

Fact Sheet: UV-filters

Indicator voor:

UV-filters

Benzofenon-3 (**BP-3**, CAS 131-57-7) in een UV-filter en wordt ook zelf uitgescheiden in de urine, samen met zijn metaboliëten 2,4-dihydroxybenzofenon (**DHB**), 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzofenon (**DHMB**) en 2,3,4-trihydroxybenzofenon (**THB**). DHB is de voornaamste metaboliëte, terwijl THB slechts voorkomt in sporenconcentraties in de urine (Felix et al., 1998; M. S. Abdel-Rahman et al., 1995; M. S. Abdel-Rahman et al., 1993).

Naast BP-3 worden ook volgende stoffen veel gebruikt in UV-beschermingsmiddelen en ook teruggevonden in urine, bloed en moedermelk: homosalate (**HMS**, CAS 118-56-9), isoamyl p-methoxycinnamaat (**IMZ**, CAS 71617-10-2), 4-methylbenzylidenecamfor (**4-MBC**, CAS 36861-47-9), octyl dimethyl PABA (**DABI**, CAS 21245-02-3), octyl methoxycinnamaat (**OMC**, CAS 5466-77-3) (Hany & Nagel, 1995), 3-benzylidene camphor (**3-BC** CAS 15087-24-8) en benzofenon-4 (**BP-4** CAS 4065-45-6).

Octyl methoxycinnamate was de meest voorkomende UV filter, zowel bij een studie uitgevoerd in Duitsland tussen 1989 en 1996 als bij een studie in Denemarken in 2001 (S.Schauder & H. Ippen, 1997, S. C. Rastogi, 2002)

Productievolume:

Benzofenon-3: laag productie volume (Italië, Frankrijk) (ECB)

IMZ: laag productievolume (Duitsland) (ECB)

DABI: laag productievolume (UK, Duitsland, Zweden) (ECB)

OMC: hoog productievolume (België, UK, Italië, Spanje, Frankrijk, Duitsland) (ECB)

HMS: laag productievolume (Duitsland) (ECB)

4-MBC: laag productievolume (Duitsland en Zwitserland) (ECB)

Benzofenon-4: laag productievolume (Frankrijk) (ECB)

3-BC: laag productievolume (Frankrijk) (ECB)

Wetgevend kader:

Bijlage VII (Lijst van UV-filters die in cosmetische producten mogen voorkomen) van Richtlijn van de Raad van 27 juli 1976 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake cosmetische producten (76/768/EEG), gewijzigd door:

- Richtlijn 83/574/EEG van de Raad van 26 oktober 1983: homosalate en benzofenon-3 in een concentratie van maximaal 10%
- Richtlijn 97/45/EG van de Commissie van 14 juli 1997: octyl methoxycinnamaat in een concentratie van maximaal 10%
- Richtlijn 98/62/EG van de Commissie van 3 september 1998: isoamyl p-methoxycinnamaat in een concentratie van maximaal 10%, 4-methylbenzylidenecamfor in een concentratie van maximaal 4% en 3-benzylidenecamphor in een concentratie van maximaal 2%

- Richtlijn 2000/6/EG van de Commissie van 29 februari 2000: octyl dimethyl PABA in een concentratie van maximaal 8% en benzofenon-4 in een concentratie van maximaal 5% (uigedrukt als zuur)

Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

Vooral via zonneproducten en cosmetica, maar UV filters komen ook voor in o.a shampoos, douchegel

Bij analyse van waterstalen van een waterzuiveringsstation in China werd in alle stalen benzophenone-3 (BP-3), 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC), ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC) en octocrylene (OC) teruggevonden. De hoogste concentraties werden gevonden in de zomer en er werd slechts 28 tot 43% van de UV filters verwijderd tijdens de zuivering (Y.Wang et al, 2007). Een andere studie toonde echter aan dat de UV filters 3-(4-methylbenzylidene) camphor (4-MBC); octyl-methoxycinnamate (OMC); octocrylene (OC); octyl-triazone (OT) voor 92% tot >99% verwijderd worden (T. Kupper et al., 2006).

(Hoog) blootgestelde groep:

algemene bevolking

Gevoelige groepen

Er is mogelijk bezorgdheid voor kinderen omdat bij deze de eliminatieprocessen minder ontwikkeld zijn en ze een grotere oppervlakte per lichaamsgewicht hebben voor systemische beschikbaarheid van een toegebrachte dosis (Hayden et al., 1997).

Verwachte gezondheidseffecten:

Volgens Schlumpf et al. (2001) hebben UV-beschermingsmiddelen mogelijk oestrogene activiteit op basis van in vitro en in vivo testen. De twee camphor derivaten, 3-BC (3-benzylidene camphor) and 4-MBC gaven een groter oestrogeen effect in vivo bij ratten dan de andere UV filters. Er werd ook een invloed op het neonatale immuunsysteem en een afname van het gewicht van de thymus bij de geboorte gerapporteerd (Margret Schlumpf, 2004; Margret Schlumpf, 2002 Report)

Het SCCNFP kan deze resultaten echter niet bevestigen en wijst op technische onjuistheden in de analysemethoden gebruikt door Schlumpf et al. Volgens SCCNFP (2001) hebben UV-filters een erg lage oestrogene activiteit vergeleken met "oestrogene" substanties in voeding en hormonale geneesmiddelen.

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

4-MBC NOAEL subchronic oral rat study: 25 mg/kg/dag (SCCNFP, 1998)

4-MBC experimentele NOEL oestrogene activiteit ratten: 66 mg/kg/dag (Schlumpf et al., 2001)

4-MBC LOAEL bij ratten: 7mg/kg bw (Margret Schlumpf, 2002 Report)

OMC NOAEL 13-week oral rat study: 450 mg/kg/dag (SCC, 1996)
OMC NOAEL teratogenische activiteit ratten > 500 mg/kg bw/dag (SCCNFP, 2001)
OMC experimentale NOEL oestrogene activiteit: 522 mg/kg bw/dag (Schlumpf et al., 2001)
BP-3 NOEL geschat op 100 mg/kg bw/dag (SCCNFP, 2001)
BP-3 experimentele NOEL oestrogene activiteit ratten: 937 mg/kg bw/dag (Schlumpf et al., 2001)
Camfor benzalkoniummethosulfaat: NOAEL ratten 300 mg/kg of 89.1 mg/kg bw/dag (SCCP, 2006)

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

Systemic exposure dose (SED) (SCCNFP, 2001)
4-MBC: 0.23 mg/kg bw/dag
OMC: 0.6 mg/kg bw/dag
Bp-3: 0.3 mg/kg bw/dag
SED camfor benzalkoniummethosulfaat: 0.819 mg/kg (SCCP, 2006).

Richtwaarden voor externe/interne blootstelling:

Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. LOAEL of TDI:

4-MBC: Margin Of Safety (MOS) SCCNFP = 110 (NOAEL 25 mg/kg bw/dag, blootstelling 0.23 mg/kg bw/dag) (SCCNFP, 2001)
4-MBC "screening MOS" = 289 (NOAEL Schlumpf et al (2001): 66 mg/kg bw/dag, blootstelling: 0.23 mg/kg bw/dag) (SCCNFP, 2001)
OMC: MOS SCC = 750 (NOAEL 450 mg/kg bw/dag, blootstelling 0.6 mg/kg bw/dag) (SCCNFP, 2001)
OMC: "screening MOS" = 870 (NOAEL Schlumpf et al. (2001): >522 mg/kg bw/dag, blootstelling: 0.6 mg/kg bw/dag) (SCCNFP, 2001)
Bp-3: MOS SCCNFP = 333 (NOAEL: 100 mg/kg bw/dag, blootstelling 0.3 mg/kg bw/dag) (SCCNFP, 2001)
Bp-3: "screening MOS" = 2123 (NOAEL Schlumpf et al., 2001: 937 mg/kg bw/dag, blootstelling: 0.3 mg/kg bw/dag) (SCCNFP 2001)
camfor benzalkoniummethosulfaat MOS = 109 (NOAEL 89.1 mg/kg bw/dag, blootstelling: 0.819 mg/kg) (SCCP, 2006)

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

Tijdens een studie, waarbij 25 vrijwilligers met een commerciële zonnecrème (met BP-3) werden ingesmeerd, kon BP-3 na 5 dagen nog gedetecteerd worden in de urine (H. Gonzalez, 2006).

BZ-3 ondergaat een bifasische eliminatie in het plasma bij ratten met $t_{1/2}$ en $t_{1/2}$ halfwaardetijden van 0.9 and 15.9 u (oraal); en 1.3 and 15.1 u (dermaal) (M. S. Abdel-Rahman et al., 1995)

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Matrix:

Invasief: bloed

Niet-invasief: moedermelk, urine, feces

Opm: Studies bij ratten hebben aangetoond dat excretie vooral plaatsgrijpt via de urine (H. Gonzalez, 2002)

Benodigd volume voor bioassay analyse:

Moedermelk: 10 mL (Hany & Nagel, 1995)

Urine: 6 mL (Felix et al., 1998)

Detectielimiet:

1 ng/mL

Gevalideerde biomarker:

Geen gegevens

Aanbevolen doelgroep en matrix

Bevallen moeders: mengstaal moedermelk

Vergelijkende metingen

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar
----------------	----------	--------	--------	------

Internationale vergelijking:

leeftijdsgroep	geslacht	matrix	stof	waarde	jaar	land
moeders	v	moedermelk	BP-3, OMC	16-417 ng/g vet	1995	Duitsland ^a

^a Hany & Nagel 1995

Referenties

European Chemicals Bureau: <http://ecb.jrc.it/esis/>

Felix, T., Hall, B.J. & J.S. Brodbelt (1998) Determination of benzophenone-3 and metabolites in water and human urine by solid-phase microextraction and quadrupole ion trap GC-MS. *Analytica Chimica Acta* 371: 195-203.

Hany, J. & R. Nagel (1995) Nachweis van UV-Filtersubstanzen in Muttermilch (Detection of sunscreen agents in human breast milk) *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 91(11): 341-345.

Hayden, C., Roberts, M.S. & H.A.E. Benson (1997) Systemic absorption of sunscreen after topical application. *The Lancet* 350: 863-864.

SCC (1996) Opinion of the Scientific Committee on Cosmetics concerning 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate (S28) Brussels, Scientific Committee on Cosmetics.

SCCP (2006) Opinion on camphor benzalkonium methosulfate COLIPA n° S57.

SCCNFP (1998) Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumers concerning 3-(4'-methylbenzylidene)-D,L-camphor. Adopted by the Plenary Session of the SCCNFP of 21 Januari 1998. Brussels: Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products.

SCCNFP (2001) Opinion on the evaluation of potentially estrogenic effects of UV-filters adopted by the SCCNFP during the 17th Plenary meeting of 12 June 2001.

Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V., Steinmann, B. & W. Lichtensteiger (2001) In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives* 109(3): 239-244.

S.Schauder & H. Ippen, 1997, Contact and photocontact sensitivity to sunscreens - Review of a 15-year experience and of the literature, *Contact Dermatitis*. 7: 221-232

S. C. Rastogi, 2002, UV filters in sunscreen products - a survey, *Contact Dermatitis* 46: 348-351

M. S. Abdel-Rahman et al., 1995, Safety evaluation of benzophenone-3 after dermal administration in rats, *Toxicology Letters* 80: 61-67

M. S. Abdel-Rahman et al., 1993, Metabolism of benzophenone-3 in rats, *Drug Metabolism and Disposition* 21(5): 788-791

Y.Wang et al, 2007, Occurrence and behavior of four of the most used sunscreen UV filters in a wastewater reclamation plant, *Waterresearch* 41: 3506 - 3512

T. Kupper et al., 2006, Fate and removal of polycyclic musks, UV filters and biocides during wastewater treatment, *Waterresearch* 40: 2603 - 2612

Margret Schlumpf, 2004, Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters - an update, *Toxicology* 205: 113-122

Margret Schlumpf, Newly Arising Endocrine Disrupters: UV Filters in Cosmetics, International Symposium on Environmental Endocrine Disrupters 2002 Report

H. Gonzalez, 2002, Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens, *Clinical and Experimental Dermatology* 27(8), 691-694

H. Gonzalez, 2006, Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole-body applications, with and without ultraviolet irradiation, *British Journal of Dermatology* 154 (2), 337-340