Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Toxicología

Determinación de la concentración de benzofenona-3, en protectores solares comerciales expendidos en Lima Metropolitana y su relación con el factor de protección solar y la irritabilidad dérmica en conejos albinos

TESIS

Para optar el Título Profesional de Toxicóloga

AUTORES

Janet Kelly COLCHADO HUAMANI

Eva Lisset ARREDONDO CASTILLO

ASESOR

José Antonio LLAHUILLA QUEA

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Colchado J, Arredondo E. Determinación de la concentración de benzofenona-3, en protectores solares comerciales expendidos en Lima Metropolitana y su relación con el factor de protección solar y la irritabilidad dérmica en conejos albinos [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Toxicología; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Janet Kelly Colchado Huamani
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	48025954
URL de ORCID	---
Datos de autor 2	
Nombres y apellidos	Eva Lisset Arredondo Castillo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47475178
URL de ORCID	---
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Dr. José Antonio Llahuilla Quea
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09780810
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-3926-8069
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Dr. Mesías Moisés García Ortiz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07200816
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	18089817
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Q.F. Paul Ivan Gutierrez Elescano
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07506217
Datos de investigación	
Línea de investigación	Toxicología cosmética
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos – Facultad de Farmacia y Bioquímica País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Calle: (según corresponda) Latitud: -12.056163 Longitud: -77.017790
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Febrero 2023 – julio 2023
URL de disciplinas OCDE	Toxicología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.07

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

DETERMINACION DE LA CONCENTRACIÓN DE BENZOFENONA-3, EN PROTECTORES SOLARES COMERCIALES EXPENDIDOS EN LIMA METROPOLITANA Y SU RELACION CON EL FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR Y LA IRRITABILIDAD DÉRMICA EN CONEJOS ALBINOS

Que presentan las Bachilleres en Toxicología:

EVA LISSET ARREDONDO CASTILLO Y
JANET KELLY COLCHADO HUAMANI

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

DIECISIETE (17) APROBADO CON MENCIÓN HONROSA

de conformidad con el .Art. 14.° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Toxicólogo (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 25 de julio de 2024

Dr. Mesías Moisés García Ortiz
Presidente

Dr. Luis Alberto Inostroza Ruiz
Miembro

Q.F. Paúl Iván Gutiérrez Elescano
Miembro

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA PROFESIONAL DE TOXICOLOGÍA

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, **JOSÉ ANTONIO LLAHUILLA QUEA**, identificado con DNI N° 09780810 en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N°0001542020-2024-D-FFB/UNMSM de la Tesis, cuyo título es: **DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE BENZOFENONA-3, EN PROTECTORES SOLARES COMERCIALES EXPENDIDOS EN LIMA METROPOLITANA Y SU RELACION CON EL FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR Y LA IRRITABILIDAD DÉRMICA EN CONEJOS ALBINOS** ., presentado por las bachilleres **EVA LISSET ARREDONDO CASTILLO** y **JANET KELLY COLCHADO HUAMANI**, para optar el título profesional de Toxicólogo (a).

CERTIFICO: que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 13 % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Jardín Botánico, 12 de julio del 2024

.....

Firma del Asesor

DNI: 09780810

José Antonio Llahuilla Quea

Nombres y apellidos del Asesor:

DEDICATORIA

A Dios, mis padres por todo el apoyo y aliento para lograr todas mis metas e impulsarme para seguir adelante y a mi pequeña Valentina.

Janet K.

A Dios, mi madre por el apoyo constante y por motivarme día a día a dar lo mejor de mí.
Eva L.

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor Dr. José Antonio Llahuilla Quea, por su apoyo, tiempo y consejos.

Al Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Al laboratorio de Centro de Control Analítico por los servicios prestados para nuestros análisis por instrumentación.

A los señores miembros del Jurado Examinador y Calificador por las sugerencias y recomendaciones para la mejor redacción de la tesis.

ÍNDICE

ABREVIATURAS……6
RESUMEN……8
ABSTRACT……9
I. INTRODUCCIÓN ……10
I.1. Planteamiento del problema ……10
I.2. Objetivos ……10
I.2.1. Objetivo general ……10
I.2.2. Objetivos específicos ……11
I.3. Importancia y alcance de la investigación……11
I.4. Limitaciones de la investigación ……12
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA……12
II.1. Marco teórico……12
II.1.1. Protectores solares ……12
II.1.1.1. Definición ……12
II.1.1.2. Tipos de protectores solares ……13
II.1.1.3. Mecanismo de los protectores solares ……14
II.1.2. Benzofenona……14
II.1.2.1. Generalidades……14
II.1.3. Benzofenona-3 ……18
II.1.3.1. Concepto ……18
II.1.3.2. Propiedades químicas de la BP-3……21
II.1.3.3. Usos de la BP-3……22
II.1.3.4. Valores máximos permisibles de BP-3……24
II.1.3.5. Toxicocinética de la BP-3……24
II.1.3.6. Toxicodinámica de la BP-3……28
II.1.4. Factor de protección solar (FPS)……28
II.1.4.1. Definición……28
II.1.5. Regulación de protectores solares en el Perú……29
II.1.6. Radiación ultravioleta……31
II.1.6.1. Tipos de radiación UV……31
II.1.7. Irritación dérmica……32
II.1.8. Dermatitis por contacto fotoalérgica……35

II.2. Antecedentes del estudio…….38
II.3. Glosario de términos…….43
III. HIPÓTESIS Y VARIABLES……..44
III.1. Hipótesis……..…….44
III.2. Variables ……..……44
III.3. Operacionalización de variables ……44
IV. MATERIALES Y MÉTODOS ……..44
IV.1. Área de estudio…….……44
IV.2. Diseño de investigación……..45
IV.3. Población y muestra……45
IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información…..45
IV.4.1. Determinación de la concentración de BP-3……45
IV.4.2. Determinación del factor de protección solar (FPS)……46
IV.4.3. Determinación de la irritabilidad dérmica en conejos albinos……..…..47
IV.5. Análisis estadístico……..50
V. RESULTADOS ……..52
V.1. Presentación y análisis de los resultados…….52
VI. DISCUSIÓN ..……..57
VII. CONCLUSIONES ..…….…… ..66
VIII. RECOMENDACIONES ……66
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……...67
X. ANEXOS….....84
X.1. Certificado de análisis de etanol absoluto para análisis…….……84
X.2. Informe de mantenimiento del equipo de espectrofotómetro……86
X.3. Certificado de análisis del estándar de BP-3……88
X.4.Certificado sanitario de los conejos albinos emitido por el Instituto Nacional de Salud ..……89
X.5. Determinación de FPS en protectores solares……90
X.6. Determinación de BP-3 en protectores solares……93
X.7. Determinación de irritabilidad dérmica en protectores solares…….……94
X.8. Aprobación de la investigación por el comité de ética…….……101

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Cuantificación energética de radiación productora de quemadura solar ... 29
Tabla 2. Función de producto normalizado utilizada en el cálculo de SPF 47
Tabla 3. Formación de eritemas y escaras 50
Tabla 4. Formación de edema 50
Tabla 5. Prueba de normalidad 50
Tabla 6. Pruebas de correlación 51
Tabla 7. Grado de relación según coeficiente de correlación Rho de Spearman 51
Tabla 8. Absorbancias de las muestras de protectores solares en función a la longitud de onda de 290 nm – 320 nm 52
Tabla 9. Promedio de factor de protección solar y desviación estándar 53
Tabla 10. Promedio de concentración de BP-3 en muestras de protectores solares analizados 54
Tabla 11. Prueba inicial de irritabilidad dérmica en muestras de protectores solares desde los 3 minutos de observación 55
Tabla 12. Prueba de confirmación de irritabilidad dérmica en muestras de protectores solares desde las 4 horas de observación 56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotoprueba epicutánea positiva para benzofenona-3 17
Figura 2. Concentración de BP-3 en algunos países 20
Figura 3. Estructura química de la BP-3 (oxibenzona) 21
Figura 4. Usos del compuesto BP-3 en productos de cuidado personal 23
Figura 5. Concentración máxima autorizada en cosméticos 24
Figura 6. Vía metabólica propuesta de BP-3 en ratas 27
Figura 7. Nivel de absorción de los rayos UV en la piel 32
Figura 8. Rayo ultravioleta A, B y C 32
Figura 9. Estructura de la piel 33
Figura 10. Fase de inducción de la sensibilización dérmica 36
Figura 11. Fase de elicitación de la sensibilización dérmica 36
Figura 12. Valor de FPS de muestra de protector solar 53
Figura 13. Concentración de BP-3 de muestra de protector solar 55
Figura 14. Muestra de protectores solares 90
Figura 15. Pesado de muestras de protectores solares 90
Figura 16. Muestras de protectores solares pesadas en fiolas 90
Figura 17. Alcohol absoluto 91
Figura 18. Fiolas para diluciones de las muestras de protectores solares 91
Figura 19. Dilución de los protectores solares en etanol 91
Figura 20. Filtrado de las diluciones de las muestras de protectores solares 92
Figura 21. Absorbancias de las muestras de protectores solares en un rango entre 290 y 320 nm. 92
Figura 22. Depilación de conejos albinos con crema depiladora 94
Figura 23. Depilación de conejos albinos 94
Figura 24. Jaulas de conejos albinos 95
Figura 25. Dieta de conejos albinos a base de pellets 95
Figura 26. Comederos de cerámica 95
Figura 27. Acondicionamiento de conejos albinos durante 2 días 95
Figura 28. Delimitación de la zona para la colocación de parches con las muestras de protectores solares 96
Figura 29. Parche con la muestra de protector solar 1 96
Figura 30. Parche con la muestra de protector solar 4 96
Figura 31. Parche con la muestra de protector solar 5 96
Figura 32: Piel de conejo albino luego de 3 min de exposición a la MP 5 97
Figura 33: Piel de conejo albino luego de 1 h de exposición a la MP 5 97
Figura 34: Piel de conejo albino luego de 4 h de exposición a la MP 5 97

Figura 35. Parche con el control negativo – Prueba de confirmación 98
Figura 36. Parche con la MP 2 – Prueba de confirmación 98
Figura 37. Parche con la MP 3 – Prueba de confirmación 98
Figura 38. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 1 99
Figura 39. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 2 99
Figura 40. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 3 99
Figura 41. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 4 99
Figura 42. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 5 99
Figura 43. Piel de conejo albino después de la exposición con el control negativo 99
Figura 44. Determinación de reversibilidad de los efectos generados por la exposicion a la muestra de protector solar 1 100
Figura 45. Piel de conejo albino después de 14 días de la exposición a la muestra de protector solar 5 100
Figura 46. Crecimiento de pelaje en la zona depilada para la colocación de parches con muestras de protectores solares 100

ABREVIATURAS

- **BP-3:** oxibenzona, benzofenona-3
- **EDAR:** Estación de Depuración de Aguas Residuales o planta de tratamiento de aguas residuales
- **BAF:** Factor de bioacumulación
- **HSCR:** Enfermedad de Hirschsprung
- **SPF o FPS:** Factor de protección solar
- **FDA:** Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and drug administration)
- **UV:** Radiación ultravioleta
- **UVA:** Radiación ultravioleta A
- **UVB:** Radiación ultravioleta B
- **UVC:** Radiación ultravioleta C
- **COLIPA:** The European Cosmetic and Perfumery Association
- **EROs O ROS:** Especies reactivas de oxígeno
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **BP-1:** benzofenona-1
- **THB:** Trihidroxibenzofenona
- **CYP:** Citocromo
- **DCFA:** Dermatitis por contacto fotoalérgica
- **SCCP:** Comité Científico Europeo de Seguridad del Consumidor
- **GRASE:** Generalmente reconocidos como seguros y eficaces
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral
- **DAC:** Dermatitis alérgica de contacto
- **HET-CAM:** Test de irritación ocular
- **PGD2:** Prostaglandina D2
- **CD4+:** Linfocitos T4
- **CD8+:** Citotóxicos
- **REGLAMENTO CE**: "Declara que su producto cumple con la legislación europea de armonización aplicable"
- **REGLAMENTO UE:** Reglamentos de los países de la Unión Europea
- **IL-33:** Interleucina 33

- **IL-1:** Interleucina 1
- **PABA:** Ácido paraaminobenzoico
- **MED:** Dosis mínima de eritema
- **IP:** índice de protección solar
- **PM:** peso molecular
- **IARC:** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
- **MINSA:** Ministerio de Salud
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PPB:** partes por billón
- **NAM:** metodologías de nuevos enfoques
- **OECD:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
- **PS:** *protected skin* (piel protegida)
- **US:** *unprotected skin* (piel desprotegida)
- **Da:** unidad de masa atómica unificada (dalton)

RESUMEN

La benzofenona-3 (BP-3) es un filtro solar químico de carácter liposoluble que absorbe radiaciones ultravioletas (UV) A y B, se le conoce también como oxibenzona. El uso de este filtro solar ha ido aumentando con los años debido a la preocupación de los efectos de los rayos UV, pero se ha visto investigaciones donde la BP-3 puede generar efectos nocivos en la salud como también en el medio ambiente. Esta investigación se realizó con el objetivo de determinar la correlación de la concentración de BP-3 presente en algunos protectores solares con los valores de factor de protección solar (FPS) presentes en estos y la irritabilidad dérmica que pueden causar. La técnica para la determinación de la concentración de BP-3 fue por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia con detector infrarrojo (HPLC-IR), de los cuales se obtuvieron valores similares entre 3,7 a 4,7 g/100 g en las muestras de protectores solares analizadas. El valor de FPS se determinó por método *in vitro* de Mansur, de los cuales no se hallaron similitud con los FPS declarados en el etiquetado de los protectores solares y la irritabilidad dérmica se determinó por el método de OCDE- 404 pero no se evidenció irritabilidad dérmica con ningún protector solar analizado. Con esta investigación se determinó una correlación entre las concentraciones de BP-3 presente en los protectores solares y los valores de FPS, pero no se evidenció una correlación de la concentración de BP-3 con la irritabilidad dérmica.

Palabras clave: benzofenona-3; benzofenona; FPS; irritabilidad dérmica; radiación UV; protector solar

ABSTRACT

Benzophenone-3 (BP-3) is a lipid-soluble chemical sunscreen that absorbs ultraviolet (UV) A and B radiation, it is also known as oxybenzone. The use of this sunscreen has increased over the years due to concerns about the effects of UV rays, but research has seen where BP-3 can generate harmful effects on health as well as the environment. This research was carried out with the objective of determining the correlation of the concentration of BP-3 present in some sunscreens with the sun protection factor (SPF) values present in them and the dermal irritability they can cause. The technique for determining the concentration of BP-3 was by High Performance Liquid Chromatography with an infrared detector (HPLC-IR), from which similar values between 3.7 to 4.7 g/100 g were obtained in the samples. of sunscreens analyzed. The SPF value was determined by the Mansur *in vitro* method, of which no similarity was found with the SPF declared on the labeling of sunscreens and dermal irritability was determined by the OECD-404 method but no dermal irritability was evident. with no sunscreen tested. With this investigation, a correlation was determined between the concentrations of BP-3 present in sunscreens and SPF values, but a correlation of the concentration of BP-3 with dermal irritability was not evident.

Key words: benzophenone-3; benzophenone; SPF; dermal irritancy; UV radiation; sunscreen

I. INTRODUCCIÓN

I.1. **Planteamiento del problema**

La radiación solar antiguamente ha sido beneficiosa para la humanidad, pero es debido al avance de la industria a lo largo de los años que ha generado el aumento de la radiación solar, siendo esta actualmente dañina para la salud. La capa de ozono, nuestra fuente principal de protección natural, se ha visto afectada en la reducción de la misma, haciendo que la radiación ultravioleta (UV) más energética procedente del sol ya no sea filtrada generando diferentes efectos nocivos a la población que está expuesta a ella y esto ha generado que haya un aumento en la producción y en el uso de protectores solares, teniendo como principal problema que no haya ninguna norma que regule los principios activos y componentes que están presentes en dichos protectores solares, ya que los principales principios activos según estudios tienen un efecto nocivo para la salud y la población, al desconocer estos efectos, no tiene el cuidado adecuado en su uso.

Uno de los principales componentes orgánicos más usados en los protectores solares es la oxibenzona o benzofenona-3 pero a la vez, este compuesto produce reacciones alérgicas en la piel y mutación celular, ya que producen un exceso de especies de reactivas de oxígeno (EROs), y estos interfieren en la señalización celular.

Por lo anteriormente expuesto, es necesario realizar estudios en que evalúen este tipo de problema para determinar la relación que existe entre la concentración de benzofenona-3 con la irritación dérmica y el factor de protección solar.

I.2. **Objetivos**

I.2.1. Objetivo general

Determinar la concentración de benzofenona-3 en protectores solares comerciales expendidos en Lima Metropolitana y su relación con el factor de protección solar y la irritabilidad dérmica en conejos albinos.

I.2.2. Objetivos específicos

1. Determinar la concentración de benzofenona-3 en protectores solares comerciales expendidos en Lima Metropolitana.

2. Determinar el factor de protección solar en protectores solares comerciales expendidos en Lima Metropolitana.

3. Determinar la irritabilidad dérmica en conejos albinos producida por protectores solares comerciales expendidos en Lima Metropolitana.

4. Determinar la relación entre la concentración de benzofenona-3 con el factor de protección solar en protectores solares comerciales expedidos en Lima Metropolitana.

5. Determinar la relación entre la concentración de benzofenona-3 con la irritabilidad dérmica en conejos albinos en protectores solares comerciales expedidos en Lima Metropolitana.

I.3. **Importancia y alcance de la investigación**

Actualmente en nuestro país se ha observado el aumento en la demanda en el uso de protectores solares a través del tiempo, algunos de estos contienen filtros orgánicos como la benzofenona-3, siendo este compuesto uno de los principales componentes activos que genera irritabilidad dérmica. En la actualidad en nuestro país no se encuentran estudios que puedan brindar mucha información acerca de la concentración de benzonfenona-3 presente en los protectores solares relacionada con el grado de irritabilidad dérmica que podría ocasionar al usarlos.

Este estudio trató de concientizar a las personas sobre la importancia del uso de protectores solares y también de brindar información sobre algunos de los principios activos usados para la elaboración de estos protectores solares que pueden ocasionar daños en la salud y en el medio ambiente; también se busca poder incentivar a realizar mayores estudios sobre los diferentes compuestos

de los productos utilizados para el cuidado de la piel y así poder tener en nuestro país una norma o reglamento donde se pueda fiscalizar estos componentes posiblemente nocivos para la salud de la población.

I.4. **Limitaciones de la investigación**

Este tipo de estudio no cuenta con mucha información de investigaciones realizadas a nivel nacional, adicionalmente se encontró que no todos los protectores solares contienen BP-3 por lo cual dificultó la búsqueda de las muestras a analizar.

Para la cuantificación de la concentración de BP-3 fue necesario tener el estándar, el cual dicho compuesto fue difícil adquirirlo ya que es un compuesto dañino para el medio ambiente y por ende su transporte tuvo un alto costo.

En el caso de la determinación de irritabilidad dérmica en conejos albinos, la disponibilidad de los conejos fue también una limitación debido a que se tuvo que esperar que estos conejos tengan características similares y un peso alrededor de 2,7 kg por lo que se tuvo una constante comunicación con el área de granja del Instituto Nacional de Salud (INS), esto generó un tiempo de espera; la manipulación es estos conejos también fue dificultoso para el estudio.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1. **Marco teórico**

II.1.1. Protectores solares

II.1.1.1. Definición

El protector solar es un complemento importante de otros tipos de protección contra los rayos UV teniendo como principal importancia el tener la función de defensa que brinda a la piel, frente a la radiación UV y sus potenciales efectos adversos. El uso de protector solar reduce diversas afecciones de la piel y ciertos tipos de cáncer de piel en personas que usan protector solar con regularidad. La radiación UV puede generar inflamación, así como fotoenvejecimiento a la piel,

efectos adversos al sistema inmune e incluso cáncer a la piel, por exposición prolongada. Muchas moléculas orgánicas como por ejemplo el salicilato cinamatos, benzofenonas, antranilatos, dibenzoilmetano, y para aminobenzoato, se han utilizado para protección UV, se requiere una alta fotoestabilidad a lo largo de la exposición a la luz solar para que el efecto de filtro UV sea sostenible. Se recomienda usar un protector solar de amplio espectro que cubra tanto los rayos UVA y UVB y volver a aplicar cada dos horas al aire libre, incluso en días nublados (1,2).

II.1.1.2. Tipos de protectores solares

Se dividen en dos grupos:

A. Protectores físicos

Se denominan protectores físicos, los que contienen dióxido de titanio, óxido de zinc, caolín y otros ingredientes, que actúan para reflejar y dispersar la luz solar. Tienen las propiedades de intervenir y proteger contra los rayos UV e infrarrojos (IR). No son estéticamente agradables y deben mantenerse con repeticiones frecuentes. Su uso está reservado para enfermedades dermatológicas que requieran una protección integral, como la dermatitis solar polimórfica, el melasma, etc. (3)

B. Protectores químicos

Los protectores químicos están elaborados a partir de productos químicos que protegen de los rayos solares, sin que tengan que producir reacciones adversas en la piel. La mayoría de ellos tienen propiedades protectoras de la radiación UVA y UVB. Los ingredientes más utilizados son el ácido para-aminobenzoico, ácido salicílico, benzofenona, alcanfor, cumarina, benzoxasol, ácido cinámico, dihidroxiacetona, dihidroxinaftoquinona, guanina, octilmetoxicinamato, ácido sulfónico de fenilbencimidazol y metilbencidilina (3).

II.1.1.3. Mecanismo de los protectores solares

El protector solar tiene la capacidad de absorber o reflejar radiación solar, por lo que su función principal es proteger la piel de los daños causados por la exposición al sol. Su principal propiedad es la actividad frente a los rayos UVA, UVB e IR. Los protectores solares tienen un FPS y también un índice de protección solar (IP), que indica cuánto protege un protector solar contra el daño de los rayos UV. Pues bien, no utilizar la protección solar adecuada, en condiciones de exposición prolongada y número inadecuado de horas de luz solar, puede provocar quemaduras solares en la piel, quemaduras, enrojecimiento de la piel, cambios en el sistema inmunitario, afección ocular y, en el peor de los casos, cáncer en la piel (3).

II.1.2. Benzofenona

II.1.2.1. Generalidades

Las benzofenonas son compuestos orgánicos que son usados para una variedad de productos de cuidado personal por su habilidad para absorber las longitudes de onda de UVB provenientes del sol. En el año 1950, las benzofenonas entraron en el mercado y en año de 1978 fueron aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) como un principio activo de productos fotoprotectores debido a su eficacia y condiciones de seguridad. Las benzofenonas pueden absorber la radiación UVA y radiación UVB, que constan de 320 a 400 nm y de 290 a 320 nm respectivamente. Entre los filtros UVB destacan las benzofenonas (4-6).

Aún se desconocen todos los posibles efectos en la salud que pueden causar a dosis bajas las benzofenonas presentes en el ambiente; sin embargo, se conoce que pueden causar irritación, eritema y eccema, pero principalmente son conocidas por su capacidad de inducir alergia y dermatitis fotoalérgica (5).

La benzofenona juega un papel importante en los efectos fotosensibles del ketoprofeno y se han descrito reacciones cruzadas para ácido tiaprofénico, suprofeno, oxibenzona y fenofibrato, donde se evidencia que cuando el ketoprofeno se irradia con luz solar se descompone en varias benzofenonas que están estructuralmente relacionadas con BP-3 (7,8).

Hay muchos análisis retrospectivos que evidencian la frecuencia de alergia a las benzofenonas en todo el mundo, la prevalencia mundial de alergia a este compuesto es menor a 1 % y también una gran preocupación por las posibles reacciones cruzadas entre la benzofenona y con algunos fotoalérgenos como el octocrileno, el ketoprofeno y el fenofibrato. Teniendo en cuenta que la benzofenona también está asociada a una amplia gama de efectos nocivos, como la genotoxicidad, la carcinogenicidad y la disrupción endocrina (5,9,10).

El compuesto BP-3 presenta diversos efectos nocivos, incluyendo desde alteraciones a nivel celular hasta posibles trastornos que pueden dañar múltiples órganos e incluso sistemas del cuerpo humano. Los tipos de daño al material genético causados por las benzofenonas incluyen daño oxidativo al ácido desoxirribonucleico (ADN), formación de dímeros pirimidínicos de ciclobutano, roturas de ADN monocatenario, entrecruzamiento de ADN a proteínas y un aumento en la formación de sitios abásicos de ADN. Según varias investigaciones, las benzofenonas pueden favorecer el desarrollo del cáncer. (11,17).

En un estudio, donde utilizaron las pruebas de Ames (específicamente con la cepa TA102) y el ensayo *SOS/Umu* obtuvieron resultados positivos para la benzofenona, así como para dos de sus metabolitos principales como el bencidrol y la p-hidroxibenzofenona. Es decir, estas sustancias anteriormente mencionadas tienen la capacidad de inducir mutaciones genéticas. También se demostró que la benzofenona induce una dimerización de la timina, adicionalmente genera la formación de roturas

en la doble cadena del ADN en presencia de luz UV. Una gran cantidad de estudios e investigaciones indica que el compuesto de benzofenona y sus metabolitos podrían afectar el sistema hormonal. Pruebas recientes indican que la benzofenona puede alterar el equilibrio hormonal de la tiroides (10).

La p-hidroxibenzofenona, que es uno de los metabolitos de la benzofenona, presenta propiedades estrogénicas. Esta premisa se ha demostrado por estudios *in vivo*, través de pruebas que evalúan el crecimiento uterino, y por estudios *in vitro*, que han demostrado que la p-hidroxibenzofenona posee actividad antiandrogénica. La inyección subcutánea de p-hidroxibenzofenona en ratas jóvenes da lugar a la proliferación de células del epitelio luminal uterino y de células del epitelio vaginal cornificado, así como a un aumento del peso uterino. La benzofenona puede generar otro tipo de efectos, ya que no solo tiene una interacción con los receptores hormonales. Estudios en ratas macho demostraron que la benzofenona puede estimular la producción de diversas formas del citocromo P450 en el hígado, que podría estar relacionado con la activación de ciertos receptores y coactivadores específicos. Aunque dicha investigación no es totalmente concluyente, demuestra que hay indicios de que la exposición a la benzofenona podría causar alteraciones anatómicas significativas. En otro estudio con ratas macho adultas, se observaron vesículas seminales pequeñas y un desarrollo insuficiente de los testículos. Pero estos hallazgos necesitan otro estudio más minucioso para confirmar su validez (10).

La benzofenona y sus derivados estructurales (la benzofenona-1 y BP-3) son conocidos porque pueden generar diversas patologías cutáneas, como la inflamación de la piel por contacto, eritemas, ronchas y la irritación cutánea provocada por la exposición a la luz. Las patologías dermatológicas derivadas de la benzofenona se producen no sólo por la exposición a productos de cuidado personal, sino también por productos no cosméticos que entran en contacto directo y prolongado con la piel.



Figura 1. Fotoprueba epicutánea positiva para benzofenona
*Tomado de Amairani Manríquez-Robles (5)

Los primeros informes sobre la toxicología de la benzofenona en un estudio de todo el organismo concluyeron que una exposición de 15 días a la benzofenona produce efectos parecidos a la hepatitis crónica. Una considerable elevación de los niveles de alanina aminotransferasa indicaría un posible daño hepático severo. Además, el aumento de las divisiones mitóticas de las células epiteliales biliares con la reducción de las reservas de glucógeno y el aumento de la actividad del glicólisis en los hepatocitos próximos es un entorno propicio para la posible transformación carcinogénica. La patología del hígado observada respalda la hipótesis de que el compuesto de benzofenona puede generar cáncer. Debido a que puede generar cambios genéticos y así desencadenar condiciones anormales en los tejidos hepáticos que podrían promover el desarrollo de tumores (10).

Las dos principales causas a las cuales se les atribuye la presencia de benzofenona son: las impurezas de benzofenona en el octocrileno usado en la fabricación de productos comerciales y la acumulación gradual de benzofenona debido a la descomposición del octocrileno conforme el producto se deteriora con el tiempo. Para la fabricación de protectores solares o productos de cuidado personal, la industria adquiere

octocrileno, donde la benzofenona es un contaminante que se encuentra presente y que, no se puede eliminar en su totalidad cuando se procesa el octocrileno. El octocrileno, durante su proceso de fabricación, genera benzofenona como un subproducto contaminante. Los métodos actuales limpieza y purificación a nivel industrial no logran reducir la presencia de benzofenona en el octocrileno por valores debajo de 1 mg/kg (10).

II.1.3. Benzofenona-3

II.1.3.1. Concepto

La BP-3 es un ingrediente de productos de cuidado personal que son especiales para proteger contra los efectos dañinos de la luz ultravioleta; gracias a la amplia absorción de bandas en las regiones UVA (400-315 nm), UVB (315-280 nm) y UVC (280-100 nm), y por lo tanto es adecuado para absorber la radiación solar incidente (UVA y UVB) y fuentes UV artificiales (UVC). La BP-3 absorbe con mucha mayor eficacia los UVB, pero también se utiliza como absorbente de la UVA (11-13).

Los compuestos orgánicos utilizados como filtros solares tienen un mecanismo que actúa capturando la radiación UV y convirtiéndola en calor a una determinada longitud de onda. Un ejemplo de este tipo de filtro orgánico es la benzofenona, entre las que se encuentra la BP-3. Las BP-3 actúan como filtro de luz UV en formulaciones de protección solar que tiene un peso molecular de 228,26 Da, lo que puede generar preocupación a los usuarios debido a que un peso molecular menor a 500 Da se ha asociado con la mayoría de los alérgenos de contacto más comunes. Todos los datos disponibles indican que la BP-3 puede generar en las personas diversas reacciones alérgicas cutáneas, como:

- Urticaria de contacto
- Dermatitis alérgica por contacto
- Fotoalergia (reacción alérgica desencadenada por la interacción con la luz)

Esto indica que la BP-3 puede generar respuestas inmunológicas adversas al entrar en contacto con la piel (14,15).

Los productos de protectores solares deben diseñarse para permanecer sobre la capa exterior de la piel para disminuir la entrada de radiación UV en los tejidos más profundos. En consecuencia, a pesar de que la BP-3 tiene un peso molecular (PM) bajo, cuando se formula en una base adecuada para filtros solares, su absorción cutánea es mínima. También se ha determinado que la BP-3 tiene resistencia a la fotodegradación y es bioacumulativo (15,16).

Nos encontramos a una mayor exposición de la benzofenona no solo por vía aplicación dérmica debido a la aplicación de algunos productos sino también se ha evidenciado restos de este compuesto es suministros de agua potable. El filtro solar BP-3 se destaca por su presencia frecuente y a elevados niveles de concentración en diversos cuerpos de agua. Se ha determinado que su presencia es particularmente alta en los ecosistemas de arrecifes, donde se han registrado concentraciones superiores a las encontradas en playas o ríos (5,8,18).

En un estudio se encontró que las concentraciones más altas de BP-3 en el suministro de agua en áreas metropolitanas son las escorrentías de agua comercial e industrial que, en los sitios de agua recreativa como piscinas, ya que se ha visto que la BP-3 puede reaccionar con el cloro, generando subproductos peligrosos (15,18).

Se encontró presencia de BP-3 en las estaciones de depuración de aguas residuales o planta de tratamiento de aguas residuales (EDARs), en Suiza, concentraciones de 69 g por 10 000 personas por día. Investigaciones en algunos países asiáticos como China y Corea, y en Estados Unidos mostraron resultados parecidos. Las EDARs creadas para manejar partículas suspendidas en el agua, pero los filtros UV presentan determinadas características como una alta afinidad por las grasas, una baja solubilidad acuosa, y una alta relación carbono orgánico-agua. Por lo que estas propiedades dificultan su eliminación en

dichas plantas de tratamiento. También se han identificado filtros UV en el Ártico, lo que sugiere que las corrientes de agua están dispersando los filtros más allá del sitio inicial donde eliminado, lo que conlleva a posibles implicaciones importantes para el medio ambiente, ya que en Okinawa (Japón) los niveles de BP-3 están elevados en sitios públicos como playas de uso recreativo (0,4-3,8 ppb), y estos niveles continúan siendo elevados hasta los 600 metros de distancia, demostrando el papel de las corrientes oceánicas en la dispersión de estos productos químicos. Asimismo, se ha determinado que se liberan anualmente hasta 14 000 toneladas de protectores solares en las áreas donde se encuentran los arrecifes de coral y de esta cantidad de protector solar, 10 % es BP-3. En Brasil, la BP-3 se encuentra en agua cruda y tratada. En Noruega, el hígado de bacalao y pescado blanco contenía filtros UV, siendo la BP-3 el segundo más encontrado (5,18).



Figura 2. Concentración de BP-3 en algunos países
* Modificado de L. Schneider (18)

El gobernador de Hawái en julio del 2018 firmó una ley que prohíbe la venta y distribución de protectores solares que contengan BP-3. Esta prohibición entró en vigor en enero del 2021 y está destinada a aliviar posibles efectos ambientales negativos. En otros lugares como Aruba, Bonaire, Cayo Hueso, Palau y las Islas Vírgenes de EE. UU. prohibieron el uso de protectores solares con BP-3, y estos reglamentos entraron en vigor en el 2020 y 2021 (4,19).

Investigaciones han podido mostrar que *Cyperus alternifolius L*., una especie vegetal frecuente en humedales, puede captar la BP-3 mediante su sistema radicular (raíz) y almacenarla en sus estructuras tisulares. Esta planta convierte BP-3 en una sustancia química conjugada con menor toxicidad. Este proceso se consideró como una potencial forma de eliminación de la BP-3. Sin embargo, se indicó que sería necesario cosechar estas plantas antes de su fin de ciclo vida natural (5).

II.1.3.2. Propiedades químicas de la BP-3

La benzofenona-3 (BP-3), llamado también oxibenzona, cuyo nombre químico común es 2-hidroxi-4-metoxifenilfenilmetanona y nombres comerciales de Eusolex 4360 y Escalol 567), con el N° de asociación europea de cosméticos y perfumes (COLIPA) S38 con N° de CAS: 131-57-7 (15,20).

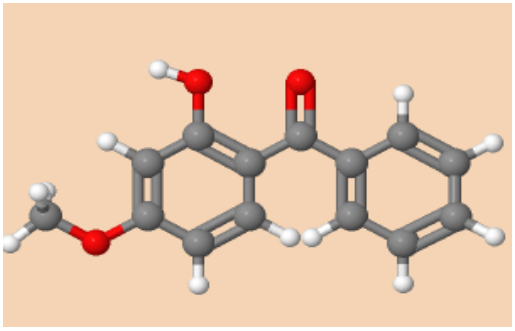


Figura 3. Estructura química de la BP-3 (oxibenzona)
*Modificado del Departamento de Salud Pública de California (80)

La BP-3 es una cetona aromática, una sustancia blanca y cristalina, oleosa e insoluble en agua, que se absorbe en la superficie de la piel hasta llegar a la microcirculación, tiene la capacidad de atravesar la barrera epidérmica, es fotolábil, ya que puede oxidarse rápidamente y sus metabolitos son excretados por la orina como parte del metabolismo hepático por el ácido glucurónico. La BP-3 tiene una vida media muy corta. Es moderadamente lipofílica (coeficiente de reparto octanol-agua, log K_{ow}= 3,79), siendo rápidamente bioacumulado en organismos acuáticos, como corales, crustáceos, mejillones y peces; es hidrófoba

(coeficiente de partición, log P_{ow} = 3,64) y bioacumulable (factor de bioacumulación, log BAF= 2,21-3,01). Los investigadores Brausch y Rand estudiaron el proceso de bioacumulación y descubrieron que las concentraciones de BP-3 eran superiores en los organismos acuáticos que en el agua (5,15,21,22).

II.1.3.3. Usos de la BP-3

La BP-3 se utiliza principalmente como absorbente de luz UVA de onda corta (320 a 340 nm) y como un absorbente de luz ultravioleta (UVB) de onda corta (290 a 320 nm) y en concentraciones de hasta el 6 % en preparaciones de protección solar y hasta el 0,5 % en productos de cuidado como fotoestabilizador que minimiza los cambios de color y olor. La BP-3 es un ingrediente muy versátil presente en una amplia gama de formulaciones de cuidado personal. Se encuentra en más de 2 000 productos de diferentes categorías como productos para la piel, cabello, cosméticos y perfumes. También se pueden emplear en la industria del plástico como absorbente y estabilizador contra la radiación UV. La oxibenzona y/o su metabolito 4-metilbenzofenona pueden ser más ubicuos de lo que generalmente se piensa, ya que pueden estar presentes en protectores solares, cosméticos y fragancias, así como en lápiz labiales como estabilizador de luz de resinas sintéticas y otros productos. La BP-3 también se utiliza en la industria de perfumes para intensificar las notas amizcladas. Asimismo, la BP-3 se utiliza como aditivo aromatizante en golosinas y otros productos alimenticios (15).



Figura 4. Usos del compuesto BP-3 en productos de cuidado personal
* Modificado de Tim Wijgerde (15)

Los productos que interactúan de forma directa con las membranas mucosas durante su uso pueden contener BP-3 en concentraciones máximas que oscilan del 0,05 % al 0,5 %, como es el caso de jabones de baño y detergentes de baño. Para productos destinados a uso en bebés, como lociones, aceites y cremas (excluyendo los productos en presentación en polvo), la concentración máxima permitida es del 0,25 %. En productos capilares, la laca en aerosol, por ejemplo, puede tener hasta un 0,014 % de BP-3, mientras que la laca con bomba puede alcanzar el 0,05 %. Los desodorantes en aerosol tienen también un límite máximo de 0,08 %. Los perfumes pueden tener una concentración máxima de 0,48 %, aunque no todos los perfumes se presentan en formato aerosol. Además, la BP-3 también se podría ingerirse accidentalmente en concentraciones máximas de uso de hasta 0,5 % en pintalabios. La BP-3, se usa también como aditivo alimentario. Los productos de plástico que utilizan BP-3 para proteger su contenido de los rayos UV. La BP-3 se puede producir también naturalmente en algunas plantas con flores (4,23,24).

La BP-3 se usa en vidrios para mejorarlos, ya que protegen de la degradación causada por la luz solar a los alimentos, bebidas y otros bienes de consumo. En la industria textil, en las telas, la BP-3 ayuda a mantener el color y en las tintas, funciona como un agente humectante y fotoiniciador; en perfumes, para dar potencia al aroma almizcle y en algunos alimentos, como aromatizante (22).

II.1.3.4. Valores máximos permisibles de BP-3

Según la FDA, BP-3 puede estar como ingrediente activo en los protectores solares hasta un 6% y la concentración máxima autorizada en cosméticos (% p/p) según la legislación de la Unión Europea es de 10%. En Estados Unidos y Japón, la BP-3 es el filtro más utilizado a una concentración máxima del 6% y de 5% respectivamente. En Europa este filtro está en el 5° lugar más usado y si se usa más del 0.5% de BP-3 debe declararse en el etiquetado (20).

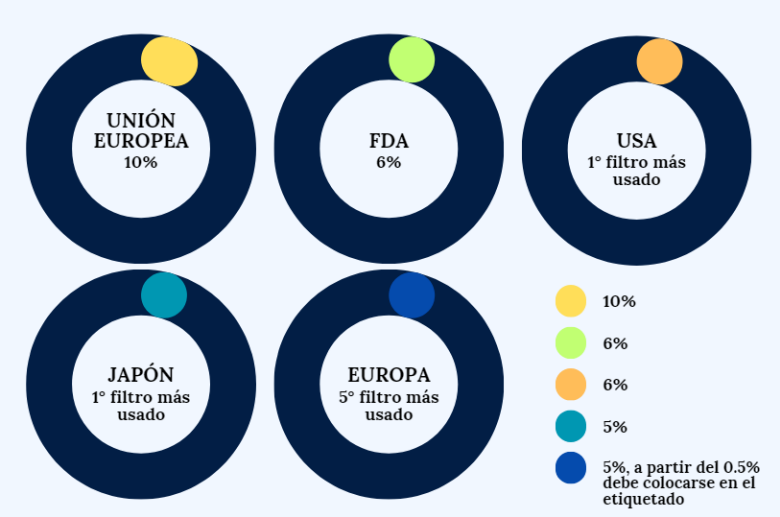


Figura 5. Concentración máxima autorizada en cosméticos
*Modificado de Wijgerde. (15)

II.1.3.5. Toxicocinética de la BP-3

A. Absorción

Se pensó anteriormente que la BP-3 contenida en un protector solar permanece en la superficie de la piel, pero en estudios realizados en animales y en humanos demuestran que penetra en la piel, entra al

torrente sanguíneo. Se ha detectado una absorción sistémica a una tasa del 1 % al 2 % después de la aplicación tópica. Debido al PM relativamente pequeño y su coeficiente de reparto de 3,58, la BP-3 tiene una significativa capacidad de atravesar las capas cutáneas (12,19,22).

La BP-3 tiene la mayor absorción percutánea. La piel que ha envejecido con el tiempo no genera una alteración en el modo de cómo actúa la BP-3. Sin embargo, cuando la piel se expone a radiación UV, especialmente UVA o una combinación de UVA y UVB, se observa un incremento en la capacidad de la BP-3 para atravesar la piel y acumularse en los folículos. Esto puede facilitar que el filtro solar llegue al torrente sanguíneo (12,18).

La tasa de absorción transdérmica de BP-3 de la ropa se comprobó mediante una prueba donde se usaron camisetas dosificadas con BP-3. Los hallazgos de la investigación evidenciaron un incremento en los niveles de BP-3 en la orina de todos los participantes, ya sea durante o después del periodo de exposición de 3 horas. En otro estudio se recolectaron muestras de grasa adiposa humana de 20 sujetos. Se detectaron altas concentraciones de BP-3 (máximo de 4 940 ng/g de peso húmedo). Estos hallazgos demuestran que el cuerpo humano puede almacenar cantidades significativas de BP-3 en el tejido adiposo (25,24).

B. Distribución

LA BP-3 pueden absorberse por la piel y se transferirse a la leche materna, lo que amenaza a los bebés amamantados. Desde el año 2000, los científicos estudian la posibilidad que la BP-3 puede atravesar la barrera hematoplacentaria y acumularse en la placenta, de manera similar a como lo hace en la leche materna tanto en animales marinos como en humanos, lo cual se ha ido evidenciando conforme pasan los años (27).

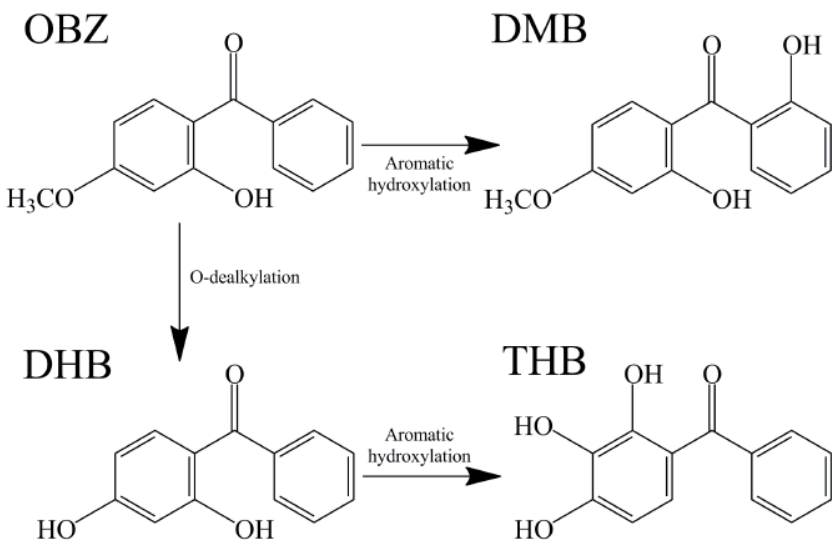
C. Metabolización

La BP-3 pierde un grupo metilo para convertirse en benzofenona-1 (BP1, 2,4-dihidroxibenzofenona). Luego, experimenta una hidroxilación, lo que resulta en la formación de dos compuestos diferentes: 2,3,4-trihidroxibenzofenona (2,3,4 THB) y 2,4,5-trihidroxibenzofenona (2,4,5 THB). La BP-3 sufre un proceso de hidroxilación en sus anillos, dando lugar a diversos metabolitos. Entre estos se encuentran:

- Benzofenona-8 (BP-8, 2,2'-dihidroxi-4-4-metoxibenzofenona)
- 3-hidroxibenzofenona-3
- 5-hidroxi-benzofenona-3

Estas transformaciones metabólicas son catalizadas por las enzimas CYP1A y CYP2D6 del citocromo P450, presentes en el hígado y el intestino delgado (22).

Las benzofenonas, principalmente la BP-3, tienen el potencial de causar daño genético de dos maneras: puede generar un efecto genotóxico directo o puede convertirse en genotóxicos que después de ser metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 en el cuerpo. También se ha evidenciado que BP-3 cuando se aplica tópicamente sobre la piel seguido de exposición a la luz UV, puede generar EROs, que son mutágenos potenciales. Asimismo, se ha visto que la BP-3 es parcialmente metabolizado en tres metabolitos: 4-dihidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona y 4,4 -dihidroxibenzofenona en peces (11,14).



*OBZ: BP-3(oxibenzona); DMB: 2,2´-dihidroxi-4-metoxi-benzofenona; DHB: 2,4-dihidroxibenzofenona; THB: 2,3,4-trihidroxibenzofenona

Figura 6. Vía metabólica propuesta de BP-3 en ratas
*Tomato de Fediuk (76)

D. Eliminación

La BP-3 tiene la capacidad de penetrar la piel y sus productos de degradación metabólica se excretan en la orina, esto refuerza lo que se indica en el cuarto informe nacional del Centro para el Control de Enfermedades sobre la exposición humana a sustancias químicas ambientales del año 2017 donde se evidenció que aproximadamente el 97 % de las personas analizadas en su estudio tienen BP-3 presente en la orina (10,19).

La orina fue la principal vía por la que se excretó la BP-3 después de su administración en ratas. Casi el 50% de la BP-3 detectada en la orina se presentaba tanto libre como unida a ácido glucurónico. En otro estudio se encontró que al aplicar un producto que contiene benzofenona-3 al 4 % del cuerpo entero diariamente durante 5 días, el 8,7 % de la cantidad aplicada de BP-3 es recuperada en la orina.

La BP-3 también se ha identificado en muestras de suero y leche materna humanos (5,18,18).

II.1.3.6. Toxicodinámica de la BP-3

La BP-3 producen una respuesta mutagénica al inducir el operón *umu* generando mutágenos que aumentan la tasa de daño al ADN, especialmente cuando se exponen a la luz solar. Dado que la BP-3 es un fototóxico, sus efectos negativos se activan y agravan por la luz. La BP-3 al reaccionar con luz pasa por una oxidación rápida causando la inactivación de antioxidantes y generando así un impacto negativo en la homeostasis general de la piel. Las benzofenonas como la BP-3 pueden actuar o convertirse en genotóxicos que dañan el ADN, generar especies de oxígeno reactivas mutagénicas en la piel, y exhiben actividades procancerígenas (4,11,27).

II.1.4. Factor de protección solar (FPS)

II.1.4.1. Definición

El FPS se ha descrito como la relación entre la exposición a rayos UV necesario para producir un eritema mínimamente perceptible sobre la piel protegida y la exposición a rayos UV que produciría el eritema sobre la piel no protegida, o también como se define como la relación entre energía UV para producir un eritema con la dosis mínima (MED) sobre piel protegida y la energía UV para producir MED sobre piel no protegida. La definición de FPS brindada por el «OTC Panel» donde el MED(PS) es la dosis mínima de eritema para piel protegida luego de la aplicación de aproximadamente 2 mg/cm^2 o 2 µl/cm^2 de un producto de filtro solar, y MED(US) es la dosis mínima de eritema para piel no protegida, es decir, la piel que no se ha aplicado ningún producto de filtro solar. El FPS será mayor si la protección que puede brindar el filtro solar es mayor también. Una persona que presenta eritema y signos de quemadura con una hora de exposición solar, al usar un filtro con FPS 4 desarrollaría eritema sólo al exponerse al sol durante 4 h seguidas (63).

El FPS es un método creado por *Plough Corporation* para medir la eficacia de los productos de protectores solares, luego fue avalado por el Grupo *Over the Counter Panel* (OTC) de la FDA estadounidense. El propósito de este método es asignar un valor numérico a la eficacia de los diferentes protectores solares, lo que facilita a los consumidores a elegir el producto más adecuado según su tipo de piel.

Todo producto filtro solar debe ser valorado para el consumidor según el grado de protección que pueda proporcionar; los números de valoración varían de 2 a 8. Los productos con una valoración de 8 proporcionarán la máxima protección a los individuos que siempre se queman con facilidad y nunca se broncean, mientras que los productos con una valoración de dos serán apropiados para los que apenas se queman y se broncean ampliamente. Por tanto, para los grupos de tipos de piel listados anteriormente se recomiendan los productos filtros solares con los siguientes FPS (30):

Tabla 1. Cuantificación energética de radiación productora de quemadura solar.
*Tomado Aranda (30).

TIPO DE PIEL	SPF
1	8 o más
2	6-7
3	4-5
4	2-3
5	2z
6	No se indica ninguno

II.1.5. Regulación de productos de protectores solares en el Perú

En el mercado nacional se expenden diversos tipos de protectores solares con distintas presentaciones y costos. Sus etiquetas suelen ser elaboradas y presentan en ellas, múltiples ventajas. No obstante, el consumidor tiene dificultades para distinguir la información esencial con claridad y así le pueda permitir seleccionar el producto más adecuado.

La regulación sanitaria ubica a los protectores solares como productos cosméticos de acuerdo con la “Ley N°29459 - Ley de Productos farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos sanitarios”, vigente desde el año 2009, sin embargo de acuerdo con el artículo, los artículos cosméticos se rigen bajo el reglamento concertado de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), las cuales a su vez regulan los cosméticos en la Decisión 833, que entró en vigor desde el 2021, regulación supranacional que rige para los países de Perú, Ecuador, Bolivia y Colombia. La normativa está enfocada en un aspecto comercial entre los países, la vigilancia y control de los mencionados, el cual se realizan posterior al registro y cuando estos ya se están comercializando. En el mercado nacional se adquieren protectores solares con diferentes clasificaciones de FPS, *claims* (bondades) y denominaciones que el usuario por falta de información y/o conocimiento no utiliza eficazmente los productos. De lo anterior se desprende que, no habiendo una normativa específica en la Decisión 833 para el etiquetado de protectores solares y hasta la entrada en vigor de un reglamento técnico, se hace necesaria una orientación estandarizada al usuario para la correcta elección de un producto, indicaciones de uso y medidas adicionales que permitan evitar los resultados adversos de la radiación ultravioleta en la salud. La legislación nacional no dispone de una reglamentación específica para los protectores solares, no obstante, en el 2013 se promulgó la “Ley N°30102 - Ley que dispone medidas preventivas contra los efectos nocivos para la salud por la exposición prolongada a la radiación solar”, la cual indica que las entidades públicas y privadas deben gestionar la implementación de protección a la radiación solar para sus trabajadores. La “R.S. N°053-2016-PCM”, encargó la elaboración y propuesta del reglamento para la Ley N° 30102, a través de una comisión multisectorial y encabezada por el MINSA y que hasta el 2020 no hay ningún pronunciamiento. Por lo tanto, la propuesta para una normativa para el etiquetado de los protectores solares en el Perú es oportuna desde el ámbito regulatorio porque definiría la normativa técnica nacional ante la necesidad de una regulación precisa para los protectores solares,

permitiendo actualizar la regulación a los estándares internacionales, desde el entorno de la salud pública comprometiéndose con el establecimiento de criterios respecto de la información que debe consignar en el etiquetado, promoviendo la orientación responsable del consumidor sobre los beneficios y protección que proveen los protectores solares frente a enfermedades causadas por la radiación UV, expuestos cotidianamente.

II.1.6. Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta sigue causando preocupación por los altos índices a los que la población está expuesta permanentemente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional de Investigación Sobre el Cáncer (IARC) determinaron que la radiación es un agente que puede causar cáncer en los seres humanos. Debido a ello, existe relación entre la radiación UV, sus efectos perjudiciales en la salud como eritemas (corto plazo) y la asociación como factor de riesgo para el desarrollo cánceres específicos (largo plazo) (2,31).

II.1.6.1. Tipos de radiación UV

Existen 3 tipos de radiación UV: UV-A, UV-B y UV-C.

A. UV-A.: esta entre los 320 a los 400 nm., no puede ser absorbida por la capa de ozono y es la que se encuentra más cercana al espectro visible.

B. UV-B.: esta entre los 280 a los 320 nm., este tipo de radiación es dañina para el ADN desencadenando aparición de melanomas y algunos tipos de cáncer de piel. Adicionalmente se le relaciona con poca certeza con daños en formas de vida marina y algunas cosechas. Los rayos UV-B son mayormente absorbidos por la capa de ozono, solo una parte pequeña logra atravesarla y tocar la superficie terrestre.

C. UV-C.: las radiaciones UV se encuentran menor a 280 nm., este tipo de radiación puede ser absorbida casi en su totalidad por la capa de ozono y el oxígeno; y esta radiación puede ser muy dañina (29).

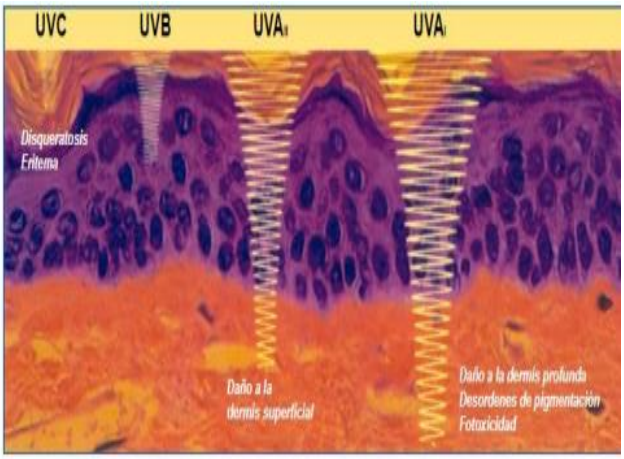


Figura 7. Nivel de absorción de los rayos UV en la piel
*Tomado de Cardonatto Ravasi (77)

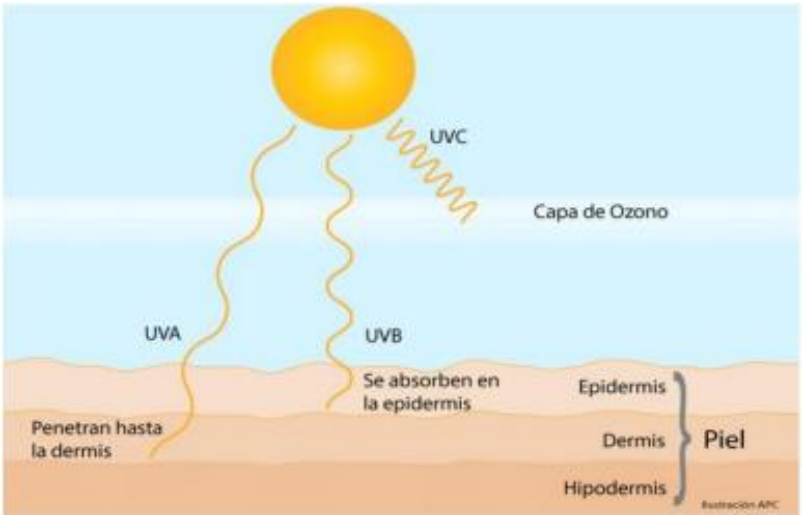


Figura 8. Rayos ultravioleta A, B y C
*Tomado de Cardonatto Ravasi (77)

II.1.7. Irritación dérmica

La irritación dérmica es una reacción inflamatoria en una zona determinada de efectos reversibles. Se presenta con la aparición de edema (acumulación de líquido en el intersticio celular) y eritema (enrojecimiento) luego de la aplicación de un compuesto químico en una

zona de la piel. En la irritación aguda aparece principalmente inflamación, mientras que en la irritación crónica se aparece una hiperproliferación y una hiperqueratosis transitoria. Un compuesto químico puede generar irritación mediante la destrucción directa del tejido dérmico y alterar distintas funciones celulares provocando la formación, liberación y activación de autacoides (32).

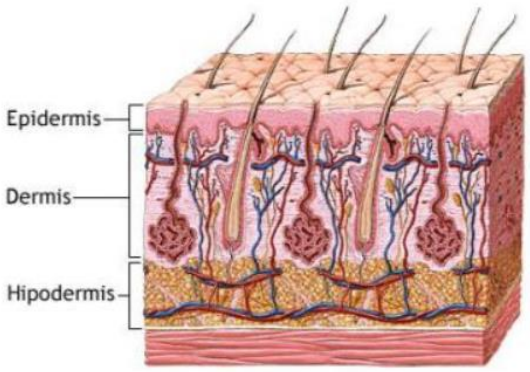


Figura 9. Estructura de la piel
*Tomado de Cardonatto Ravasi (77)

Los autacoides desempeñan un papel clave en la alergia y la inflamación. Los autacoides se clasifican en autacoides derivados de lípidos, polipéptidos y aminas biogénicas, en esta última se encuentra la histamina. En la piel, los autacoides desencadenan una serie de reacciones que producen inflamación. Algunos de estos autacoides son: las cininas, los metabolitos del ácido araquidónico, la histamina, algunas EROs y las citocinas. La histamina es un bioquímico inflamatorio que causa enrojecimiento, hinchazón, dolor, disminución de la presión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca cuando se une a uno de los muchos receptores a través del cuerpo (16,32,33).

El mecanismo principal de las células epidérmicas es la producción y liberación de citocinas en las reacciones inflamatorias de la piel. Estas citocinas promueven la inflamación y facilitan la penetración intradérmica de más inflamaciones. El 90 o 95 % aproximadamente de las células de la epidermis son queratinocitos una importante fuente de

citocinas, por lo que juegan un papel fundamental en las reacciones inflamatorias (32,34).

La red proinflamatoria de citocinas que involucran los mastocitos en la piel como mediadores clave son interleuquina (IL) -33 e IL-36; por lo tanto, la inhibición de IL-36 con IL-38 podría aliviar el estado inflamatorio que ejercen los mastocitos.IL-31 regula la picazón y la inflamación, lo que implica los mecanismos inmunitarios adaptativos y mecanismos inmunitarios adaptativos e innatos, así como desregulación de la barrera cutánea en el tejido de la mucosa. Las células T reguladoras suprimen las respuestas inflamatorias e inducen la tolerancia inmunológica a los autoantígenos, inhibiendo así la activación de los mastocitos y la producción de inmunoglobulina E (IgE). Los mastocitos pueden ser activados por IL-1, causando inflamación y desencadenando una red de citocinas que incluye las citocinas IL-33 y factor de necrosis tubular (TNF). Los mastocitos tienen un papel dual en relación con la interleucina-33 (IL-33), ya que la producen y a la vez son activados por esta IL-33 que se expresan en los queratinocitos que se encuentran en la piel y células endoteliales. Es así que la IL-33 contribuye a intensificar la respuesta inflamatoria en estos tejidos. (34,35,36).

Los mastocitos son células generalmente relacionadas con las alergias, debido a su capacidad de producir y liberar histamina en grandes cantidades cuando sus receptores Fc" interactúan con complejos formados por IgE-antígenos. Adicionalmente, estas células generan abundante prostaglandina D2 (PGD2), un compuesto inflamatorio de origen lipídico. Sin embargo, el rol que tiene la PGD2 no está del todo clara, ya que se ha demostrado que puede tener efectos tanto promotores como inhibidores de la inflamación. Se sabe que la PGD2 media en las respuestas inflamatorias en el asma (37).

II.1.8. Dermatitis por contacto fotoalérgica

Se expresan preocupaciones sobre la seguridad de la BP-3 después de los informes de casos de Dermatitis de contacto alérgica, fotoalérgica y casos de alteración endocrina informado en un modelo animal. La dermatitis por contacto fotoalérgica es una enfermedad muy poco frecuente y subdiagnosticada por la variabilidad de las características clínicas que puedan presentarse. La dermatitis por contacto fotoalérgica ocurre después de previa sensibilización, principalmente en zonas fotoexpuestos del cuerpo, después de contacto directo con un fotoalergeno y exposición a la radiación ultravioleta A (5,38).

El término de fotoalergia se introdujo por primera vez a inicios de los años 60. Se relacionó inicialmente con el uso de salicilanilida halogenada. Esta era una reacción inmune retardada frente a proteínas que se han unido a sustancias fotosensibilizantes. La fotoalergia o dermatitis por contacto fotoalérgica es una reacción donde interviene el sistema inmunológico a posibles sustancias que tiene contacto con la piel luego de la exposición solar. Los cromóforos se convierten en fotoalérgenos luego de que absorben radiación UVA. Los protectores solares son importantes en prevenir el cáncer de piel y el fotoenvejecimiento, no obstante, la fotoalergía como una reacción adversa suele no diagnosticada correctamente (7,39).

Las reacciones fotoalérgicas son reacciones de inmunidad celular tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs, abarcan las reacciones provenientes de la aplicación tópica de una sustancia fotosensibilizante (dermatitis de contacto fotoalérgica) y de su administración sistémica (fotoalergia sistémica), en pacientes previamente sensibilizados por contacto a esa sustancia. Las reacciones de fotoalergia constan de dos fases. La primera fase es la de inducción, donde intervienen los linfocitos y se diferencia por ser una reacción de hipersensibilidad retardada. La radiación que es absorbida puede convertir la

benzofenona en un fotoantígeno, que es reconocido por las células de Langerhans activando linfocitos T, CD4+ y CD8+ (26).

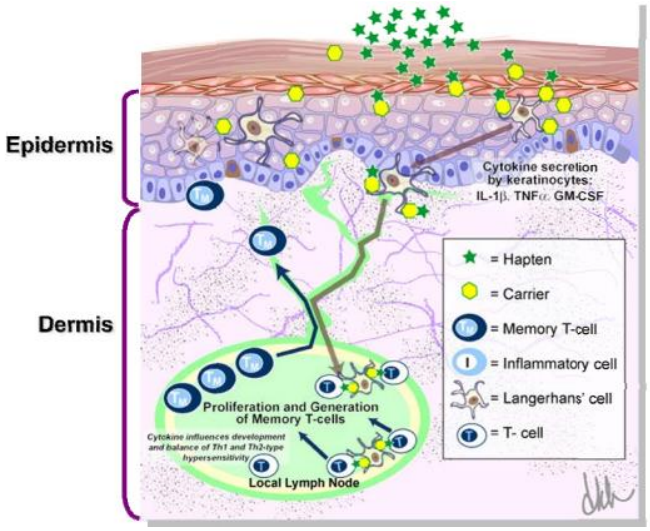


Figura 10. Fase de inducción de la sensibilización dérmica
*Tomado de Organization for Economic Co-operation and Development (26)

Cuando el individuo ya sensibilizado vuelve a tener contacto con el mismo fotoalérgeno se inicia la segunda fase, esta fase es la de elicitación en la que el contacto del alergeno con la piel del individuo induce la producción de citocinas inflamatorias que emiten una señal para el reclutamiento de linfocitos T específicos, estos linfocitos son activados en la dermis y epidermis, lo que desencadena el proceso inflamatorio causante de las lesiones cutáneas (5).

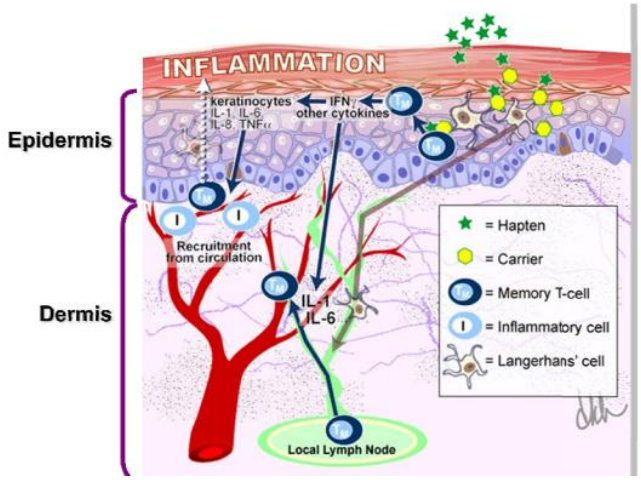


Figura 11. Fase de elicitación de la sensibilización dérmica
*Tomado de Organization for Economic Co-operation and Development (26)

El origen más común de los casos de dermatitis contacto fotoalérgica en el Reino Unido son los productos químicos usados en los protectores solares usados en la actualidad. Durante la década de 1990, la BP-3 se caracterizó como el agente fotoalérgeno más frecuente entre todos los filtros solares usados en esa época. Las reacciones de fotosensibilidad provocadas por medicamentos pueden expresarse de forma fototóxicas o fotoalérgicas. El tipo de reacción puede variar según el medicamento usado y la predisposición individual del paciente. (7,40).

El proceso de fototoxicidad ocurre cuando el químico fotosensibilizador absorbe la energía de la radiación y, en consecuencia, se eleva a un estado de excitación. El proceso mencionado puede desencadenar reacciones que necesitan oxígeno, las cuales ocasionan perjuicios mediante 2 mecanismos fundamentales. El primero implica el desplazamiento de un electrón hacia el fotosensibilizador activado, lo que resulta en la generación de radicales libres. Estos radicales libres generados tienen la capacidad de interactuar con moléculas biológicas, dando lugar a radicales libres como los radicales peroxilo o hidroxilo. En el segundo mecanismo es la transmisión de energía al oxígeno que se encuentra en estado fundamental generando la formación de radicales de oxígeno. En consecuencia, ocasiona la oxidación de lípidos y proteínas y el daño del ADN provocan un daño celular. La producción de fotoproductos estables es otro mecanismo que puede causar daño en los tejidos. Adicionalmente, ciertos fotoproductos, como el 8-metoxipsoraleno, pueden generar enlaces covalentes con sustratos biológicos importantes, como, por ejemplo, las bases de pirimidina en el ADN. Las células cuentan con sistemas defensivos para contrarrestar las ERO. Estos incluyen diversas enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa, que actúan como escudos moleculares contra el daño oxidativo. Cuando los mecanismos de protección celular se ven superados o desbordados y ocurren daños

irreversibles en el ADN, las células inician un proceso de muerte programada llamado apoptosis (7).

La sensibilización puede ocurrir mediante 2 diferentes mecanismos. En el primero consiste en que la luz modifica el hapteno o prohapteno, que luego se enlaza a una proteína, generando una fotoalergia. El segundo mecanismo implica que en el primer mecanismo se forma el complejo proteína-hapteno, y luego este complejo es activado por luz. Los haptenos son captados y procesados por las células de Langerhans en los ganglios linfáticos, donde presentan los haptenos modificados a los linfocitos T. Este proceso inicia la diferenciación de células T específicas, lo cual conduce al desarrollo de una reacción fotoalérgica. Esta reacción alergia provocada por luz se produce cuando el individuo entra nuevamente en contacto con el alérgeno, junto con la exposición a una cantidad adecuada de radiación. Este proceso desencadena la liberación de mediadores inflamatorios como citoquinas y quimiocinas, que generan una erupción cutánea similar al eccema (7).

II.2. **Antecedentes del estudio**

Según Barbosa et al. (41) realizaron una prueba de membrana corioalantoidea de huevo de gallina (HET CAM) para evaluar el potencial de irritación de un protector solar con una formulación compuesta con nano cápsulas poliméricas que contienen BP-3. Los componentes de las nanocápsulas incluían aceite de zanahoria, poli(alfa-caprolactona), un agente tensioactivo no iónico y una pequeña cantidad de BP-3 (0,005 %). Los estudios demostraron que esta composición no causaba irritación en la membrana del embrión de gallina.

Según Johnson y Zhu (24) en el año 2020 se utilizó la prueba de huevo de gallina-membrana corioalantoidea (HET-CAM) para evaluar el potencial de irritación de un protector solar con formulación compuesta por nanocápsulas poliméricas que contienen BP-3 (0,005 % en peso). Luego de un periodo de incubación de 10 días, se procedió a quitar la membrana de los huevos,

dejando expuesta la membrana corioalantoidea. A continuación, se añadió la formulación y los efectos se estudiaron durante 300 segundos. Como control positivo se aplicó una solución de NaOH (0,1 M) y se aplicó una solución de cloruro de sodio (0,9 % en peso) como control negativo. La sustancia analizada fue categorizada como no irritación.

El estudio de Chew, et al. (42) en 1987 se revisó los efectos del BP-3 en la piel de cobayos. Se aplicó BP-3 en una solución de miristato de isopropilo y alcohol desnaturalizado a 30 cobayos albinos Hartley. Luego, los 30 cobayos fueron expuestos a radiación UVA. Los resultados evidenciaron que concentraciones de BP-3 del 0,1 % y 0,3 % provocaron eritemas del nivel 1+ en la escala de reacciones cutáneas utilizada. Las soluciones que contenían 3 % y 6 % de BP-3 produjeron grados de eritema inferiores a 1+ cuando se aplicaron a la piel de cobayos. Los investigadores detectaron que la intensidad del enrojecimiento de la piel de los cobayos disminuía conforme se incrementaba la cantidad de BP-3, debido a su capacidad de fotoprotección.

En el estudio de Bora et al. (43) utilizaron 24 ratas albinas Wistar (12 machos y 12 hembras), se probó una formulación de protector solar que contenía BP-3 (0,6 % al 0,9 %). La formulación (2 000 mg/kg) se aplicó en un área de 2” x 2” con una gasa de 4 capas y el parche se aplicó sobre la piel dorsal sin pelo durante 24 horas. La formulación analizada, que contenía entre 0,6 % y 0,9 % de BP-3, fue sometida a una prueba adicional para determinar su potencial de irritación cutánea. Esta prueba se llevó a cabo utilizando 6 conejos machos de la raza Nueva Zelanda. Los resultados no mostraron indicios de hinchazón (edema) ni enrojecimiento (eritema) en la piel de los conejos. La formulación se aplicó durante 72 h en un área de 25 cm^2 de la piel dorsal, utilizando un cepillo de 2” x 3”, con una gasa de 4 capas. No se detectaron indicios de enrojecimiento o hinchazón.

En una revisión realizada por Agin et al. (44) en el año 2019 de 64 estudios de alergenicidad entre 1992 y 2006, realizado con el fin de evaluar el

potencial de irritación y sensibilización de protectores soleras que contenían entre el 1 % al 6 % de BP-3 en protectores solares; de los 19 570 pacientes evaluados, 48 de las posibles respuestas dérmicas se consideraron sugestivas de irritación o sensibilización. En promedio, el 0,26 % de los pacientes mostraron alguna reacción. Según los autores de la investigación, las formulaciones de protectores solares que contenían entre 1% y 6% de BP-3 no representaban un potencial importante de causar irritación o sensibilización en la mayoría de las personas.

En la investigación realizada en el año 2006 por Rodríguez, et. al. (45) se logró identificar algunos fotoalérgenos que pueden provocar dermatitis de contacto fotoalérgica en pacientes de una clínica ambulatoria en Columbia. Los participantes fueron 82 con diagnósticos clínicos de dermatitis de contacto fotoalérgico. Se realizaron pruebas de fotoparche. Los sitios de prueba se cubrieron con cinta opaca durante 24 horas y una de las zonas fue irradiado con UVA (dosis = 5 J/cm^2); irradiancia = 10,4 mW/cm^2). Las reacciones se puntuaron 24 horas después de la aplicación del alérgeno y a las 24 y 72 h después de la irradiación. La BP-3 fue fotoalergénica en 22 de 82 pacientes (26,8 %).

En el estudio clínico-epidemiológico prospectivo mencionado por V. Zaragoza Ninet, et. al. (46) en el 2016; durante los años 2005-2013 en el hospital Universitario de Valencia, Unidad de Alergia Cutánea se realizó un estudio retrospectivo con otro estudio que se realizó en un periodo previo de 1996-2004. El objetivo era determinar la prevalencia de la dermatitis alérgica de contacto (DAC), se determinó que los alérgenos causantes de DAC a cosméticos en la primera etapa (1996-2004) fue de 2,1 % y en la segunda etapa (2005-2013) fue de 4,2 % en filtros solares donde se concluye una tendencia creciente conforme pasan los años, duplicando el valor de los casos en la segunda etapa del estudio.

En una investigación realizada en el 2014 mencionado por Ikegami, et al. (47) que tuvo una duración de 6 años con 187 pacientes, de los cuales 76

eran hombres y 111 eran mujeres, el 66% aproximadamente de los pacientes tenían entre 31 y 60 años, con antecedentes de fotosensibilidad fueron estudiados con fotoparches usando técnicas estándar. Los alérgenos (BP-3, al 2 % en vaselina) se aplicaron por duplicado en la parte media de la espalda del paciente, a cada lado de la línea media. El material que se analizó contenía en su formulación alérgenos y estos se aplicaron con la ayuda de discos de aluminio (*Finn Chambers*) y cintas de papel (*Scanpor*). Se realizaron 2 periodos de prueba que fueron del mes de enero de 1985 a febrero de 1987 y del mes de marzo de 1987 a agosto de 1989, las formulaciones con alérgenos fueron retirados da las 48 horas. En el tercer período que fue del mes de septiembre de 1989 a diciembre de 1990, las formulaciones con alérgenos se retiraron a las de 24 horas. Luego de esto, se irradió un grupo de alérgenos con UVA, 8 J/cm^2 (primer y segundo período) y 10 J/cm^2 (tercer período). Luego, se cubrieron los 2 grupos de alérgenos con un material de color ámbar. Se evaluaron las reacciones en todos los sitios 48 horas después de la irradiación. Los resultaron demostraron que un total de 63 reacciones fueron positivas; 14 fueron de contacto simple, 41 de fotocontacto y 8 por contacto combinado. El proceso de anamnesis indicó que el 54% de 37 pacientes obtuvieron como diagnóstico dermatitis de contacto fotoalérgica.

En el estudio del 2014 de Haylett, et al. (40) en la prueba del fotoparche de los protectores solares se realizó en un estudio en el que participaron 157 niños (69 hombres, 88 mujeres). Las pruebas se realizaron entre el año 2000 al 2011 en un centro de investigación. Los protectores solares para niños se aplicaron en la zona de la espalda. Las reacciones se clasificaron luego del retiro de la muestra, a las 24 y 48 h luego de la exposición a los rayos UVA (5 J/cm2). De todos los niños expuestos, 10 (5 a 7 %) mostraron reacciones positivas de fotoparche a los filtros UV y protectores solares (4 a 5 % y 5 a 7 % respectivamente). La fotoalergia inducida por BP -3 se dio en un 33% de los niños con una reacción de 2+.

Un estudio realizado por DiNardo y Downs (49) en el 2017 por el Grupo de Dermatitis de Contacto de América del Norte donde se evaluó los ingredientes activos e inactivos en productos de protección solar que pueden causar dermatitis de contacto. Se realizaron entre el año 2001 al 2010, pruebas de parche estándar en 23 908 pacientes, de los cuales se pudieron identificar 219 (0,9 %) reacciones positivas. Los tres alérgenos más frecuentes en los protectores solares encontrados en este estudio fueron los siguientes: BP-3 (70,2 % para una concentración del 10 %, 64,4 % para una concentración del 3 %), DL-alfa-tocoferol (4,8 %) y mezcla de fragancias (4,0 %).

Según Johnson y Zhu (24), en un estudio con 3 400 pacientes con edades entre los 3 a 96 años con un posible diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto en el año 2020 fueron evaluados por 12 dermatólogos del Grupo de Dermatitis de Contacto de América del Norte con un grupo de 50 alérgenos. Los pacientes fueron evaluados del 1 de julio de 1996 al 30 de junio de 1998 con parches y cámaras Finn en cinta *Scanpor* por 48 h, luego se evaluaron a las 48 a 72 h y, nuevamente, entre 72 y 168 h después de la colocación inicial. El resultado positivo de la prueba del parche alérgico se interpretó generalmente como una reacción 1 +, 2 + o 3 + manifestada por pápulas eritematosas, vesículas o una reacción que se extiende con costra y ulceración. De los 3 400 pacientes con parches que contenían un 3 % de BP-3, el 0,5 % tuvo reacciones alérgicas (73,7 % de reacciones relevantes).

Un estudio humano con 32 pacientes voluntarias (hombres y posmenopáusicas mujeres) mencionado por Schneider y Lim (18) en el 2018, se examinó los efectos hormonales de la absorción de la BP-3. Los voluntarios se aplicaron 2 mg/cm^2 de protector solar con 10 % del ingrediente activo (BP-3) en diferentes zonas del cuerpo durante 4 días. Se encontraron que los niveles de la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante y permanecieron sin cambios; pero en los pacientes varones se encontró que tuvieron cambios mínimos.

II.3. **Glosario de términos** (48,50)

1. Melasma: tipo de hiperpigmentación común en personas de sexo femenino asociado con hormonas de estrógeno y progesterona.
2. Eritema: enrojecimiento de la piel relacionado con un exceso de riego sanguíneo.
3. Eccema: afección de la piel, donde se muestra irritada y enrojecida.
4. Irritación: proceso inflamatorio que implica enrojecimiento y comezón.
5. Fotoalergia: reacción del sistema inmune por hipersensibilización provocado por exposición a un fotosensibilizante y al mismo tiempo por radiación UV.
6. Genotóxico: agente con capacidad de dañar el material genético.
7. Carcinogenicidad: propiedad de un agente para provocar o inducir neoplasmas malignos.
8. Disruptor endocrino: agente con la capacidad de modificar o alterar el sistema hormonal.
9. Ensayo de Ames: test para evaluar el potencial mutagénico de compuestos químicos.
10. Fotoinducción: proceso de estimulación por medio de la luz.
11. Fotolábil: agente capaz de sufrir cambios debido a la susceptibilidad a la luz.
12. Fotoiniciador: agente con la propiedad de convertir energía luminosa en energía química.
13. Autacoides: llamados mediadores celulares presentes en diversos tejidos.
14. Fototóxico: agente que se convierte en compuesto tóxico al exponerse a la luz.
15. Fotosensibilidad: agente sensible a la luz ultravioleta (UV) y puede desencadenar reacciones del sistema inmunitario.
16. Fotoparche: técnica dermatológica para determinar reacciones fotoinducidas por contacto.

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1. **Hipótesis**

A mayor concentración de benzofenona-3 en protectores solares comerciales expedidos en Lima Metropolitana se produce el aumento del factor de protección solar y un mayor grado de irritabilidad dérmica en conejos albinos.

III.2. **Variables**

- Variable Independiente: Protectores solares expendidos en Lima Metropolitana
- Variable Dependiente: Concentración de benzofenona-3, factor de protección solar e irritabilidad dérmica de los protectores solares.

III.3. **Operacionalización de variables**

Variable	Tipo de variable	Dimensión	Indicador	Unidad	Método
Concentración de BP-3 en protectores solares	Cuantitativa	Concentración fuera de especificación	Valores normales	g/100g	HPLC
Valor del factor de protección solar	Cuantitativa	Concentración dentro de especificación	FPS	FPS	Espectrofotó-metro UV-visible
Irritabilidad dérmica	Cualitativa	Concentración dentro de especificación	Escala de irritación	Escala de irritación	OCDE-404

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. **Área de estudio**

Las pruebas del estudio se realizaron en el en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Marcos en el mes de febrero y en el Laboratorio del Centro de Control Analítico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Mayor de San Marcos en el Julio del año 2023.

IV.2. **Diseño de investigación**

- Experimental: diseño con prueba única y grupo de control; ya que se aplicaron los protectores solares y observaron los efectos haciendo uso del grupo control.
- No experimental: diseño descriptivo - correlacional cuando se determinó el factor de protección solar.

IV.3. **Población y muestra**

Se analizó 5 muestras de protectores solares que contienen benzofenona-3 de diferentes marcas expedidas en los principales medios de adquisición ventas por catálogo y farmacias en Lima Metropolitana teniendo como criterio el muestreo por conveniencia.

IV.4. **Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información**

IV.4.1. Determinación de la concentración de BP-3 (20)

La concentración de benzofenona-3 (oxibenzona) en protectores solares comerciales expedidos en Lima Metropolitana se determinó mediante Cromatografía líquida de alta eficacia, el cual se analizó en el Centro de Control Analítico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Condiciones analíticas:

- Columna: C18 (300 x 3,9 mm, 10 µm).
- Fase móvil A: en proporción de 80:20, metanol y ácido acético al 1 % respectivamente
- Fase móvil B: en proporción de 90:10, metanol y ácido acético al 1 % respectivamente
- Velocidad de flujo:
    - 1,0 mL /min : Fase móvil A
    - 1,5 mL /min : Fase móvil B
- Volumen de inyección: de 20 µl; la temperatura de 25°c.
- Tiempo de corrida: 13 minutos.
- Longitud de onda de detección: 290 nm.

IV.4.2. Determinación del factor de protección solar (FPS) (51)

Método *in vitro*

Constó de la medición de la transmisión de radiación UV a través del protector solar, el cual se cuantificó con un espectrómetro la metodología *in vitro* descrita por Mansur).

El protector solar se diluyó en etanol absoluto hasta una concentración de aproximadamente 0,2 mg/mL para ello se pesó 1 g de los protectores y se transfirieron a un matraz aforado de 100 mL, se agregó 50 mL de etanol, se agita por 5 min, luego se diluyó hasta llegar al volumen con etanol; se homogenizó y se filtró descartando los primeros 10 mL, del filtrado obtenido se transfirió 5mL a un matraz aforado de 50 mL y se diluyó hasta completar el volumen con etanol. Luego 5 mL de la última dilución se transfirió a un matraz aforado de 25 mL y se completó el volumen con etanol.

Las absorbancias de las soluciones se determinaron en el rango de 290 nm - 320 nm, con intervalos de 5 nm utilizando una cubeta de cuarzo de 1 cm. Las lecturas se realizaron 3 veces y los valores de FPS se calcularon con la siguiente ecuación (46):

$$FPS = FC\ x \sum_{290}^{320} [\mathrm{EE}\ (\lambda) \mathrm{x}\ \mathrm{I}\ (\lambda)\ \mathrm{x}\ \mathrm{A}\ (\lambda)$$

Donde:

FC= Factor de corrección = 10
EE (λ)= Efecto eritemogénico de la radiación a una longitud de onda λ
I (λ) = Intensidad de la radiación a una longitud de onda λ
Abs (λ)= Absorbancia de las muestras a una longitud de onda λ

La relación entre el EE(λ) y I(λ) de cada longitud de onda (EE(λ) x I(λ)) es una constante establecido por Sayre según la siguiente tabla:

Tabla 2. Función de producto normalizado utilizada en el cálculo de SPF*

Longitud de onda (λ nm)	EE x I
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839
320	0,0180

*Tomado de Malsawmtluangi (26)
EE: espectro de efecto eritematoso
I: espectro de intensidad solar

IV.4.3. Determinación de la irritabilidad dérmica en conejos albinos

Metodología 404-OCDE (53)

El método 404-OCDE brinda información sobre los posibles riesgos para la salud que se pueden ocasionar debido a la exposición a sustancias por aplicación dérmica.

1. Procedimiento de prueba de irritación dérmica

La sustancia de ensayo se aplicó en una sola dosis a la piel de un animal de experimentación, es decir conejos albinos; las áreas de la piel sin tratar del animal de ensayo sirven como control.

2. Acondicionamiento para la prueba en vivo

La elección de la especie de animal para realizar la prueba fue el conejo albino, animales de laboratorio adultos, sanos y jóvenes.

Cerca de las 24 h antes de realizar la prueba, la piel del conejo fue expuesta en la zona dorsal del tronco. Se tubo cuidado de no dañar la piel, y sólo los animales con piel intacta y sana se usaron, adicionalmente los conejos que tenían mechones densos de pelo no fueron utilizados para la prueba.

Los animales fueron alojados individualmente. La temperatura de la habitación de los animales experimentales fue de 20 °C (± 3 °C) para los conejos. La humedad relativa fue de al menos 30 % y como valor máximo del 70 %, pero durante la limpieza el valor era de 50 al 60 %. La iluminación fue natural, con luz de 12 h seguidas y luego con 12 h de oscuridad. Para la alimentación de los conejos albinos, la dieta fue con pellets de alimento balanceado y el suministro agua potable fue ilimitado.

3. Procedimiento

Las muestras de protectores solares se aplicaron a una pequeña área (6 cm^2) de la piel del conejo y se cubrió con un parche de gasa, que se fijó con una cinta no irritante. Los conejos no pudieron acceder al parche para la ingesta o inhalación del producto analizado. Al final del período de exposición (4 h), las muestras residuales del ensayo fueron eliminados, utilizando agua sin alterar la respuesta existente o la integridad de la epidermis. El volumen que se aplicó fue de 0,5 g de la muestra en el sitio de prueba.

4. Prueba inicial (en vivo irritación dérmica / prueba de corrosión con un animal)

Se aplicaron 3 parches de prueba de forma secuencial al animal. El primer parche se retiró después de 3 minutos de contacto con la piel del conejo. Al no observarse ninguna reacción dérmica grave, se aplicó un segundo parche, al tampoco evidenciar ninguna reacción dérmica grave, se retiró luego de 1 h. Las observaciones en esta fase indicaron que la exposición podía prolongarse hasta 4 h, se aplicó un tercer parche y luego se retiró a las 4 h, posteriormente se calificó la respuesta.

5. Prueba de confirmación (prueba de irritación dérmica en animales adicionales)

Al no observarse ningún efecto irritante en la prueba inicial, la reacción no irritante se confirmó usando 2 conejos albinos adicionales, cada uno con un parche, por un tiempo de exposición de 4 h.

El tiempo de observación fue suficiente para observar una reversibilidad de los posibles efectos evidenciados. Si el resultado de la prueba hubiera presentado signos de dolor o malestar graves en el animal, esta prueba de confirmación no se hubiera realizado. La determinación de la reversibilidad de los efectos que se pudieron observar en la prueba fue por medio de la observación de los animales hasta los 14 días después de la eliminación de manchas. En caso se hubiera visto un caso de irreversibilidad de los efectos antes de los 14 días, el experimento hubiera concluido.

6. Graduación de las reacciones dérmicas y observaciones clínicas

Los conejos albinos fueron examinados buscando algún signo de eritemas y/o edemas, y los resultados se anotaron a los 60 min, y tiempos de exposición, después del retirado del parche.

Las reacciones dérmicas se clasificaron y se registraron de acuerdo con los grados de la tabla 3 y 4. Los grados de reacciones de irritación dérmica fueron de acuerdo a la naturaleza y gravedad de las lesiones, y su presencia y/ ausencia de reversibilidad. Las puntuaciones individuales no indicaron una norma absoluta para las propiedades irritantes de las muestras analizadas. Si embargo, las puntuaciones individuales fueron contempladas como valores de referencia, ya que así podrán ser evaluadas en combinación con todas las demás observaciones del estudio. La reversibilidad de las lesiones dérmicas fue considerada en la evaluación de las respuestas irritantes; ya que las respuestas tales como alopecia en la zona delimitada, hiperqueratosis, hiperplasia, etc., hubieran persistido hasta los 14

días de observación, la sustancia de ensayo hubiera sigo considerada un irritante.

Tabla 3. Formación de edemas

REACCIONES DÉRMICAS	GRADO DE PUNTUACIÓN
Sin edema	0
Edema muy ligero edema (apenas perceptible)	1
Edema muy ligero (bordes de la zona bien definidos por la elevación definida)	2
Edema moderado (elevado aproximadamente 1mm)	3
Edema grave (enrojecimiento) o formación de escaras	4

*Grado de puntuación máximo posible:4

Tabla 4. Formación de eritemas y escaras

REACCIONES DÉRMICAS	GRADO DE PUNTUACIÓN
Sin eritema	0
Muy ligero eritema (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema moderado a severo	3
Eritema grave (enrojecimiento) o formación de escaras	4

*Grado de puntuación máximo posible:4

El examen histopatológico puede llevarse a cabo para aclarar las respuestas dudosas.

IV.5. Análisis estadístico

Tabla 5. Prueba de normalidad

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	N	Sig.
FPS	0,598	5	0,001
Concentración de BP-3	0,950	5	0,739

Se observó que las variables de FPS no siguen una distribución normal debido a que el valor de p-valor es < 0.05, por lo cual se empleó la prueba de Rho de Spearman (prueba no paramétrica) para determinar la correlación de variables.

Tabla 6. Prueba de correlación

			FPS	Concentración de BP-3
Rho de Spearman	FPS	Coeficiente de correlación	1,000	0,900*
		Sig. (bilateral)	.	0,037
		N	5	5
	Concentración de BP-3	Coeficiente de correlación	0,900*	1,000
		Sig. (bilateral)	0,037	.
		N	5	5

*: La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

Hipótesis:

- H_0 : las variables de FPS y concentración de BP-3 son independientes
- H_1 : las variables de FPS y concentración de BP-3 son dependientes

Rho de Spearman: se observó que el p-valor es 0,037 < 0,05 por lo cual se rechazó la H_0 y se aceptó la H_1 (hipótesis del estudio), por lo cual se puede concluir que existe una correlación entre las variables de FPS y concentraciones de BP-3, de igual forma presenta un coeficiente de correlación de 0.900 que, de acuerdo con el estudio de Montes Díaz, et al. (52), presenta una correlación positiva muy fuerte. El FPS depende de la concentración de BP-3 en un 90 % a un nivel de significancia de 95 % y en base a las muestras estudiadas.

Tabla 7. Grado de relación según coeficiente de correlación Rho de Spearman

RANGO	**RELACIÓN**
-0,91 a -1,00	Correlación negativa perfecta
-0,76 a -0,90	Correlación negativa muy fuerte
-0,51 a -0,75	Correlación negativa considerable
-0,11 a -0,50	Correlación negativa media
-0,01 a 0,10	Correlación negativa débil
0,00	No existe correlación
+0,01 a +0,10	Correlación positiva débil
+0,11 a +0,50	Correlación positiva media
+0,51 a +0,75	Correlación positiva considerable
+0,75 a +0,90	Correlación positiva muy fuerte
+0,91 a +1,00	Correlación negativa perfecta

*Tomado de Montes Díaz Andrea (52)

V. RESULTADOS

V.1. **Presentación y análisis de los resultados**

Tabla 8. Absorbancias de las muestras de protectores solares en función a la longitud de onda de 290 nm – 320 nm*

λ(nm)	Lectura	Absorbancias				
		MP 1	MP 2	MP 3	MP 4	MP 5
290	Lectura 1	1,8644	1,0548	0,9887	1,0559	0,9238
	Lectura 2	1,8731	1,0602	1,0328	1,0594	0,9291
	Lectura 3	1,8807	1,0672	1,0254	1,0613	1,0074
295	Lectura 1	1,9258	1,005	0,9288	1,0143	0,9055
	Lectura 2	1,9399	1,0093	0,9677	1,0193	0,9098
	Lectura 3	1,9328	1,0172	0,9478	1,0197	0,9886
300	Lectura 1	1,9318	0,9316	0,9288	0,9517	0,8712
	Lectura 2	1,9441	0,9353	0,9677	0,9544	0,8742
	Lectura 3	1,9347	0,9449	0,9478	0,9554	0,9494
305	Lectura 1	1,8928	0,8908	0,8948	0,9178	0,8503
	Lectura 2	1,9029	0,8956	0,9351	0,9199	0,8536
	Lectura 3	1,9014	0,9045	0,9174	0,9204	0,9285
310	Lectura 1	1,8978	0,8861	0,8904	0,9132	0,8432
	Lectura 2	1,9102	0,889	0,9286	0,9173	0,8478
	Lectura 3	1,9041	0,8994	0,9058	0,9175	0,9207
315	Lectura 1	1,7885	0,9041	0,9033	0,9257	0,8408
	Lectura 2	1,7941	0,9086	0,944	0,9288	0,845
	Lectura 3	1,8033	0,9163	0,9278	0,9296	0,9167
320	Lectura 1	1,5509	0,9331	0,9239	0,9451	0,8329
	Lectura 2	1,5555	0,9368	0,9639	0,9502	0,8355
	Lectura 3	1,5667	0,9444	0,9396	0,9506	0,9089

MP: muestra de protector solar

Tabla 9. Promedio de factor de protección solar y desviación estándar*

MUESTRAS	N	FPS	FPS (MEDIA)	Desviación estándar
MP 1	3	18,9268429	18,98738173	0,05580
		19,0367656		
		18,9985367		
MP 2	3	9,1549541	9,21247397	0,06762
		9,1954925		
		9,2869753		
MP 3	3	9,1487898	9,35384600	0,19989
		9,5481436		
		9,3646046		
MP 4	3	9,3797874	9,40214427	0,01961
		9,4102023		
		9,4164431		
MP 5	3	8,5965537	8,86977133	0,44215
		8,6328674		
		9,3798929		

*MP: muestra de protector solar

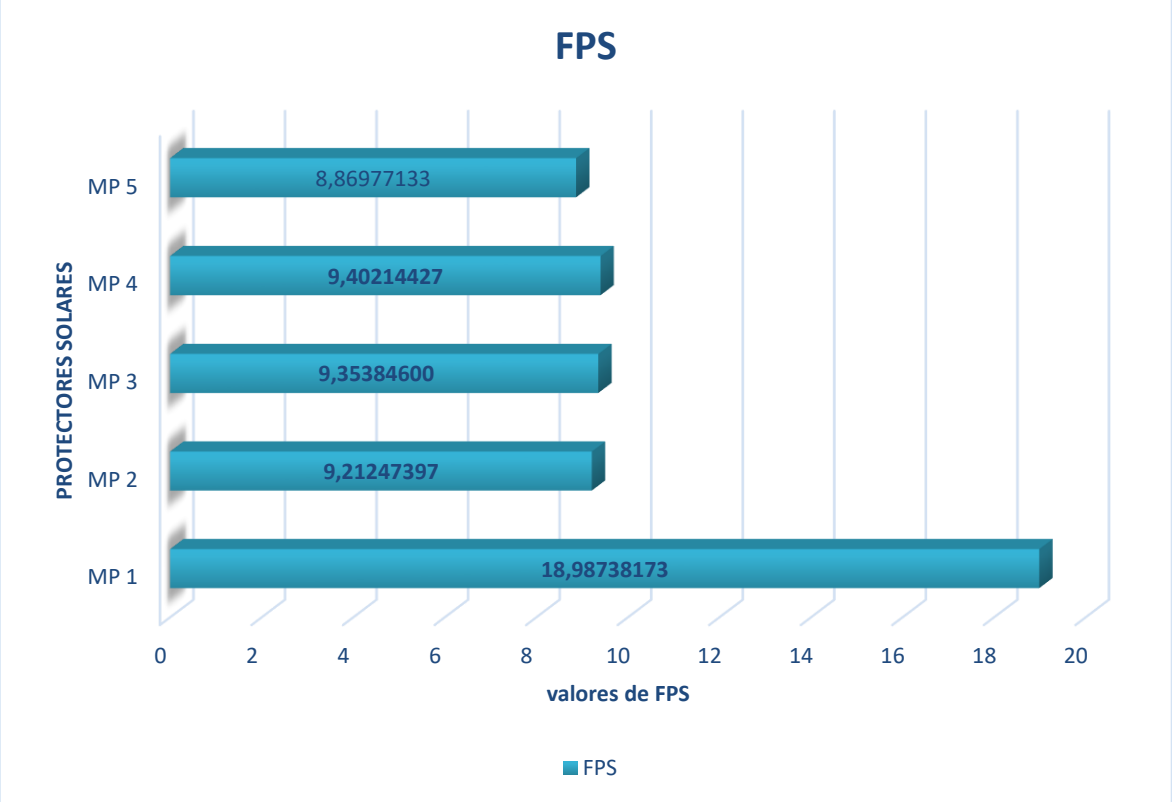


Figura 12. Valor de FPS de muestras de protectores solares

- La muestra de protector solar 1 obtuvo el mayor valor de FPS con 18,99 y con una desviación estándar de 0,06.
- La muestra de protector solar 5 obtuvo el menor valor de FPS con 8,87 y con una desviación estándar de 0,44.

Tabla 10. Promedio de concentración de BP-3 en muestras de protectores solares analizados*

MUESTRA	**N**	**Concentración (g/100 g)**	**Promedio (g/100 g)**	**Desviación estándar**
MP 1	3	4,689	4,69	0,00599
		4,701		
		4,695		
MP 2	3	3,934	3,93	0,00152
		3,931		
		3,933		
MP 3	3	4,419	4,42	0,00152
		4,418		
		4,416		
MP 4	3	4,078	4,08	0,00057
		4,077		
		4,078		
MP 5	3	3,774	3,78	0,00404
		3,774		
		3,781		

*MP: muestra de protector solar

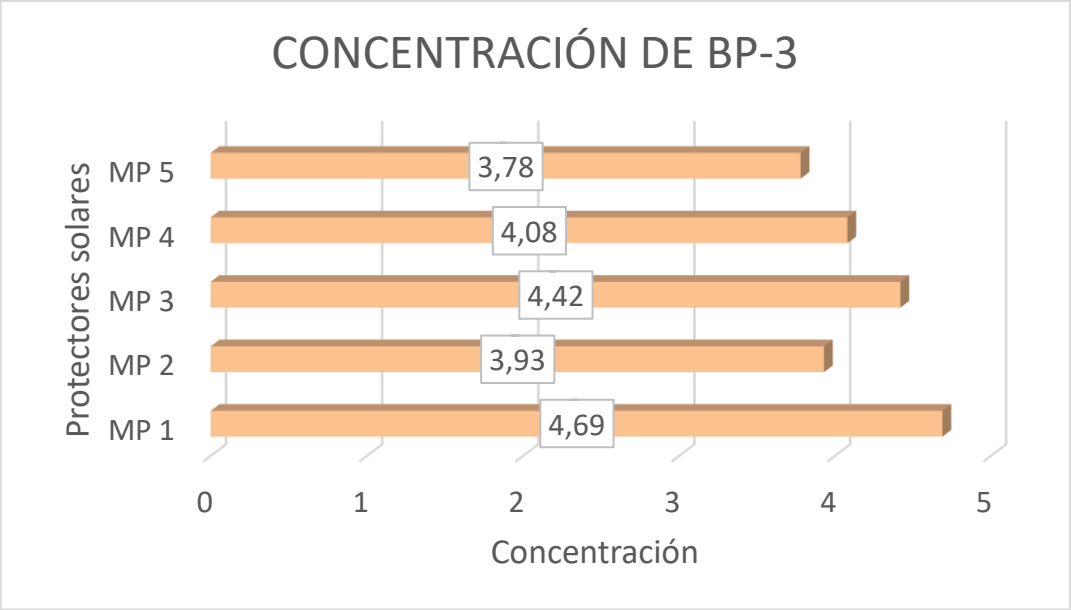


Figura 13. Concentración de BP-3 de muestras de protectores solares

- La muestra de protector solar 1 obtuvo la mayor concentración de BP-3 con 4,69 g/100 g y con una desviación estándar de 0,01.
- La muestra de protector solar 5 obtuvo la menor concentración de BP-3 con 3,78 g/100 g y con una desviación estándar de 0,004.

Tabla 11. Prueba inicial de irritabilidad dérmica en muestras de protectores solares desde los 3 min de observación*

REACCIÓN	MUESTRA	3 MIN	1 HORA	4 HORAS
ERITEMA	C -	0	0	0
	MP 1	0	0	0
	MP 2	0	0	0
	MP 3	0	0	0
	MP 4	0	0	0
	MP 5	0	0	0
EDEMA	C-	0	0	0
	MP 1	0	0	0
	MP 2	0	0	0
	MP 3	0	0	0
	MP 4	0	0	0
	MP 5	0	0	0

Grado de puntuación: no presenta (0), muy leve (1), leve (2), moderado (3) y severo (4).
*C -: protector solar sin BP-3 (control negativo)
*MP: muestra de protector solar

- Ninguno de los conejos albinos utilizados para esta prueba con los protectores solares evidenció ninguna reacción de eritema y/o edema en los intervalos de tiempo evaluados a excepción cuando se aplicó el control positivo.

Tabla 12. Prueba de confirmación de irritabilidad dérmica en muestras de protectores solares desde las 4 horas de observación*

REACCIÓN	MUESTRA	4 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS	7 DIAS	14 DIAS
ERITEMA	C -	0	0	0	0	0	0
	MP 1	0	0	0	0	0	0
	MP 2	0	0	0	0	0	0
	MP 3	0	0	0	0	0	0
	MP 4	0	0	0	0	0	0
	MP 5	0	0	0	0	0	0
EDEMA	C -	0	0	0	0	0	0
	MP 1	0	0	0	0	0	0
	MP 2	0	0	0	0	0	0
	MP 3	0	0	0	0	0	0
	MP 4	0	0	0	0	0	0
	MP 5	0	0	0	0	0	0

Grado de puntuación: no presenta (0), muy leve (1), leve (2), moderado (3) y severo (4).
C -: protector solar sin BP-3 (control negativo)
MP: muestra de protector solar

- Ninguno de los conejos albinos utilizados para esta prueba no evidenció alguna reacción de eritema y/o edema en los intervalos de tiempo evaluados

VI. DISCUSIÓN

Los protectores solares químicos absorben los rayos UV y los convierten en longitudes de onda inofensivos y de menor energía, estos protectores que contienen BP-3 y tiene el potencial de causar irritación o dermatitis de contacto, pero tienden a ser más atractivos desde el punto de vista cosmético. Se ha informado también que en otras formulaciones que contienen BP-3 causan irritación a la piel, dermatitis de contacto fotoalérgica y absorción sistémica (57,58).

Las benzofenonas son compuestos orgánicos que se utilizan en una gran variedad de productos de cuidado personal por su capacidad para absorber las longitudes de onda UVB provenientes del sol. El BP-3 es la benzofenona más utilizada como filtro químico que puede absorber la radiación UVB y en menor cantidad de radiación UVA. La radiación UV-B puede causar enrojecimiento y/o eritemas, pueden originar el proceso del bronceado (67,68,79). Los filtros químicos, entre ellos la BP-3 están formados por moléculas orgánicas con grupos cromóforos (69), de estructura conjugada capaces de absorber las radiaciones solares UV, alterando su estructura molecular impidiendo la transmisión de estos hacia los tejidos celulares, es decir absorben la energía y luego retorna como radiación térmica que es inocua para la piel (62,79).

En el 2019, la FDA público un informe indicando que la BP-3 pueden absorberse sistémicamente. Estudios sugirieron un posible vínculo entre la benzofenona y la infertilidad masculina, así como la relación de la BP-3 con una menor edad gestacional durante el embarazo. Si bien es cierto, los ingredientes de los protectores solares como la BP-3, sirven para proteger la piel al absorber la radiación, las personas que se aplican estos productos pueden desarrollar sensibilización a ellos o quizás a los ingredientes inactivos presentes en los protectores solares, como son los antioxidantes, emulsionantes, conservantes o fragancias. Estudios recientes han

demostrado que personas con fotodermatosis también pueden desarrollar una sensibilización o irritación a los ingredientes activos que están en los protectores solares, como la BP-3 (57,58).

La susceptibilidad individual también podría ser importante. Algunos compuestos que se usan por aplicación directa a la piel pueden actuar con la luz UV para causar dermatitis de fotocontacto, dentro de estos compuestos están las fragancias y compuestos de protección solar como PABA y BP-3, que pueden generar reacciones fotosensibles (59).

Según Pawar et al. (57) se encontró una ligera irritación para lociones comercializadas que contenían BP-3 en ensayos con ratas por un tiempo de exposición de 72 h y en otro estudio con 18 conejos machos New Zelanda (3 grupos de 6 conejos) que contienen una formulación con BP-3 entre el 0,6 y 0,9 % con la metodología de OECD 404, no se evidenció eritema y/o edema (20) como fue en el caso de este estudio que no se evidenció en ningún animal de experimentación evidencia de eritemas o edemas a pesar que existe informes y estudios que indican que la BP-3 puede causar irritación, dermatitis o sensibilización. Esto se puede deber a que en ningún protector solar analizado en este estudio se determinó una concentración mayor al 6 % que indica el FDA como concentración máxima de este compuesto, adicionalmente la exposición a los rayos del sol es un factor importante, ya que existe evidencia que la BP-3 junto con los rayos ultravioleta pueden generar fotodermatitis.

Según los informes y estudios revisados en el presente estudio se evidencia que la BP-3 puede generar sensibilización por contacto, algunos estudios han informado sobre la incidencia de estas afecciones en circunstancias específicas. Se han encontrado muchos estudios donde evidencian casos de dermatitis alérgica por fotocontacto y dermatitis de contacto relacionadas a la BP-3, pero estos estudios son limitados para predecir la incidencia de alergias en la población. Muchos de los estudios publicados que evidencian casos de irritación o sensibilización asociados con la BP-3 se realizaron en

personas que ya tenían afecciones cutáneas preexistentes. Estas afecciones incluyen, entre otras, dermatitis de contacto, fotodermatitis, fotosensibilidad, etc. (57,83).

Los conejos son usados ampliamente para las pruebas de irritación dérmica, debido a sus ventajas como la facilidad de experimentación y a los bajos costes de las pruebas, pero a pesar de la aceptación de este ensayo comúnmente usado, la correlación entre la irritación del animal y el humano ha sido cuestionada ya que se han visto casos en los que sustancias químicas se han clasificado erróneamente utilizando los datos obtenidos en ensayos con conejos *in vivo*, esto debido a la diferencia de la piel humana y la piel del conejo que esta ligeramente conectada al tejido conectivo subcutáneo, lo que puede explicar por qué los conejos exhiben respuestas más sensibles a los irritantes de la piel que los humanos, lo que a menudo resulta en una sobreestimación del potencial irritante dérmico de una sustancia química. Este caso de la susceptibilidad de la piel de los conejos se observó en nuestro estudio, ya que al poner la crema depiladora de uso comercial para piel sensible en algunos conejos se generó un enrojecimiento de la piel pudiendo general un falso positivo en el ensayo (54,55).

Según Rooney et al. (56) se comparó el rendimiento de los NAM (metodologías de nuevos enfoques) para determinar la irritación de la piel con la prueba *in vivo* en conejos, la evidencia encontrada sugirió que desde hace mucho tiempo la prueba en conejos no es solo variable entre los laboratorios que realizan esta prueba, sino que le rango de respuestas entre los conejos también puede variar significativamente. Esta variabilidad puede ser en parte intrínseca a la respuesta del animal como se observa en otros criterios de valoración de toxicidad relacionados como la de irritabilidad ocular.

En otros estudios con animales de experimentación como ratas albinas Wistar y conejos albinos New Zelanda con la metodología OCDE – 404 no se evidenció ninguna reacción dérmica ni aparición de eritemas o edemas.

Estos estudios concuerdan con nuestros resultados en la determinación de irritabilidad dérmica asociado a la presencia de BP-3 en protectores solares ya que no se evidenció ninguna reacción dérmica. Pero en otro estudio con cobayos albinos Hartley se realizaron exposiciones con concentraciones de 0,1 % y 0,3 % de BP-3 seguido de irradiación con rayos UVA originando aparición de eritemas 1+, esto podría indicar que una variable importante para la aparición de edemas y eritemas en este tipo de estudios con BP-3 es la exposición a la radiación UV (42,43).

Las pruebas para medir el valor de FPS son diversos como por ejemplo el método *in vivo*, en donde se determina el FPS mediante las zonas protegidas y no protegidas de sujetos que están expuestos a una luz solar artificial a diferentes intervalos de tiempo. El FPS se define como la MED que es la dosis de radiación UVB que produce un enrojecimiento en la piel protegida entre la MED de la piel no protegida que es un método estándar, sin embargo, este método tiene algunas fallas, ya que algunos informes han demostrado que no es confiable determinar el FPS con un solo ensayo como por ejemplo en un ensayo donde se evaluó el FPS de 70 protectores solares, se determinó discrepancias entre el valor de FPS calculado y el declarado en el envase del producto, sobre todo con los protectores solares que tenían mayor FPS (59,60).

En otro estudio de 20 voluntarios sanos en el Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con un rango etario de 20 a 33 años; de los cuales se indicaron que 13 de los 20 voluntarios fueron de piel blanca y 7 de piel morena clara; se utilizó un instrumento equipado con lampara de arco de Xenón de 150 watts de intensidad como fuente de radiación solar ultravioleta artificial y se analizaron 12 protectores solares. El valor de FPS promedio de los protectores solares determinados estuvieron en un rango de 26 % a 78 % del valor indicado en el rotulado del envase. Esto podría deberse a las características biología de los sujetos estudiados en la evaluación, como también a las características fisicoquímicas del protector solar, el tipo de piel al que se aplique el producto, y también podría deberse al estado

atmosférico y geográfico. Adicionalmente, es complicado determinar el instante exacto en el que se puede producir un eritema en la piel, ya que se desarrolla de forma gradual. Un método alternativo es la determinación del FPS *in vitro*, que a diferencia del método *in vivo* se puede controlar mejor las condiciones de medición y de no exponer áreas de la piel al sol (63,65).

Según Ramírez et al. (62) se determinó la relación de los valores de FPS declarado en las etiquetas de muestras de protectores solares y los determinados por medio del método de Mansur. Este estudio determinó que el método *in vitro* utilizado suele infravalorar el valor FPS. También, se determinó una mayor relación entre el FPS determinado por del método *in vitro* y el indicado en el etiquetado con valores de FPS menor a 30. Estos resultados posibilitan determinar que el método de Mansur calcula de manera mejor los productos con FPS menor a 30; en cambio los productos con FPS mayor, la estimación por este método puede ser diferente del valor real de FPS.

Según otro estudio de Castanedo y Torres (63) se determinó el valor de FPS de 34 protectores solares por un método *in vitro*, donde miden la transmitancia y la absorbancia de la radiación UV por medio de espectroscopia de transmisión difusa. Se usaron placas de sílice esmerilado que estaban recubiertas con las muestras de protectores solares; las cuales fueron expuestas a radiación solar artificial similar a 2 h de radiación solar. Más de ¾ partes de los protectores solares evidenciaron en sus etiquetas un valor de FPS mayor a 50. No obstante, se encontró que el valor de FPS *in vitro* fue inferior al que tenían establecido, especialmente en aquellos con valores de FPS más altos y según Gutiérrez Mesías, et. al. (61) se demostró que los denominados método Mansur y la ecuación de Mansur no deben usarse para analizar protectores solares con FPS superiores a 15.

Con todos estos estudios se evidenció que tanto los métodos *in vivo* como los métodos *in vitro* para determinar el valor de FPS son limitados, sobre todo si el protector solar tiene valores de FPS mayores a 15, ya que en los

protectores solares analizados en su etiquetado figuraba valores mayores o igual a 50 FPS, pero en ninguna muestra se observó una semejanza del FPS determinado al mencionado en la etiqueta como es el caso de nuestro estudio, ya que no se encontró ninguna concordancia de los valores de FPS declarados y los determinados, con esto se evidencia las limitación de los métodos para corroborar si un producto declarada un FPS correcto hacia el público.

Según el reglamento técnico MERCOSUR sobre protectores solares en cosméticos mencionan el FPS y cómo debe ir en el rotulado, las leyendas que deben incluir en los productos y las metodologías para obtener el valor de FPS según las normas COLIPA y FDA. Estas características se observan en los protectores solares expedidos en el país, pero según la Decisión 833 – Código de identificación de la notificación sanitaria obligatoria de productos cosméticos que asigna el código de identificación de notificación sanitaria obligatoria no mencionan una normativa específica para el etiquetado de los protectores solares; por lo cual se determina que no hay un control al valor de FPS que pueden colocar en las etiquetas de los protectores solares en el país y una correcta información brindada a los clientes ya que, se sabe que un FPS con valor de 100 puede hacer pensar al público usuario que puede brindar una protección a la piel que duplica a un FPS con valor de 50, pero verdaderamente sólo lo supera como máximo en un 3 %; ya que, un bloqueador de FPS 15 absorbe el 93 % de radiación, mientras que otro de FPS 30 absorbe un 97 %; generalmente los FPS mayores de 50 absorben alrededor de un 98 % de radiación (64,65).

El FPS es la medida de la protección que hacen algunos productos como los protectores solares bloqueando la radiación solar que puede afectar la piel, especialmente la radiación UVB y en menor cantidad la radiación UVA. Asimismo, el FPS nos expresa la cantidad de veces que un fotoprotector incrementa la capacidad de protección de la piel frente a un eritema antes de sufrir quemadura en la piel, lo cual indica que permite obtener referencias acerca de la protección frente a la radiación UVB. Un aumento de la

protección es lineal con respecto a un proceso de quemadura solar, esto quiere decir que un protector solar de FPS 30 protege el doble que una de FPS 15. Pero en el caso de la eficacia de absorción de radiación UVB no es lineal respecto al FPS. También la eficacia protectora del valor de FPS de un protector solar aplicado a la piel depende de la cantidad aplicada en la piel por unidad de superficie de la uniformidad de aplicación (65,66,69,71).

Con todo lo anteriormente mencionado se puede concluir que el valor de FPS con la concentración de BP-3 en protectores solares tienen una correlación, ya que la BP-3 es un tipo de filtro químico que absorbe radiaciones UV y en el caso del FPS mide la protección que algunos productos brindan, sobre todo con radiaciones UVB. Esto se evidencia en el estudio realizado ya que se ve una correlación positiva entre los protectores solares que contienen BP-3 y el valor de FPS.

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1/SCFCI-2012 “Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial”. En el apéndice A de “Protectores Solares” establece métodos de prueba para poder determinar el Factor de Protección Solar de manera *in vitro*, el mismo que se utilizó en el presente trabajo de investigación (Método *in vitro* propuesto por Mansur). La clasificación de productos que circulan en México según lo que debe indicar en la etiqueta es de cuatro tipos de grupos los cuales son los siguientes: Protección Baja (6 a 10), Protección Media (15 a 25), Protección Alta (30 a 50) y Protección Muy Alta (mayores a 50) y el Factor mínimo de protección UVA recomendado es del Factor de protección solar que se indica en la etiqueta con una longitud mínima de 370 nm (72).
Los resultados del estudio demuestran que la muestra de protector solar 1 es la que presenta en promedio un FPS de 19 teniendo esta muestra, el mayor número de protección del total de muestras estudiadas, esta muestra en su etiquetado presenta un FPS de 50 lo cual indicaría que se encuentra en el grupo de Protección Muy Alta según la normativa mexicana. Por otro lado, la muestra de protector solar 5 presento como resultado un FPS de 9, presentando en su etiquetado un FPS de 50, lo cual no guardaría relación

ya que según la normativa mexicana pertenecería al grupo de Protección baja, concluyendo que no guarda relación el etiquetado con el verdadero valor de protección que esta declara en este estudio.

Según el COLIPA (europeo) considera como estándares de FPS a tres grupos dividiéndolos en: Estándar bajo (4,0 - 4,4), Estándar medio (11,5 - 13,9) y Estándar Alto (14,0 - 17,0) y según el etiquetado del producto en cinco grupos: 2, 4, 6 bajo; 8, 10 ,12 medio; 15, 20, 25 alto; 30, 40, 50 muy alto y superior a 50 ultra (73). Considerando nuestras muestras estudiadas la muestra de protector solar 1 con FPS 19 de promedio estaría en el grupo de Estándar Alto y según el etiquetado pertenece al grupo superior a 50 ultra, teniendo este relación con el producto que se expende en Perú a diferencia de la muestra de protector solar 5 que no tiene relación en los grupos de estándares con el etiquetado del producto presentando un FPS de 9 perteneciendo al grupo de Estándar Bajo y según el etiquetado pertenece al grupo alto, pero en Perú presenta un etiquetado de FPS 50 con lo que debería de pertenecer a Protección Muy Alta, lo cual no se cumple.

En el marco de la legislación europea (*Commission Regulation,* 2017/238) el uso de BP-3 en productos cosméticos preparados para su uso externo se aprueba a concentraciones máximas del 6 % del total de ingredientes en su formulación, además, debe incluirse en la etiqueta como se indica en el Anexo VI de la Regulación (EC) No 1223/2009: *Contains Benzophenone-3.* En los resultados obtenidos del estudio encontramos que la muestra de protector solar 1 presenta una concentración de BP-3 de 4,69 % en su formulación, siendo el máximo valor encontrado en las muestras analizadas, por lo tanto, el resultado estaría dentro de la normativa europea permitida. En el marco de la legislación brasileña la concentración máxima permitida es del 10 % del total de ingredientes en su formulación, por lo tanto, el resultado máximo obtenido en los análisis de concentración de BP-3 de la muestra de protector solar 1 se encuentra dentro de los valores máximos permitidos en la legislación brasileña (74,75,89).

Las reacciones alérgicas o fotoalérgicas a las BP-3 eran poco frecuentes hace años atrás, pero en estos últimos años se ha visto un incremento de la frecuencia de las reacciones frente a la BP-3 hasta ser el principal alérgeno o fotoalérgeno en los protectores solares. El Grupo Norteamericano de dermatitis de contacto nombró a la BP-3 como alérgeno del año 2014. También son motivo de preocupación las habituales reacciones de las benzofenonas y algunos fotoalérgenos. (4,9,88).

Además de los efectos adversos cutáneos de la BP-3, la existencia de esta benzofenona en muestras de orina, leche materna y reservas de agua dulce como también la transformación de la BP-3 en otros productos aún más tóxicos en agua clorada y la posible alteración hormonal; todo esto hace que el uso de la BP-3 sea de una gran preocupación toxicológica, ya que la BP-3 puede provocar blanqueamiento de colares y mortalidad de corales y peces, también ha sido considerada como una amenaza para los arrecifes. Estudios indicaron que en algunas especies de peces como la trucha arco iris y el pez Medaka, que la exposición a altas concentraciones de BP-3 produjeron una disminución de la producción de huevos, lo que conllevó a una disminución significativa de eclosiones. Existe evidencia que la BP-3 puede bioacumularse y biomagnificarse (4,9,18).

Por el alto uso de BP-3 en diferentes productos como vidrio, plásticos, perfumes, protectores solares, tintes industriales y otros productos de cuidado personal se ha visto su presencia en aguas superficiales, residuales y potables (22). Actualmente no se ha visto un gran impacto negativo a nivel ambiental ni se ha reportado efectos tóxicos identificables por la BP-3 pero al pasar más los años se irán incrementando efectos adversos en todos los niveles, por ello es importante los estudios de este compuesto de uso tan común en muchas industrias para determinar qué tan nocivo puede ser la BP-3 para el medio ambiente como para la salud de humanos y animales (82,91).

VII. CONCLUSIONES

1. La muestra de protector solar 5 presentó una menor concentración de BP-3 con un 3,78 g/100 g y la muestra de protector solar 1 presentó una mayor concentración de BP-3 con 4,69 g/100 g.

2. El Factor de Protección Solar en 3 muestras de protectores solares mediante el método de Mansur tuvieron un valor de 9 en promedio, y en la muestra de protector solar 1 y 5 se determinaron valores de 18.9 y 8.8 respectivamente.

3. No se evidenció mediante el método de la OECD-404 ninguna reacción de irritabilidad dérmica o formación de eritemas y/o edemas con las muestras de protectores solares comerciales analizados en la prueba de irritabilidad dérmica en conejos albinos.

4. Se determinó una relación directa entre la concentración de BP-3 y los valores de FPS en los protectores solares analizados.

5. No se determinó una relación entre la concentración de BP-3 de los protectores solares analizados y la irritabilidad dérmica en conejos albinos.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Una normativa que pueda fiscalizar la correcta declaración del valor de FPS, así como otro tipo de información que se pueden indicar en los productos de protectores solares en nuestro país y pueda facilitar su uso y aplicación a los consumidores.

2. Realizar estudios de los efectos nocivos de la BP-3 que puede generar a nivel clínico en personas que usen productos que contengan BP-3 en su formulación, debido a que se ha visto evidencias que es capaz de penetrar la barrera cutánea, causando efectos nocivos para la salud y efectos negativos en el ambiente, ya que pueden alterar el sistema endocrino de algunos peces y producir blanqueamiento de los corales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sempértegui Ruiz SR, Nuñez Campos CJ, Bustios Ahumada MA, Arenas Piscoya AE, Estela Moreto CL, Maldonado Gómez W, et al. Conocimientos y hábitos de exposición solar en comerciantes ambulantes de un mercado de Chiclayo, Perú. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2020, Abril [citado 20 de marzo del 2020]; 20 (2): 261-267. Disponible de: https://doi.org/10.25176/RFMH.v20i2.2899

2. López Aldana OF. Método espectrofotométrico para el estudio del factor de protección solar (SPF) con el uso de arduino leonardo y software libre. [Tesis para obtener el título de optar al título de Tecnólogo en Química Industrial]. Bogotá, Colombia. Corporación Tecnológica de Bogotá, 2018 [citado 20 de marzo del 2020]. 73 p. Disponible de: https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/2380/TESIS%20FINALIZADA%20CTB.pdf?sequence=1&isAllowed=y

3. Bernstein EF, Sarkas HW, Boland P, Bouche D. Beyond sun protection factor: an approach to environmental protection with novel mineral coatings in a vehicle containing a blend of skincare ingredients. J Cosmet Dermatol. [Internet]. 2020 [citado 21 de marzo del 2020]; 19 (2):407-415. Disponible de: doi: 10.1111/jocd.13007

4. Fitt WK, Hofmann DK. The Effects of the UV-Blocker Oxybenzone (Benzophenone-3) on Planulae Swimming and metamorphosis of the Scyphozoans Cassiopea xamachana and Cassiopea frondose. Oceans [Internet]. 2020 [citado 15 de agosto del 2021]; 1 (4):174-180. Disponible de: https://doi.org/10.3390/oceans1040013

5. Manríquez Robles A, Andrade Morales LE, Toussaint Caire S, Vega Memije ME, Aguilar Donis A, Lacy Niebla RM. Reacción de fotosensibilidad por benzofenona-3. Dermatol Rev Mex. [Internet]. 2020 [citado 29 de setiembre del 2021]; 64 (4): 405-410. Disponible de:

https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/reaccion-de-fotosensibilidad-por-benzofenona-3/.

6. Djalil AD, Ambarwati T, Genatrika E. Characterization of sunscreen cream containing benzophenone-3,3',4,4'-tetracarboxylate dianhydride. 3rd Annual Applied Science and Engineering Conference [Internet]. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering; 2018 [citado 17 de setiembre del 2021]. Disponible de: https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/434/1/012090/pdf

7. Lozzi F, Raimondo CR, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. Pharmaceutics [Internet]. 2020 [citado 24 de agosto del 2021]; 12(11): 1-17. Disponible de: doi: 10.3390/pharmaceutics12111104

8. Seidel F. Reproductive toxicity of benzophenone-3. Arch Toxicol. [Internet]. 2020 [citado 25 de setiembre del 2021]; 94 (10):3593-3594. Disponible de: DOI: 10.1007/s00204-020-02865-5.

9. Ortiz de Frutos FJ. Luces y sombras de los filtros solares, específicamente de la oxibenzona. Actas Dermosifiliográficas [Internet]. 2018 [citado 24 de setiembre del 2021];109 (6): 468-470. Disponible de: DOI: 10.1016/j.ad.2018.03.014

10. Downs C, et al. Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. Chemical Research Toxicology [Internet]. 2021 [citado 05 de octubre del 2021]; 34(4):1046-1054. Disponible de: DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00461.

11. Downs CA, Kramarsky-Winter E, Segal R, Fauth J, Knutson S, Bronstein O, et al. Toxicopathological Effects of the Sunscreen UV Filter, Oxybenzone (Benzophenone-3), on Coral Planulae and Cultured Primary Cells and Its Environmental Contamination in Hawaii and the U.S. Virgin Islands. Arch

Environ Contam Toxicol. [Internet]. 2016 [citado 05 de setiembre del 2021]; 70(2):265-288. Disponible de: DOI: 10.1007/s00244-015-0227-7

12. Tampucci S, Burgalassi S, Chetoni P, Monti D. Cutaneous Permeation and Penetration of Sunscreens: Formulation Strategies and In Vitro Methods. Cosmetics [Internet]. 2018 [citado 21 de setiembre del 2021]; 5 (1):1-17. Disponible de: https://doi.org/10.3390/cosmetics5010001

13. Jacobo Sanchez A. Comparación de protectores solares recomendables para la ciudad de México. [Tesis para obtener el título de ingeniero químico industrial]. México: Instituto Politécnico Nacional, Escuela superior de ingeniería química e industrias extractivas; 2016. [citado 10 de febrero del 2020]. 110 p. Disponible de: https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/18166/25-1-16857.pdf?sequence=1&isAllowed=y

14. Carvalhais A, Pereira B, Sabato M, Seixas R, Dolbeth M, Marques A, et al. Mild Effects of Sunscreen Agents on a Marine Flatfish: Oxidative Stress, Energetic Profiles, Neurotoxicity and Behaviour in Response to Titanium Dioxide Nanoparticles and Oxybenzone. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 [citado 12 de octubre del 2021]; 22 (4):1-25. Disponible de: https://doi.org/10.3390/ijms22041567

15. Wijgerde T, Van Ballegooijen M, Nijland R, Van der Loos L, Kwadijk C, Osinga R, et al. Adding insult to injury: Effects of chronic oxybenzone exposure and elevated temperature on two reef-building corals. Science of the Total Environment [Internet]. 2020 [citado 18 de setiembre del 2021]; 733(1): 1-11. Disponible de: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139030

16. Bordalo D, Leite C, Almeida Â, Soares AMVM, Pretti C, Freitas R. Impacts of UV Filters in *Mytilus galloprovincialis*: Preliminary Data on the Acute Effects Induced by Environmentally Relevant Concentrations. Sustainability [Internet]. 2020 [citado 13 de agosto del 2021]; 12 (17):1-13. Disponible de: https://doi.org/10.3390/su12176852

17. International Agency for Research on Cancer. Solar and ultraviolet radiation. [Internet]. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC); 1992. [citado 15 de agosto del 2021]. IARC Monographs – 100 D. Disponible de: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100D-6.pdf

18. Schneider SL, Lim HW. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. American Academy of Dermatolog. [Internet]. 2018 [citado 11 de setiembre del 2021]; 80 (1):266-271. Disponible de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981751/

19. Mirsky RS, Prado G, Svoboda RM, Rigel DS. Oxybenzone and Sunscreens: A Critical Review of the Evidence and a Plan for Discussion with Patients. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine [Internet]. 2018 [citado 12 de octubre del 2021]; 2 (5): 264-268. Disponible de: https://jofskin.org/index.php/skin/article/view/385/pdf

20. Jiménez R, Baffi P, Regnault M. Determinación de filtros solares químicos en productos cosméticos por HPLC con detección de diodos. Revista Facultad de Farmacia [Internet]. 2015 [citado 06 de octubre del 2021]; 78 (1-2):14-28. Disponible de: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/article/view/9638

21. Kariagina A, Morozova E, Hoshyar R, Aupperlee MD, Borin MA, Haslam SZ, et al. Benzophenone-3 promotion of mammary tumorigenesis is diet-dependent. Oncotarget [Internet]. 2020 [citado 19 de setiembre del 2021]; 11(48): 4465–4478. Disponible de: https://doi.org/10.18632/oncotarget.27831

22. Matouskova K, Jerry DJ, Vandenberga LN. Exposure to low doses of oxybenzone during perinatal development alters mammary gland

morphology in male and female mice. Reproductive Toxicology [Internet]. 2019 [citado 23 de setiembre del 2021]; 92(4): 66-77. Disponible de: https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.08.002

23. Ghazipuraa M, McGowan R, Arslan A, Hossain T. Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. Reproductive Toxicology [Internet]. 2017 [citado 01 de octubre del 2021]; 73:175–183. Disponible de: DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.08.015

24. Johnson W, Zhu J. Amended Safety Assessment of Benzophenones as Used in Cosmetics [Internet]. Cosmetic Ingredient Review; 2020 [citado 08 de agosto del 2021]. Disponible de: https://www.cir-safety.org/sites/default/files/Benzophenones.pdf

25. Eftekhari A, Hill JT, Morrison GC. Transdermal uptake of benzophenone-3 from clothing: comparison of human participant results to model predictions. J Expo Sci Environ Epidemiol [Internet]. 2021 [citado 14 de agosto del 2021]; 31 (1):149-157. Disponible de: DOI: 10.1038/s41370-020-00280-7

26. The adverse outcome pathway for skin sensitization initiated by covalent binding to proteins". Part 1: Scientific evidence. [Internet]. OECD Series on testing and assessment Nº 168. Paris, 2012 [citado 08 de agosto del 2021]. Disponible de: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264221444-en.pdf?expires=1703860914&id=id&accname=guest&checksum=AFD161FE3DD5C0A87D5A8DBF57FD474D

27. Jeffers E, Attorney S. Before the food and drug administration. Petition to ban the active ingredients oxybenzone and octinoxate in sunscreens and other personal care products [Internet]. Center for Biological Diversity, EE. UU., 2018. [citado 25 de agosto del 2021]. Disponible de: https://www.biologicaldiversity.org/campaigns/coral_conservation/pdfs/Sunscreen-petition-5-24-18.pdf

28. Rietz Liljedahl E, Johanson G, Korres de Paula H, Faniband M, Assarsson E, Littorin M, et al. Filaggrin Polymorphisms and the Uptake of Chemicals through the Skin—A Human Experimental Study. Environmental Health Perspectives [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto del 2021]; 129(1):1-10. Disponible de: DOI: 10.1289/EHP7310

29. Cazorla M. “Actividad fotoprotectora de la maracuyá (Passiflora edulis), ishpingo (ocotea quixos) en fototipos III (Homo sapiens) para elaboración de un protector solar”. [Tesis para obtener el título de bioquímico farmacéutico]. Ecuador: Escuela superior politécnica de Chimborazo, Facultad de ciencias escuela de Bioquímica y farmacia. Riobamba; 2013 [citado 13 de agosto del 2021].140 p. Disponible de: http://docplayer.es/11443151-Bioquimico-farmaceutico.html

30. Aranda Castro PE. Análisis regulatorio del etiquetado de protectores solares comercializados en Perú y propuesta de un reglamento técnico. [Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú. Universidad peruana Cayetano Heredia, Facultad de Ciencias y Filosofía; 2021 [citado 21 de agosto del 2021]. 35 p. Disponible de: https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/9000

31. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, et al. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. Journal of Epidemiology [Internet]. 2018 [citado 30 de agosto del 2021]; 28 (1):27-33. Disponible de: DOI: 10.2188/jea.JE20160166

32. Zamora Rodríguez Z, Gutiérrez Martínez A, Ocaña Nápoles L, Urquiaga Rizo D, González Canavacciolo V, Rodríguez Leyes E. Evaluación de la irritabilidad dérmica y oftálmica de las cremas cosméticas d-009a y d-009b en conejos. Revista CENIC. Ciencias Biológicas [Internet]. 2019 [citado 26 de setiembre del 2021]; 50(2):173-186. Disponible de: https://www.redalyc.org/jatsRepo/1812/181263501004/index.html

33. Awasthi DK, Awasthi G. Autocoids: a brief review. World journal of pharmaceutical and medical research [Internet]. 2020 [citado 30 de setiembre del 2021]; 6 (12):369-377. Disponible de: https://www.wjpmr.com/download/article/75112020/1609836991.pdf

34. Kang LJ, Oh E, Cho C, Kwon H, Lee CG, Jeon J, et al. 3′-Sialyllactose prebiotics prevents skin inflammation via regulatory T cell differentiation in atopic dermatitis mouse models. Scientific Reports [Internet]. 2020 [citado 05 de octubre del 2021]; 10 (5603):1-13. Disponible de: https://doi.org/10.1038/s41598-020-62527-5

35. Conti P, Pregliasco FE, Bellomo RG, Gallenga CE, Caraffa A, Kritas SK, et al. Mast cell cytokines IL-1, IL-33, and IL-36 mediate skin inflammation in psoriasis: A novel therapeutic approach with the anti-inflammatory cytokines IL-37, IL-38, and IL-1Ra. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 [citado 14 de octubre del 2021]; 22(15): 1-12. Disponible de: DOI: 10.3390/ijms22158076

36. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J. Interleukin-31: The “itchy” cytokine in inflammation and therapy. Allergy [Internet]. 2021 [citado 06 de octubre del 2021]; 76-(10): 2982-2997. Disponible de: https://doi.org/10.1111/all.14791

37. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin’s Immune System. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2019 [citado 10 de octubre del 2021]; 20 (8):1-53. Disponible en: DOI:10.3390/ijms20081811

38. Lim HW, Arellano-Mendoza MI, Stengel F. Current challenges in photoprotection. Journal American Academy of Dermatology [Internet]. 2017 [citado 14 de octubre del 2021]; 76(3S1):91-99. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.040

39. Russo JP, Ipiña A, Palazzolo JF, Cannavó AB, Piacentini RD, Niklasson B. Dermatitis por contacto fotoalérgica a protectores solares con oxibenzona en La Plata, Argentina. Actas Dermosifiliogr. [Internet]. 2018 [citado 14 de octubre del 2021]; 109 (6):521-528. Disponible de: DOI: 10.1016/j.ad.2018.02.011

40. Haylett AK, Chiang YZ, Nie Z, Ling TC ,Rhodes LE. Sunscreen photopatch testing: a series of 157 children. Br J Dermatol. [Internet]. 2014 [citado 22 de octubre del 2021]; 171 (2):370-375. Disponible de: DOI: 10.1111/bjd.13003

41. Barbosa TC, Nascimento LÉD, Bani C, Almeida T, Nery M, Santos RS, et al. Development, cytotoxicity and eye irritation profile of a new sunscreen formulation based on benzophenone-3-poly(ε−caprolactone) nanocapsules. Toxics [Internet]. 2019 [citado 22 de octubre del 2021]; 7 (51):1-12. Disponible de: DOI: 10.3390/toxics7040051

42. Chew S, Deleo VA, Harber LC. An animal model for evaluation of topical photoprotection against ultraviolet A (320-380 nm) radiation. J Invest Dermatol. [Internet]. 1987 [citado 30 de octubre del 2021]; 89 (4):410-414. Disponible de: DOI: 10.1111/1523-1747.ep12471776

43. Bora NS, Pathak MP, Mandal S, Mazumder B, Policegoudra R, Raju PS, et al. Safety assessment and toxicological profiling of a novel combinational sunprotective dermal formulation containing melatonin and pumpkin seed oil. Regul Toxicol Pharmacol. [Internet]. 2017 [citado 12 de noviembre del 2021]; 89:1-12. Disponible de: DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.07.004

44. Agin PP, Ruble K, Hermansky SJ, McCarthy TJ. Rates of allergic sensitization and irritation to oxybenzone-containing sunscreen products: a quantitative meta-analysis of 64 exaggerated use studies. Photodermatol Photoimmunol Photomed [Internet]. 2008 [citado 13 de noviembre del 2021]; 24 (4):211-217. Disponible de: DOI: 10.1111/j.1600-0781.2008.00363.x

45. Rodríguez E, Valbuena MC, Rey M, Porras de Quintana L. Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the national institute of dermatology of Colombia. Photodermatol Photoimmunol Photomed. [Internet]. 2006 [citado 21 de octubre del 2021]; 22 (4):189-192. Disponible de: DOI: 10.1111/j.1600-0781.2006.00212.x

46. Zaragoza Ninet V, Blasco Encinas R, Vilata-Corell JJ, Pérez-Ferriols A, Sierra-Talamantes C, Esteve-Martíneza A, et al. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos, estudioclínico-epidemiológico en un hospital terciario. Actas Dermosifiliográficas [Internet]. 2016 [citado 07 de agosto del 2021]; 107(4): 329-336. Disponible en: DOI: 10.1016/j.ad.2015.12.007.

47. Ikegami Y, Suzuki T, Nemoto C, Tsukada Y, Yukihiro T. Usefulness of initial diagnostic tests carried out in the emergency department for blunt trauma. Acute Med Surg. [Internet]. 2014 [citado 18 de octubre del 2021]; 1 (2): 70–75. Disponible de: doi: 10.1002/ams2.20

48. Jibachha Sah. Autocoids, histamine and antihistaminic agents [Internet]. Bhojard, Chitwan: College of Veterinary science; [Internet]. 2019. [citado 08 de octubre del 2021]. Disponible de: https://www.researchgate.net/publication/335961135

49. DiNardo JC, Downs CA. Dermatological and environmental toxicological impact of the sunscreen ingredient oxybenzone/benzophenone-3. Journal of Cosmetic Dermatology [Internet]. 2017 [citado 08 de octubre del 2021]; 17 (1): 15–19. Disponible de: DOI: 10.1111/jocd.12449.

50. Alcalde MT. Glosario de protección solar. Ámbito farmacéutico dermofarmacia. [Internet]. 2008 [citado 12 de octubre del 2021]; 27 (7): 52-58. Disponible de: https://glicerinaonline.com/site_files/wp-content/uploads/2016/10/solares-naturales.pdf

51. Suárez H, Acosta D, Cadena C. Análisis de la capacidad de fotoprotección de una crema protectora solar aplicada a formulaciones no comerciales. Energías Renovables y Medio Ambiente. [Internet]. 2012 [citado 30 de octubre del 2021]; 30:53 - 59. Disponible de: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/61165/CONICET_Digital_Nro.be68866f-0017-43b1-8021-2de5229ac7aa_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y

52. Montes Díaz A, Ochoa Celis J, Juárez Hernández B, Vazquez Mendoza M Díaz León C. Aplicación del coeficiente de correlación de Spearman en un estudio de fisioterapia. Decimocuarta semana internacional de la estadística y la probabilidad [Internet]. México: CAPE; 2021 [citado 23 de febrero de 2020]. Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, 2021. Disponible de: https://www.fcfm.buap.mx/SIEP/2021/Extensos%20Carteles/Extenso%20Juliana.pdf

53. Organización para la Economía Cooperación y Desarrollo. Test N°. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion. [Internet]. EE. UU.: OECD; 2015 [Citado 15 de marzo del 2020]. Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Disponible de: https://www.oecd.org/env/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion-9789264242678-en.htm

54. Uhm C, Jeong H, Lee SH, Hwang JS, Lim KM, Nam KT. Comparison of structural characteristics and molecular markers of rabbit skin, pig skin, and reconstructed human epidermis for an ex vivo human skin model. Toxicological Reserch. [Internet]. 2023 [citado 17 de febrero de 2023]; 4 (39) 477-484. Disponible de: DOI: 10.1007/s43188-023-00185-1

55. Macfarlane M, Jones P, Goebel C, Dufour E, Rowland J, Araki D, et. al. A tiered approach to the use of alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics: Skin irritation. Regulatory Toxicology and

Pharmacology. [Internet]. 2009 [citado 21 de marzo de 2021]; 54(2)188–196. Disponible de: DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.04.003

56. Rooney JP, Choksi NY, Ceger P, Daniel AB, Truax J, Allen D, et al. Analysis of variability in the rabbit skin irritation assay. Regulatory Toxicology and Pharmacology. [Internet]. 2021 [citado 15 de enero del 2022]; 122:1-9. Disponible de: DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.104920

57. Pawar AP, Gholap AP, Kuchekar AB, Bothiraja C, Mali AJ. Formulation and Evaluation of Optimized Oxybenzone Microsponge Gel for Topical Delivery. Journal of Drug Delivery. [Internet]. 2015 [citado 29 de marzo del 2021]; 2015:1-9. Disponible de: https://www.hindawi.com/journals/jdd/2015/261068/

58. Orengo I, Asad U, Elserag L. Sun Protection: A Comprehensive 2022 Dermatologic Review. Journal Family Medicine and Disease Prevention. [Internet]. 2023 [citado 03 de octubre del 2023]; 9 (1) 1-6. Disponible de: DOI: 10.23937/2469-5793/1510154

59. Thompson E, Kalus A. Acute Skin Reactions and Bacterial Infections. Dermatology. [Internet]. 2017 [citado de 15 enero del 2021]; 5 (36): 460-475. Disponible de: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37506-1.00036-2

60. Prudencio Quiroz JM, Bustamante Arroyo EV. Determinación *in vitro* de la actividad fotoprotectora UVB en una crema de protección solar formulada con extracto hidroglicólico de *Lepidium meyenii* (Maca) [Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2018. [citado 10 de octubre del 2020]. 102 p. Disponible de: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/7820

61. Gutiérrez Mesías LG, Romero Qwisgaard AM, Chávez Untiveros GP, Palomino Kobayashi LA, Moromisato Shimabukuro LE, Kitazono Sugahara

AE. Comparison of the photoprotective effects of sunscreens using spectrophotometric measurements or the survivability of yeast cells exposed to UV radiation. Rev Soc Quím Perú. [Internet]. 2017 [citado 23 de enero del 2021]; 83(3) 294-307. Disponible de: http://www.scielo.org.pe/pdf/rsqp/v83n3/a05v83n3.pdf

62. Ramírez Granados JC, Díaz Pérez C, Mejía Teniente L, Veloz García RA, Guevara Córdova F, Hernández Martínez R. Evaluación de un método in vitro para determinar el factor de protección solar de fotoprotectores tópicos. [Internet]. Guanajuato: Centro de investigaciones en óptica; 2020 [citado 11 de setiembre del 2023]. XVII encuentro participación de la mujer en la ciencia. Disponible de: https://congresos.cio.mx/17_enc_mujer/cd_congreso/archivos/resumenes/S3/S3-MCS30.pdf

63. Castanedo Cazares JP, Torres Álvarez B. Utilidad de los filtros solares comerciales en medicina. Salud(I)Ciencia. [Internet]. 2017 [citado 20 de setiembre del 2023]; 22(6) 580-582. Disponible de: http://www.scielo.org.ar/pdf/siic/v22n6/v22n6a15.pdf

64. Castanedo Cazares JP, Torres Álvarez B, Briones Estevis S, Moncada B. La inconsistencia del factor de protección solar (FPS) en México. El caso de los filtros para piel oleosa. Gac Méd Méx. [Internet]. 2005 [citado 24 de setiembre del 2023]; 141(2) 111-114. Disponible de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=4876

65. Silva do Nascimento D. Filtros químicos solares, estudios analíticos cuando se encuentran en sistemas del tipo de las microemulsiones. [Tesis para obtener el título de doctora en química]. Argentina: Universidad Nacional del Sur; 2020. [citado 23 de mayo del 2021]. 209 p. Disponible de: https://repositoriodigital.uns.edu.ar/bitstream/handle/123456789/5152/Nascimento%20S.%20D._TESIS.pdf?sequence=5&isAllowed=y

66. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Guía de protección solar. Ministerio de sanidad y consumo. [Internet]. Canarias: Ministerio de sanidad y consumo. [citado 12 de setiembre del 2023]. Gobierno de Canarias. Disponible de: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/088bebeb-5792-11e9-be66-13e59869ea20/Fotoproteccion.pdf

67. Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. CMAJ. [Internet]. 2020 [citado 16 de setiembre del 2023];192 (50) E1802-E108. Disponible de: doi: 10.1503/cmaj.201085

68. Gilaberte Y, Coscojuela C, Sáenz de Santamaría C, González S. Fotoprotección. Actas Dermosifiliogr. [Internet]. 2003 [citado 12 de setiembre del 2023]; 94 (5):271-293. Disponible de: https://www.actasdermo.org/es-pdf-13048173

69. Cuadrado Escamilla P, Gil Agulles M, Balaguer Timor A. Protección solar: ¿Cuál es el factor óptimo?. Más Dermatol. [Internet]. 2008 [citado 10 de octubre del 2023]; 5:21-24. Disponible de: https://www.masdermatologia.com/PDF/0029.pdf

70. Cárdenas Hernández J. Protección Solar y Síntesis de Vitamina D: Buscando un Equilibrio. [Internet]. Chile: Instituto de Salud Pública; 2022 [citado 23 setiembre del 2023]. Boletín de farmacovigilancia, Nº 20. Disponible de: https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/20/images/parte05.pdf

71. Vera Navarro L. Actualización en fotoprotección. Revista "Cuadernos". [Internet]. 2022 [citado 12 de octubre del 2023]; 63 (1) 64-75. Disponible de: http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v63n1/v63n1_a10.pdf

72. México. Secretaria de gobernación. Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial. Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1/SCFCI-2012 (2012 Sep 19)

73. Nureña Castillo S, Pesantes Chávez G. Desarrollo de una crema a base de extracto hidroalcohólico de *Spinacia oleracea* L. "espicana" y evaluacion *in vitro* de su actividad fotoprotectora. [Tesis para obtener el título de químico farmacéutico]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2019. [citado 14 de abril del 2021]. Disponible de: https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2695943

74. Boñon Chiclote D, Paredes Cabanillas E. Caracterización de antocianinas de la coronta de *Zea mays* L. "MAÍZ MORADO" para la elaboración de un protector solar. [Tesis para obtener el título de químico farmacéutico]. Perú: Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo; 2020. [citado 12 de junio del 2020]. 84 p. Disponible de: http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/1221/FYB-002-2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y

75. Agata Rossi B. Avaliação de fotoprotetores disponíveis no mercado. [Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica Farmacêuticas] Brasil: Universidade de São Paulo; 2018. [citado 21de junio del 2020]. 110 39 p. Disponible de: https://repositorio.usp.br/directbitstream/ea4bf36f-0595-49ce-87f2-555d2839eb39/2954401.pdf

76. James Fediuk D. Pharmacokinetic and Toxicological Characterization of Repellent DEET and Sunscreen Oxybenzone. [Thesis to obtain the degree of doctor in philosophy]. Canada: University of Manitoba;2012. [citado 14 abril del 2020]. 191 p. Disponible de:

https://mspace.lib.umanitoba.ca/server/api/core/bitstreams/09f5197b-441a-4109-960b-28355b021495/content

77. Cardonatto LM, Ravasi L, Sucaria RP. Identificación de principios activos naturales fotoprotectores que cubran el espectro UV y luz azul. [Tesis para obtener el título de optar al título de Farmacéutico]. Argentina: Universidad Católica de Córdoba; 2021. [citado 09 mayo del 2022]. 62 p. Disponible de: https://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/2910/

78. Garnacho Saucedo GM, Salido Vallejo R, Moreno Giménez JC. Effects of solar radiation and an update on photoprotection. An Pediatr (Barc). [Internet]. 2020 [citado 30 setiembre del 2023]; 92 (6):377e1-377e9. Disponible de: https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.04.003

79. Julian E, Palestro AM, Thomas JA. Pediatric sunscreen and sun safety guidelines. Clin Pediatr (Phila). [Internet]. 2015. [citado 20 de marzo del 2022]; 54 (20) :1133 - 1140. Disponible en: DOI: 10.1177/0009922815591889

80. Benzofenona-3 (Oxibenzona) [Internet]. 2022 [citado 21 abril del 2022]. Disponible de: https://biomonitoring.ca.gov/es/es/chemicals/benzofenona-3-oxibenzona.

81. Mejía Giraldo JC, Atehortúa L, Puertas Mejía MA. Foto-protección: mecanismos bioquímicos, punto de partida hacia mejores filtros solares. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. [Internet]. 2014 [citado 14 de octubre del 2021]; 12 (4): 272 - 281. Disponible de: https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=103958

82. Torres Martínez E, Benevente S. Effects of oxybenzone (Benzophenone-3) on phytoplakton growth and zooplakton mortality in a fresh water environment. Notre Dame: University of Notre Dame; 2016. [citado 11 de

octubre del 2021]. Disponible de: https://underc.nd.edu/assets/215458/fullsize/torresmartinez2016.pdf

83. Keyes E, Werth VP, Brod B. Potential allergenicity of commonly sold high SPF broad spectrum sunscreens in the United States; from the perspective of patients with autoimmune skin disease. Int J Womens Dermatol. [Internet]. 2019 [citado 23 de setiembre del 2021]; 5 (4) :227-232. Disponible de: DOI: 10.1016/j.ijwd.2019.05.006.

84. Inocente Camones MA, Tomas Chota GE, Huamán Malla J, Muñoz Jáuregui AM, García Morán RI, Quispe Fuentes G, et al. Actividad antioxidante y fotoprotectora in vitro de una loción y gel elaborados con extracto estabilizado de camu camu (*Myrciaria dubia,* Kunth). Rev. Soc. Quím. Perú. [Internet]. 2014 [citado 27 de setiembre del 2021]; 80 (1) :65-77. Disponible de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2014000100008

85. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico del Perú. [internet]. Perú: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2017 [citado 10 de marzo del 2020], Volumen 26 – SE 17. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/10.pdf

86. Rodríguez López A. Estudio del posible efecto tóxico de dos filtros solares químicos, Octocrileno y Benzofenona-3, sobre la microalga marina *Tetraselmis suecica* [Trabajo de fin de grado]. España: Universidad da Coruña; 2015. [citado 15 de marzo del 2021]. 31 p. Disponible de: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/16027/RodriguezLopez_AlbaMaria_TFG_2015.pdf?sequence=2

87. Environmental Health Perspectives. Las radiaciones ultravioletas y el cáncer de piel. La ciencia detrás de las restricciones de edad para las camas de bronceado. Salud pública de México. [Internet]. 2013 [citado 16 de mayo del

2021]; 55 (1): 97-116. Disponible de: https://www.scielosp.org/pdf/spm/v55n1/v55n1a14.pdf

88. Garrote A, Bonet R. Fotoprotección: Factores de Protección y Filtros solares. Ámbito Farmacéutico Educación Sanitaria. [Internet]. 2008 [citado 23 de mayo del 2021]; 27 (5): 64-72. Disponible de: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5324322

89. Macías Díaz MA. Situación actual de la legislación sobre protectores solares en Latinoamérica. [Tesis para obtener el título de optar al título de Especialista en Ciencia y Tecnología Cosmética]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2014. [citado 21 de abril del 2021]. 50 p. Disponible de: https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/21943

90. Ávalos Mezones JC, Ibarra García LM, Ravello Macalupú LE, Ríos Talledo VA, Rodríguez León R. Diseño de Proceso de Producción de Protectores Solares a partir de Materiales Orgánicos y Biodegradables. [Tesis de pregrado]. Perú: Universidad de Piura; 2018. [citado 28 de abril del 2021]. 114 p. Disponible de: https://pirhua.udep.edu.pe/items/c6d4c284-a729-4343-a5cb-ec95af2b32cd

91. López Valdés, Rebeca. Guía para el uso y elección de protectores solares y componentes para la industria cosmética y consumidores finales. [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]. México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de estudios superiores Zaragoza; 2012.

92. Federal Register. The Daily Journal of the United States Government. Sunscreen drug products for over-the-counter human use. [Internet]. EE. UU. U.S. Food and Drug Administration; 2019 [Citado 15 de marzo del 2020]. Food and Drug Administration, HHS. Disponible de: https://www.federalregister.gov/documents/2019/02/26/2019-03019/sunscreen-drug-products-for-over-the-counter-human-use

X. ANEXOS

X.1. Certificado de análisis de etanol absoluto para análisis

Certificate of Analysis

1.00983.2500 Ethanol absolute for analysis EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur
Batch I1174483

	Spec. Values		Batch Values	
Purity (GC)	≥ 99.9	%	99.9	%
Identity (IR)	conforms		conforms	
Appearance	conforms		conforms	
Color	≤ 10	Hazen	< 5	Hazen
Solubility in water	conforms		conforms	
Acidity or alkalinity	≤ 30	ppm	≤ 30	ppm
Titrable acid	≤ 0.0002	meq/g	0.0002	meq/g
Titrable base	≤ 0.0002	meq/g	< 0.0002	meq/g
Density (d 20 °C/20 °C)	0.790 - 0.793		0.791	
UV absorption	conforms		conforms	
Aldehydes (as Acetaldehyd)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Fusel oils	conforms		conforms	
Substances reducing potassium permanganate (as O)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Substances reducing permanganate (ACS)	conforms		conforms	
Carbonyl compounds (as CO)	≤ 0.003	%	≤ 0.003	%
Readily carbonizable substances	conforms		conforms	
Acetone, Isopropyl Alcohol (ACS)	conforms		conforms	
Acetone (GC)	≤ 0.001	%	< 0.001	%
Ethylmethylketone (GC)	≤ 0.02	%	< 0.01	%
Isoamyl alcohol (GC)	≤ 0.05	%	< 0.01	%
2-Propanol (GC)	≤ 0.01	%	< 0.01	%
Higher alcohols (GC)	≤ 0.01	%	< 0.01	%
Volatile impurities (GC) (Acetaldehyde and Acetal)	≤ 10	ppm	< 10	ppm
Volatile impurities (GC) (Benzene)	≤ 2	ppm	< 1	ppm
Volatile impurities (GC) (Methanol)	≤ 100	ppm	< 50	ppm
Volatile impurities (GC) (Total of other impurities)	≤ 300	ppm	< 100	ppm
Volatile impurities (GC) (disregard limit)	≤ 9	ppm	9	ppm
Chloride (Cl)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Nitrate (NO_3)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Phosphate (PO_4)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Sulfate (SO_4)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Ag (Silver)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Al (Aluminium)	≤ 0.00005	%	≤ 0.00005	%
As (Arsenic)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Au (Gold)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Ba (Barium)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
Be (Beryllium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Bi (Bismuth)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Ca (Calcium)	≤ 0.00005	%	≤ 0.00005	%

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
EMD Millipore Corporation - a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
400 Summit Drive, Burlington, MA 01803, USA, Phone +1 (781) 533-6000

Certificate of Analysis

1.00983.2500 Ethanol absolute for analysis EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur
Batch I1174483

Cd (Cadmium)	≤ 0.000005	%	≤ 0.000005	%
Co (Cobalt)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Cr (Chromium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Cu (Copper)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Fe (Iron)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
Ga (Gallium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
In (Indium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Li (Lithium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
Mn (Manganese)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Mo (Molybdenum)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Ni (Nickel)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Pb (Lead)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
Pt (Platinum)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Sb (Antimony)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Sn (Tin)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
Ti (Titanium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Tl (Thallium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
V (Vanadium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Zn (Zinc)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
Zr (Zirconium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Evaporation residue	≤ 0.0005	%	< 0.0001	%
Water	≤ 0.1	%	< 0.1	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 29.10.2021
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 30.09.2026

Jeannette David
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

X.2. Informe de mantenimiento del equipo de espectrofotómetro

RELES EQUIPOS DE LABORATORIO

Importación, Venta, Fabricación, Mantenimiento, Calibración y Certificación de Equipos de Laboratorio

INFORME DE MANTENIMIENTO EO22-0084

1. **REFERENCIA:**
   - **Expediente** : **221103-2022**
   - Presupuesto : 020229-2022
   - **N° de OT** : **000921-2022**
   - Fecha de emisión : 2022-04-11
   - Página : 1 de 7

2. **SOLICITANTE** : **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**
   - Dirección : Jirón Puno N°1002 - Lima

3. **DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO**
   ESPECTROFOTÓMETRO
   - Marca : THERMO SCIENTIFIC
   - Modelo : HELIOS ZETA
   - Serie : UVZ-164501
   - Código : EQ-CCA021
   - Procedencia : Inglaterra

4. **ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL EQUIPO:**
   Longitud de onda
   - Rango : 190-1100 nm
   - Reproductibilidad : ± 0.2 nm
   - Banda espectral : 2 nm

   Fotométricas
   - Gama : -0.3 a 3.0 ABS
     -0.1 a 200% T.
   - Reproductibilidad : ±0.005A a 1.0A
   - Fuente de Luz Visible: Lámpara Halógena de Tungsteno.
   - Fuente de luz UV : Lámpara de Deuterio.
   - Alimentación : 220 vac.

5. **LUGAR Y FECHA DE MANTENIMIENTO:**
   Laboratorio del CCA - Fac. Farmacia y Bioquímica - UNMSM / **2022-04-07**

6. **CONDICIONES INICIALES DEL EQUIPO:**
   - El equipo se encontró funcionando.
   - Presencia de polvo en el interior del equipo (sistema óptico y electrónico).
   - Presencia de residuos en el interior de la cabina porta cubetas.

7. **TRABAJOS REALIZADOS:**
   - Verificación inicial de funciones.
   - Desmontaje el equipo.
   - Revisión y limpieza del equipo (interna y externa)
   - Verificación del sistema eléctrico (incluidos cables de conexión y terminales).
   - Revisión del sistema eléctrico de iluminación.
   - Verificación de eficiencia de la fuente de alimentación.
   - Limpieza y revisión de la tarjeta electrónica.
   - Verificación de soldaduras frías de la tarjeta electrónica.
   - Montaje del equipo.
   - Verificación de Longitud de onda con filtro Didymium y Holmium.
   - Verificación fotométrica con filtros patrón.
   - Prueba de buen funcionamiento.

Jr. Pomabamba N° 774 - Breña Telf: 4246152 / 3301720 / 6523200 Fax: 6523213 (102) Ventas: (104)
ventas@reles.com.pe www.reles.com.pe

8. **TRABAJOS ADICIONALES AL PRESUPUESTO:**
   - Ninguno.

9. **CONDICIONES FINALES DEL EQUIPO:**
   - El equipo queda funcionando.
   - Se adjuntan resultados de verificación.

10. **RECOMENDACIONES:**
   - Conectar el equipo a una línea de alimentación eléctrica estabilizada.
   - Evite derramar y/o dejar residuos en el porta cubetas.
   - Realizar las lecturas de muestras con cubetas de cuarzo.
   - Trabajar el equipo en un ambiente fresco, seco y libre de polvo.

3. **COMENTARIOS:**
   - Ninguna.

4. **OBSERVACIONES:**
   - Se colocó una etiqueta autoadhesiva con la indicación de la fecha de Servicio y la firma del técnico responsable.

   Próximo Servicio Recomendado : Abril 2023
   Tiempo de Garantía del servicio : Octubre 2022

13. **TÉCNICO RESPONSABLE : GIOMAR MARTINEZ G.**

Documento revisado por:

Giomar Martinez G.
Tecnico Responsable
RELES S.R.L.

Aprobado por:

Giomar Martinez G.
Tecnico Responsable
RELES S.R.L.

Jr. Pomabamba Nº 774 - Breña Telf: 4246152 / 3301720 / 6523200 Fax: 6523213 (102) Ventas: (104)
ventas@reles.com.pe www.reles.com.pe

X.3. Certificado de análisis del estándar de BP-3

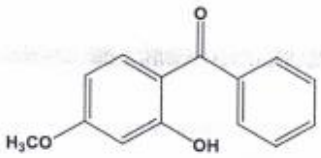
Supelco®

www.sigmaaldrich.com

Certificate of Analysis – Certified Reference Material

OXYBENZONE

Product no.:	PHR1074-1G
Lot no.:	LRAC6506
Description of CRM:	White Powder
Expiry date:	31 August 2024
Storage:	Room Temperature/Protect from Light
Certificate version:	LRAC6506.2 *(Note: Certificates may be updated due to Pharmacopeial Lot Changes or the availability of new data. Check our website at: www.sigma-aldrich.com for the most current version.)*
Chemical formula:	$C_{14}H_{12}O_3$
Molecular mass:	228.24
CAS No.:	131-57-7



Analyte	Certified Purity ± associated uncertainty *U*, $U=k \cdot u$ *(k=)* (Mass Balance/ basis)
Oxybenzone	**99.9 % Ucrm = ± 0.9 %, k = 4.3 (as is basis)**

Metrological traceability:	Traceable to the SI and higher order standards from NIST through an unbroken chain of comparisons. Additional traceability to Primary Standards is established through comparative assay determinations. See "Details on metrological traceability" on page 2.
Measurement method:	Where applicable, the certified value is based on a purity determination by mass balance. See "Certification process details" on page 3.
Intended use:	Intended for R&D and Analytical Use only. Not for drug, household or other uses.
Minimum sample size:	20 mg
Instructions for handling and correct use:	Do not dry, use on the as is basis. The internal pressure of the container may be slightly different from the atmospheric pressure at the user's location. Open slowly and carefully to avoid dispersion of the material. Attachment of a 20 mm aluminum crimp seal recommended for unused portions.
Health and safety information:	All chemical reference materials should be considered potentially hazardous and should be used only by qualified laboratory personnel. Please refer to the Safety Data Sheet for detailed information about the nature of any hazard and appropriate precautions to be taken.
Accreditation:	Sigma-Aldrich RTC is accredited by the US accreditation authority ANAB as a registered reference material producer AR-1470 in accordance with ISO 17034.
Certificate issue date:	12 April 2022

ANAB ACCREDITED
ISO 17034
AR-1470

[Andy Ommen; Quality Control]

[Mark Pooler; Quality Assurance]

Sigma-Aldrich RTC, 2931 Soldier Springs Rd. Laramie, WY 82070, USA;
Tel. 1 307-742-5452; Fax 1 307-855-831-9211; www.sigmaaldrich.com
Sigma-Aldrich RTC is a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

X.4.Certificado sanitario de los conejos albinos emitido por el Instituto Nacional de Salud

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

COORDINACIÓN DE GRANJA Y PRODUCCIÓN AGRÍCOLA

CERTIFICADO SANITARO N• P - 001-2023

Producto: conejo de Laboratorio (16 Unidades.)	Sexo: Machos
Especie: *Oryctolagus cuniculus*	Peso: 2.7 Kg.
Raza: ***Nueva Zelanda***	Edad: 5 Meses.
N° de código: A	Destino: UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
N° de identificación: Jaula N° 58 (05 unidad). Jaula N° 62 (05 unidad). Jaula N° 63 (06 unidad).	Lote N°: C-09-22
Fecha: 03 de Febrero del 2023	Guía de Remisión :B002-0003568

El Médico Veterinario que suscribe el presente CERTIFICADO *Ricardo Rivelino Rivera Rodríguez* Responsable de la Coordinación de "Granja y Producción Agrícola" certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias y libre de enfermedades infectocontagiosas.*

" Según PRT-CNP&001-GPA Control Sanitario en la Granja y Producción Agricola.

Chorrillos, 03 de Febrero del 2023

Coord. "Granja y Producción Agrícola"
CGPA-DEPIV-CNPB/INS

Nota: La Coordinación de Granja y Producción Agrícola no se hace responsable por manejo que reciban los animales y/o insumos diversos una vez que estos egresan de la misma.

X.5. Determinación de FPS en protectores solares



Figura 14. Muestra de protectores solares

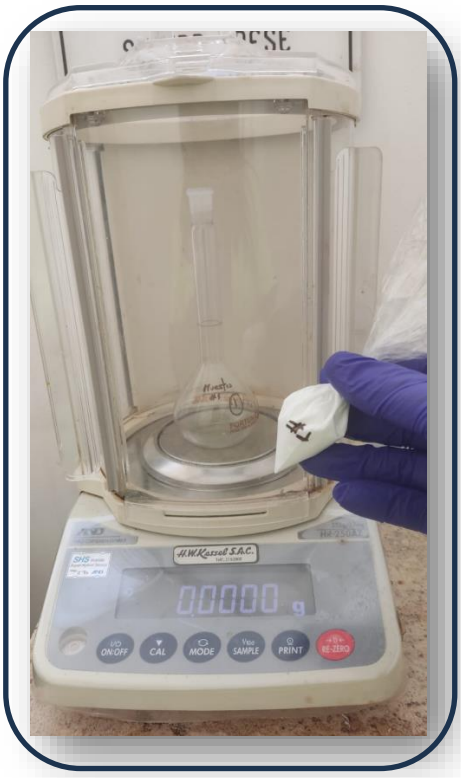


Figura 15. Pesado de muestras de protectores solares



Figura 16. Muestras de protectores solares pesadas en fiolas

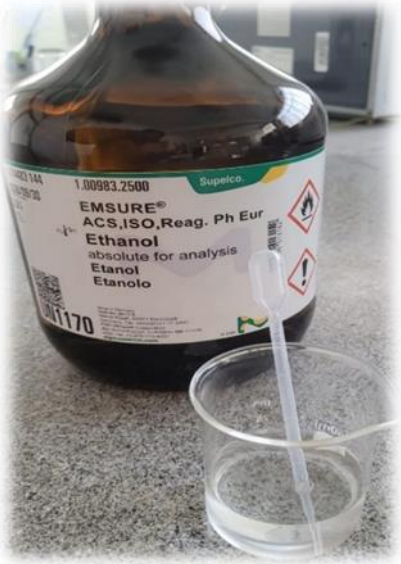


Figura 17. Alcohol absoluto



Figura 18. Fiolas para diluciones de las muestras de protectores solares



Figura 19. Dilución de los protectores solares en etanol

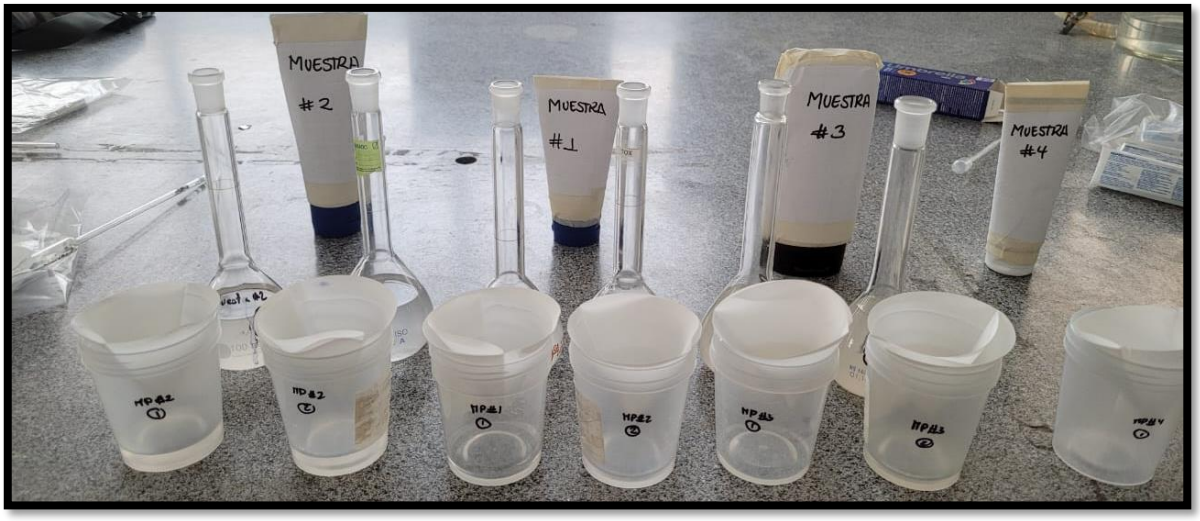


Figura 20. Filtrado de las diluciones de las muestras de protectores solares



Figura 21. Absorbancias de las muestras de protectores solares en un rango entre 290 y 320 nm.

X.6. Determinación de BP-3 en protectores solares

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica

CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO - CCA

REPORTE DE ANÁLISIS N° 00325-CCA-2023

SOLICITADO POR : **EVA ARREDONDO CASTILLO**
JANET COLCHADO HUAMANI

DIRECCIÓN* : -

MUESTRA : **PROTECTORES SOLARES COMERCIALES**
DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO RECEPCIONADO : Envases comerciales de protectores solares.

VARIEDAD RECEPCIONADA : -

PRINCIPIO ACTIVO : -

NÚMERO DE LOTE : -
CANTIDAD : 5 muestras
ORDEN DE ANÁLISIS : 0324-2023
FECHA DE RECEPCIÓN : 10 de Julio del 2023
FECHA DE FABRICACIÓN : -
FECHA DE VENCIMIENTO : -
EJECUCIÓN DEL ENSAYO : Del 12 de julio de 2023 al 20 de julio de 2023
FECHA DE EMISIÓN : 26 de julio de 2023

ANALITO	MUESTRA	CONCENTRACIÓN (g/100g)	PROMEDIO (g/100g)
BENZOFENONA-3	MP 1	4.689	4.695
	MP 1	4.701	
	MP 1	4.695	
BENZOFENONA-3	MP 2	3.934	3.933
	MP 2	3.931	
	MP 2	3.933	
BENZOFENONA-3	MP 3	4.419	4.419
	MP 3	4.418	
	MP 3	4.419	
BENZOFENONA-3	MP 4	4.078	4.078
	MP 4	4.077	
	MP 4	4.078	
BENZOFENONA-3	MP 5	3.774	3.774
	MP 5	3.774	
	MP 5	3.774	

Q. F Paul Iván Gutierrez Elescano
Director del Centro de Control Analítico

*Datos proporcionados por el cliente
Los resultados son válidos solo para la muestra analizada

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú Teléfonos: 619-7000 anexo 4824 - 982949135 – Lima 1
E-mail:cca.farmacia@unmsm.edu.pe http://farmacia.unmsm.edu.pe

X.7. Determinación de irritabilidad dérmica en protectores solares.



Figura 22. Depilación de conejos albinos con crema depiladora



Figura 23. Depilación de conejos albinos



Figura 24. Jaulas de conejos albinos



Figura 25. Dieta de conejos albinos a base de pellets



Figura 26. Comederos de cerámica



Figura 27. Acondicionamiento de conejos albinos durante 2 días

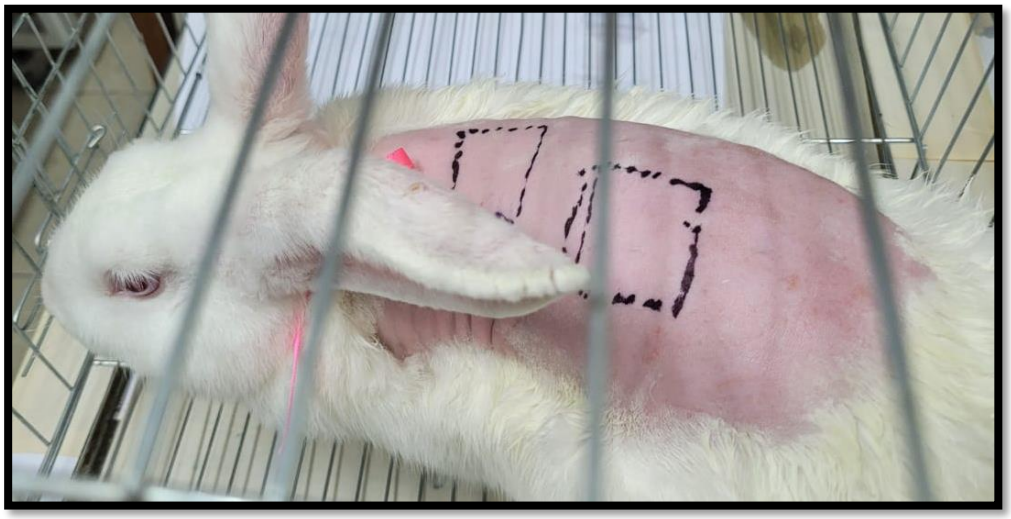


Figura 28. Delimitación de la zona para la colocación de parches con las muestras de protectores solares



Figura 29. Parche con la muestra de protector solar 1



Figura 30. Parche con la muestra de protector solar 4



Figura 31. Parche con la muestra de protector solar 5

Figura 32: Piel de conejo albino luego de 3 min de exposición a la MP 5



Figura 33: Piel de conejo albino luego de 1 h de exposición a la MP 5

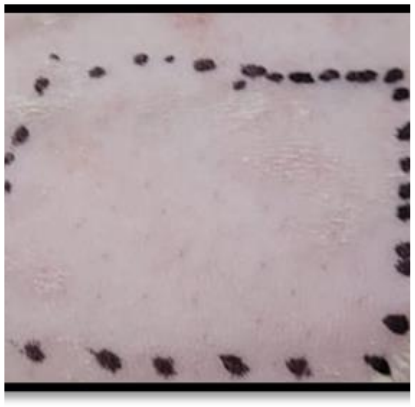


Figura 34: Piel de conejo albino luego de 4 h de exposición a la MP5



PIEL DE LOS CONEJOS DESPUÉS DE LOS TIEMPOS EVALUADOS – PRUEBA INICIAL



Figura 35. Parche con el control negativo– Prueba de confirmación



Figura 36. Parche con la MP 2– Prueba de confirmación



Figura 37. Parche con la MP 3 – Prueba de confirmación



Figura 38. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 1

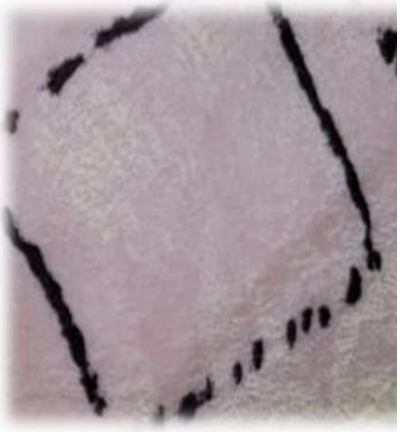


Figura 39. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 2



Figura 40. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 3



Figura 41. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 4

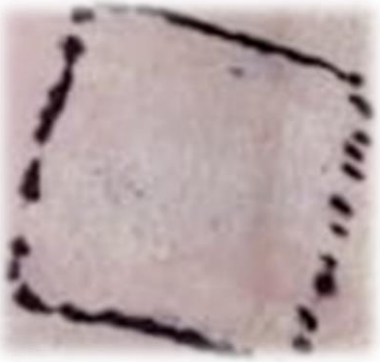


Figura 42. Piel de conejo albino después de la exposición con la MP 5

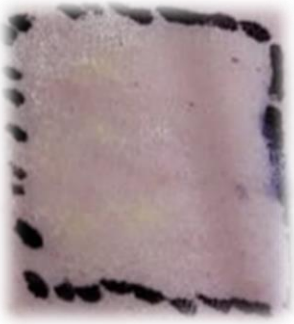


Figura 43. Piel de conejo albino después de la exposición con el control negativo

PIEL DE LOS CONEJOS DESPUÉS EN EL TIEMPO EVALUADO (4 HORAS) – PRUEBA DE CONFIRMACIÓN



Figura 44. Determinación de reversibilidad de los efectos generados por la exposición a la muestra de protector solar 1



Figura 45. Piel de conejo albino después de 14 días de la exposición a la muestra de protector solar 5



Figura 46. Crecimiento de pelaje en la zona depilada para la colocación de parches con muestras de protectores solares

X.8. Aprobación de la investigación por el comité de ética.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Oficio Virtual N° 0003-FFB-UDI-2024

Lima, 18 de marzo del 2024

Señorita Bachiller
Eva Lisset Arredondo Castillo
Presente.-

Ref.: Correo c/f 08/01/2024

Asunto: EL QUE SE INDICA

Por medio de la presente le saludo muy cordialmente y en atención a la referencia, le informo que el Proyecto de investigación titulado**: "DETERMINACION DE LA CONCENTRACIÓN DE BENZOFENONA-3, EN PROTECTORES SOLARES COMERCIALES EXPENDIDOS EN LIMA METROPOLITANA Y SU RELACION CON EL FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR Y LA IRRITABILIDAD DÉRMICA EN CONEJOS ALBINOS"**, ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de nuestra Facultad; el cual se encuentra certificado con el registro **Nro. 0003-CE-UDI-FFB-2024.**

Sin otro en particular, hago propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración y estima.

Atentamente,

UNMSM Firmado digitalmente por SOLIS CALERO Christian FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 18.03.2024 22:19:48 -05:00

DR. CHRISTIAN SOLIS CALERO
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

CSC/dva