of inclusion complexes of benzophenone-3-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and ex vivo evaluation of the percutaneous penetration of sunscreen. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics [Internet]. 2011 Oct; 79(2):[449-57 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000296939900029.
76. Shi L, Shan J, Ju Y, Aikens P, Prud'homme RK. Nanoparticles as delivery vehicles for sunscreen agents. Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects [Internet]. 2012 Feb 20; 396:[122-9 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000301807600017.
77. Wissing SA, Muller RH. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration. Journal of Controlled Release [Internet]. 2002 Jun 17; 81(3):[225-33 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000176958200001.
78. Nikolic S, Keck CM, Anselmi C, Mueller RH. Skin photoprotection improvement: Synergistic interaction between lipid nanoparticles and organic UV filters. International Journal of Pharmaceutics [Internet]. 2011 Jul 29; 414(1-2):[276-84 pp.]. Beschikbaar op: <Go to ISI>://WOS:000292795500035.

## BIJLAGEN

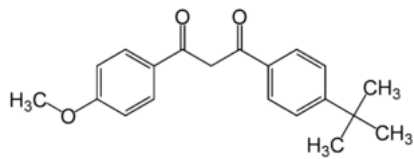
### Bijlage 1: Structuren van de chemische zonnefilters



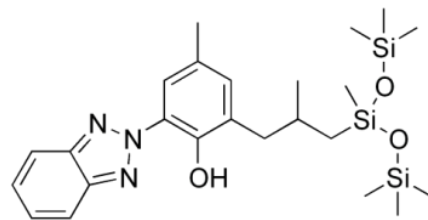
Mexoryl SX®



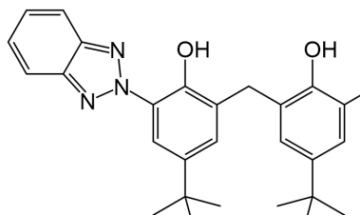
Uvinyl A plus®



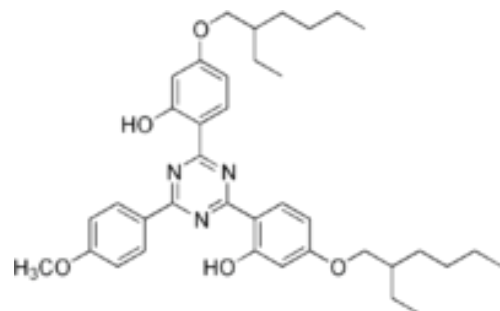
Parsol 1789®



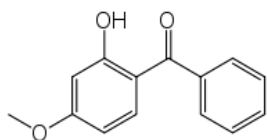
Mexoryl XL®



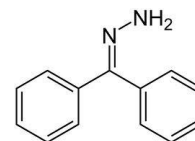
Tinosorb M®



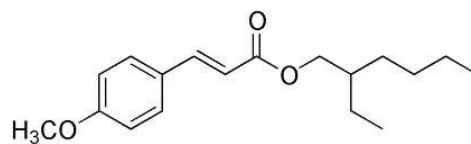
Tinosorb S®



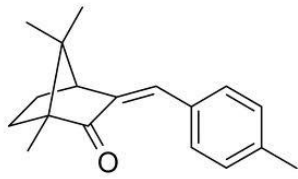
Benzophenone-3



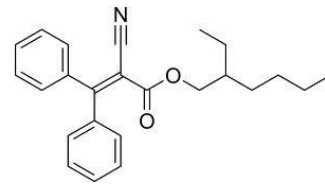
Benzophenone-4



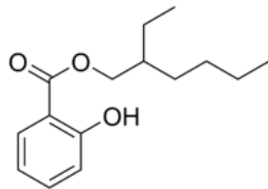
Neo Heliopan AV®



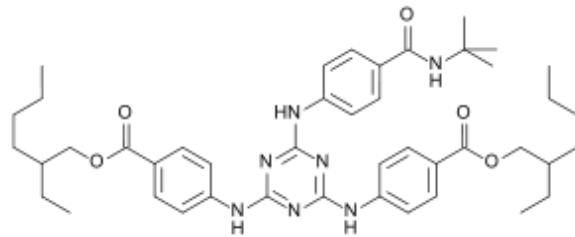
Neo heliopan MBC®



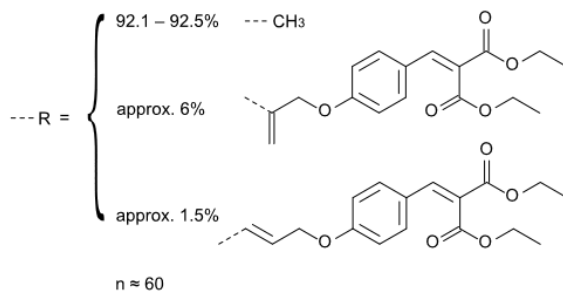
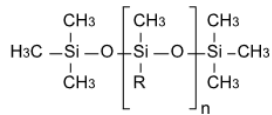
Octocrylen



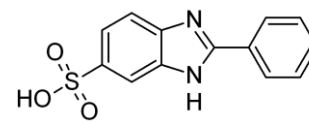
Parsol EHS®



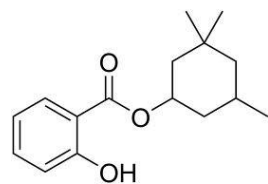
UVAsoorb HEB®



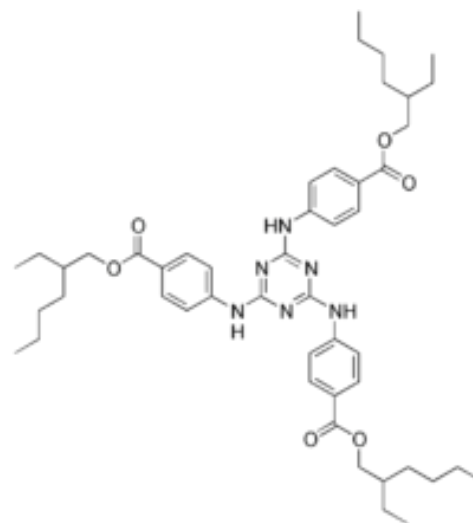
Parsol SLX®



Parsol HS®



Neo heliopan ®



Uvinul T150®

## Bijlage 2: Bepaling van de doeltreffendheid tegen UVA en UVB

### Sun Protection Factor (SPF)

Vergelijking 1: Berekening van de SPF aan de hand van in vitro meetmethoden. Uit: Colipa. Guidelines, Method for in vitro Determination of UVA protection.

$$\text{SPF}_{in\ vitro} = \frac{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * 10^{-A_0(\lambda)} * d\lambda}$$

where:

$E(\lambda)$  = Erythema action spectrum

$I(\lambda)$  = Spectral irradiance of the UV source (SSR for SPF testing) (see Appendix I)

$A_0(\lambda)$  = Mean monochromatic absorbance measurements per plate of the test product layer *before* UV exposure

$d\lambda$  = Wavelength step (1 nm)

### PF-UVA (Protection Factor against UVA)

#### Europese Commissie (EC)

De toegepaste methode wordt beschreven door COLIPA. Transmissiemetingen gebeuren doorheen een dunne film zonneproduct. De initiële PF-UVA<sub>0</sub> wordt berekend op basis van UV-absorptie, aangepast aan de SPF die op het etiket gedrukt staat. Nadien worden de stalen zonneproduct blootgesteld aan één UV dosis, 1,2x hoger dan de PF-UVA<sub>0</sub>. De eigenlijke PF-UVA wordt berekend uit de UV-absorptie na blootstelling.

#### Testmethoden voor UVA bescherming in de VS en het VK

Food and Drug Administration (USA): FDA proposed ruling, August 2007

*In vivo* bepaling van de PF-UVA gebeurt door evaluatie van de PPD bij 20 – 25 personen, na blootstelling aan UV licht (320 – 400nm). De in vitro FDA testmethode focust zich vooral op de bescherming tegen UVA1 (340 – 400nm). De zonneproducten worden gequoteerd met sterren (zie Tabel 1) op basis van de UVA1/UV absorptie verhouding. De methode is analoog aan de COLIPA methode. De uiteindelijke PF-UVA wordt bekomen door combinatie van resultaten van *in vivo* en *in vitro* metingen. In geval van verschil op de metingen wordt de laagste waarde toegekend.

Tabel 1: FDA proposed ruling, August 2007.

Bescherming	Aantal sterren	UVA <sub>1</sub> /PF	UVA-PF
<b>Geen</b>	<b>0</b>	<b>&lt; 0.2</b>	<b>&lt; 2</b>
<b>Laag</b>	<b>*</b>	<b>≥ 0.2</b>	<b>2 – &lt; 4</b>
<b>Medium</b>	<b>**</b>	<b>≥ 0.4</b>	<b>4 – &lt; 8</b>
<b>Hoog</b>	<b>***</b>	<b>≥ 0.7</b>	<b>8 – &lt; 1</b>
<b>Hoogst</b>	<b>****</b>	<b>&gt; 0.95</b>	<b>&gt; 12</b>

#### United Kingdom: Boots Star Rating System

De methode die hier wordt toegepast, baseert zich ook op transmissiemetingen voor en na bestraling met een UV dosis van 17,5Jcm<sup>-2</sup>, een dosis equivalent aan 1h standaard zonlicht. De verhouding van gemiddelde UVA en UVB absorptie voor en na bestraling wordt berekend. Ook hier wordt de efficiëntie gequoteerd met sterren (zie Tabel 2).

Tabel 2: Boots Star Rating System (UK) , revised 2008.

UVA/UVB absorptie ratio	UVA/UVB absorptie ratio	Aantal sterren
<b>Voor straling</b>	Na straling	
<b>&lt;0.60</b>	<0.56	Geen ster
<b>&gt;0.60</b>	>0.57	***
<b>&gt;0.80</b>	>0.76	****
<b>&gt;0.90</b>	>0.86	*****

### Bijlage 3: Vergelijking commerciële zonnebrandproducten van verschillende merken

#### Avène melk SPF 30



AVENE THERMAL SPRING WATER (AVENE AQUA). **OCTOCRYLENE**. CYCLOMETHICONE. CETEARYL ISONONANOATE. **METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL**. WATER (AQUA). GLYCERIN. DICAPRYLYL ETHER. **BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE**. **BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE**. C12-15 ALKYL BENZOATE. DIISOPROPYL ADIPATE. POTASSIUM CETYL PHOSPHATE. STEARYL ALCOHOL. **TITANIUM DIOXIDE**. PVP/EICOSENE COPOLYMER. CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE. CAPRYLYL GLYCOL. DECYL GLUCOSIDE. DIMETHICONE. DISODIUM EDTA. FRAGRANCE (PARFUM). GLYCERYL BEHENATE. GLYCERYL DIBEHENATE. PROPYLENE GLYCOL. SILICA. SORBIC ACID. TOCOPHERYL GLUCOSIDE. TRIBEHENIN. XANTHAN GUM. **TOCOPHEROL**.

#### Anthelios SPF 30 Melk



AQUA / WATER, C12-15 ALKYL BENZOATE, GLYCERIN, **ETHYLHEXYL SALICYLATE**, **TITANIUM DIOXIDE**, PROPYLENE GLYCOL, **BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE**, DIMETHICONE, **OCTOCRYLENE**, **BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE**, CYCLOPENTASILOXANE, STEARIC ACID, POTASSIUM CETYL PHOSPHATE, NYLON-12, **ETHYLHEXYL TRIAZONE**, ALUMINUM HYDROXIDE, AMMONIUM POLYACRYLOYLDIMETHYL TAURATE, BUTYLPARABEN, CAPRYL GLYCOL / CAPRYLYL GLYCOL, DIMETHICONE, DISODIUM EDTA, **DROMETRIZOLE TRISILOXANE**, GLYCERYL STEARATE, HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE, METHYLPARABEN, PEG-100 STEARATE, PHENOXYETHANOL, **TEREPHTHALYLIDENE DICAMPHOR SULFONIC ACID**, **TOCOPHEROL**, TRIETHANOLAMINE

#### Louis Widmer Sun protection All Day SPF 20



AQUA, PHENETHYL BENZOATE, **BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE**, **OCTOCRYLENE**, BUTYLENE GLYCOL, ISOPROPYL LAUROYL SARCOSINATE, **POLYSILICONE-15**, C8-22 ALKYL ACRYLATE/METHACRYLIC ACID CROSSPOLYMER, DIMETHICONE, ARGININE, CETYL DIMETHICONE, **PHENYLBENZIMIDAZOLE SULFONIC ACID**, POLYMETHYL METHACRYLATE, PANTHENOL, **TOCOPHERYL ACETATE**, TRIACONTANYL PVP, TRIMETHYLSILOXYSILICATE, PHENOXYETHANOL, CETEARYL OLIVATE, POTASSIUM CETYL PHOSPHATE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, SORBITAN OLIVATE, PROPYL ALCOHOL, PARFUM, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, POLYSORBATE 80, ALCOHOL, LECITHIN, HYDROXYETHYLCELLULOSE, ETHYLHEXYLGLYCERIN, XANTHAN GUM, DISODIUM EDTA, **TOCOPHEROL**, LINALOOL, LIMONENE, HEXYL CINNAMAL, CITRONELLOL, ALPHA-ISOMETHYL IONONE, CITRAL, COUMARIN.

### Louis Widmer Sun protection Melk SPF 30



AQUA, PHENETHYL BENZOATE, OCTOCRYLENE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL, ETHYLHEXYL SALICYLATE, BUTYLENE GLYCOL, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, DIMETHICONE, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, CETYL DIMETHICONE, ACRYLATES COPOLYMER, POLYMETHYL METHACRYLATE, PANTHENOL, TOCOPHERYL ACETATE, TRIACONTANYL PVP, TRIMETHYLSILOXYSILICATE, DECYL GLUCOSIDE, PHENOXYETHANOL, CETEARYL OLIVATE, SODIUM POLYACRYLATE, POTASSIUM CETYL PHOSPHATE, SORBITAN OLIVATE, PARFUM, CETYL ALCOHOL, ETHYLHEXYLGLYCERIN, DISODIUM EDTA, **TOCOPHEROL**, LIMONENE PROPYLENE GLYCOL, LINALOOL, XANTHAN GUM, ALPHA-ISOMETHYL IONONE, HEXYL CINNAMAL, CITRONELLOL, COUMARIN, GERANIOL, CITRAL.



### Eucerin sun melk SPF 30

ALCOHOL DENAT., AQUA, BIS-ETHYLHEXYLOXYFENOL METHOXYFENYL TRIAZINE, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, C12 – 15 ALKYL BENZOATE, STEARYLALCOHOL, CETYLALCOHOL, GLYCERIN, GLYCERIN STEARATE SE, GLYCYRRHIZA INFLATA, METHYL PARABEN, MYRISTYL MYRISTATE, OCTYLDODECANOL, PARFUM, PEG-40 CASTOR OIL, PHENOXYETHANOL, SODIUM CETEARYL SULFATE, **SODIUM FENYL BENZYMIDAZOL SULFONATE**, SODIUM STARCH, **TITANIUM DIOXIDE**, **TOCOPHERYL ACETATE**, TRIMETHOXYCAPRYLSILANE, TRISODIUM EDTA, XANTHAN GOM.

### Vichy Capital Soleil SPF 30 Melkspray



AQUA/WATER, C12-15 ALKYL BENZOATE, GLYCERIN, PROPYLENE GLYCOL, ETHYL HEXYL SALICYLATE, ALCOHOL DENAT., OCTOCRYLENE, BUTYL METHOXY DIBENZOYLMETHANE, TITANIUM DIOXIDE, ETHYLHEXYL TRIAZONE, POLYESTER-15, SILICA, DROMETRIZOLE TRISILOXANE, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, ETHYLHEXYL GLYCERIN, PENTASODIUM ETHYLENEDIAMINE TETRAMETHYLENE PHOPHONATE, POLYACRYLATE-3, **TEREPHTALYLIDENE DICAMPHOR SULFONIC ACID**, **TOCOPHEROL**, TRIETHANOLAMINE, PARFUM/FRAGRANCE

### Bodysol sun protection melk SPF 30



AQUA, OCTOCRYLENE, C12-15 ALKYL BENZOATE, GLYCERIN, ETHYLHEXYL SALICYLATE, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, DIMETHICONE, CETEARETH-20, TRICONTAYL PVP, GOSSYPIUM HIRSULUM EXTRACT, TOCOPHERYL ACETATE, PROPYLENE GLYCOL, PARFUM, DECYL GLUCOSIDE, ACRYLATES/VINYL ISODECANOATE CROSSPOLYMER, DISODIUM EDTA, SODIUM HYDROXIDE, XANTHAN GUM, PHENOXYETHANOL, ETHYLHEXYLGLYCERIN, METHYLISOTHIAZOLINONE

### RoC Soleil protexion+ melkspray SPF 30



AQUA, C12-15, ALKYL BENZOATE, ETHYLHEXYL SALICYLATE, OCTOCRYLENE, BUTYLENE GLYCOL, GLYCERYN, VP/HEXADECANE COPOLYMER, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, STYRENE/ACRYLATE COPOLYMER, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, DIETHYLAMINO HYDROXYBENZOYL HEXYL BENZOATE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL, ACRYLATES COPOLYMER, CHRYSANTHEMUM PARTENIUM FLOWER, EXTRACT, PENTYLENE GLYCOL, CAPRYLYL GLYCOL, PROPYLENE GLYCOL, C14-22 ALCOHOLS, C12-20 ALKYL GLUCOSIDE, DECYL GLUCOSIDE, LINSEED ACID, SODIUM DODECYL BENZENESULFONATE, SODIUM LAURYL SULFATE, CETEARYL ALCOHOL, XANTHAN GUM, ACRYLATES/STEARETH-20 METHACRYLATE COPOLYMER, CAPRYL HYDROXAMIC ACID, DISODIUM EDTA, PHENOXYETHANOL, PARFUM

### Photoderm spray SPF 30



WATER (AQUA), DICAPRYLYL CARBONATE, OCTOCRYLENE, METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, ALCOHOL DENAT., DIMETHICONOL BEHENATE, TOCOPHERYL ACETATE, ECTOIN, MANNITOL, XYLITOL, RHAMNOSE, FRUCTOOLIGOSACCHARIDES, LAMINARIA OCHROLEUCA EXTRACT, DECYL GLUCOSIDE, C20-22 ALKYL PHOSPHATE, C20-22 ALCOHOLS, XANTHAN GUM, DISODIUM EDTA, SODIUM HYDROXIDE, PROPYLENE GLYCOL, CITRIC ACID, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ETHYLPARABEN.

### Nivea sun lotion SPF 30 200ml



AQUA, BUTYLENE GLYCOL, DICAPRYLATE/DICAPRARE, GLYCERIN, OCTOCRYLENE, C12-15 ALKYL BENZOATE, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, ALCOHOL DENAT., TITANIUM DIOXIDE, DICAPRYLYL CARBONATE, GLYCERYL STEARATE CITRATE, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, HYDROGENATED COCO-GLYCERIDES, MYRISTYL MYRISTATE, DIETHYLHEXYL BUTAMIDO TRIAZONE, ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, TOCOPHERYL ACETATE, STEARYL ALCOHOL, XANTHAN GUM, SODIUM ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, VP/HEXADECANE COPOLYMER, TRIMETHOXYCPARYLYLSILANE, CITRIC ACIS, SODIUM CITRATE, TRISODIUM EDTA, ETHYLHEXYLGLYCERIN, PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, PROPYLPARABEN, LIMONEN, LINALOOL, BENZYL ALCOHOL, BENZYL BENOATE, HYDROHEXYLISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXYALDEHYDE, HEXYL CINNAMAL, BENZYL SALICYLATE, EUGENOL, BUTYLPHENYL METHOXYPROPIONAL, ALPHA-ISOMETHYL IONONE CITRONELLOL, COUMARIN, PARFUM.



