

# تقييم جودة الواقيات الشمسية الحاوية على البنزوفينون والمسوقة محلياً

طالبة الدراسات العليا: نوار بدور

كلية الصيدلة – جامعة البعث

إشراف: د.هيفاء العلي

## الملخص:

تعتبر الأشعة فوق البنفسجية (UV) السبب الرئيسي في الإصابة بسرطانات الجلد بأنواعها و التي هي أكثر أنواع السرطان شيوعاً في العالم .

الاستراتيجية الرئيسية للحماية من الآثار الضارة لهذه الأشعة هي استخدام الواقي الشمسي ، حيث تتوفر المواد المستخدمة في تركيب الكريمات الواقية من الشمس بين الواقيات الفيزيائية و الواقيات الكيميائية ، و تعتبر مركبات البنزوفينون أكثر الواقيات الكيميائية استخداماً في صناعة الواقيات الشمسية محلياً نظراً لطيف الامتصاص الواسع لها الذي يغطي المجالين UVA و UVB .

إنّ وجود عدد كبير من الدراسات في الوقت الحالي التي تؤكد السمية الكبيرة لمركبات البنزوفينون بالنسبة للبيئة والبشر أثار الكثير من الجدل حول أمان استخدامها على المدى الطويل.

تضمن هذا البحث مراقبة جودة بعض الكريمات الواقية من الشمس ذات التركيبة الأشيع في السوق السوري، والتي تحمل قيم SPF مختلفة والحوية على البنزوفينون في تركيبها بتركيز مختلفة.

أجريت مجموعة من الاختبارات على هذه الكريمات لمراقبة جودتها: عيانية ، فيزيائية، كيميائية ، ميكروبيولوجية. بالإضافة إلى تحديد قيمة عامل الحماية من الشمس SPF باستخدام طريقة تحليلية سريعة وقليلة التكلفة بمقياس الطيف الضوئي دون الحاجة الى الاختبار في الجسم الحي.

أظهرت النتائج أن العينات كانت ذات خواص عيانية و فيزيائية و ميكروبيولوجية جيدة و من مقايسة المادة المدروسة (البنزوفينون) أن معظم العينات لم تحوي الكمية المصرح عنها و الذي بدوره قد يكون السبب الرئيسي في أن معظم هذه العينات لم

تحقق قيمة SPF المعنونة على العبوة أيضاً . بالمقارنة بين مستحضرات الشركات المدروسة التي تحمل نفس قيمة SPF و تحوي على تراكيز مختلفة من البنزوفينون و باقي المكونات، كانت الشركات الحاوية على الكمية الأقل من البنزوفينون أقرب إلى المواصفات المطلوبة بالنسبة لقيمة SPF.

الكلمات المفتاحية : بنزوفينون ، واقى شمسي ، عامل الحماية من الشمس SPF ، مقياس الطيف الضوئي ، سرطان الجلد .

# Evaluation the quality of locally containing marketed sunscreens benzophenone

## **Abstract :**

Ultraviolet (UV) rays are the main cause of skin cancers of all kinds, which are the most common types of cancer in the world.

The main strategy to protect against the harmful effects of these rays is the use of sunscreen, as the materials used in the composition of sunscreen creams vary between physical and chemical protections. Benzophenone compounds are the most widely used chemical protection in the manufacture of sunscreens locally due to its wide absorption spectrum that covers both areas. UVA and UVB.

The presence of a large number of studies at the present time confirming the significant toxicity of benzophenones to the environment and humans has raised a lot of controversy about the safety of its long-term use.

This research included quality control of some of the most popular formulations of sunscreens in the syrian market, which carry different SPF values and contain benzophenone in their formulation in different concentrations.

A series of tests were conducted on these creams to monitor their quality: macroscopic, physical, chemical and microbiological. In addition to determining the value of the sun protection factor SPF using a rapid and low-cost analytical method by spectrophotometry without the need for in vivo methods.

The results showed that the samples had good macroscopic, physical and microbiological properties, and from the assay of the studied substance (benzophenone) that most of the samples did not contain the declared quantity, which in turn may be the main reason that most of these samples did not achieve the SPF value labeled on the package as well. In comparison between the preparations of the studied companies that carry the same SPF value and contain different concentrations of benzophenone and the rest of the ingredients, the companies containing the lowest amount of benzophenone were closer to the specifications required for the value of SPF.

Key words: Benzophenone, sunscreen, SPF, spectrophotometer, skin cancer.

## المقدمة:

ضوء الشمس عامل بيئي يؤثر بشكل كبير على النشاط الفيزيولوجي لأجسامنا، ويقوم الجلد بالحماية من هذا الضوء ومن العوامل الخارجية المختلفة مثل المنبهات الكيميائية والفيزيائية والكائنات الحية الدقيقة [1].

للإشعاع الشمسي آثار ضارة على جلد الإنسان المكشوف، والأشعة فوق البنفسجية هي المسبب الرئيسي لهذا الضرر. كشفت الدراسات على مدى السنوات الماضية أن الأشعة فوق البنفسجية التي تصل إلى سطح الأرض قد ارتفعت بنسبة 6-14% [2].

تقسم الأشعة فوق البنفسجية ((Ultraviolet (UV)) إلى الأشعة فوق البنفسجية القصيرة ((200 – 290 nm)) UVC يتم امتصاصه من قبل طبقة الأوزون بالكامل، والأشعة فوق البنفسجية المتوسطة UVB(290-320nm) ذات الطول الموجي المتوسط نشطة للغاية من الناحية البيولوجية وهي المسبب الرئيسي للحروق الشمسية و سرطانات الجلد بأنواعها، و الأشعة فوق البنفسجية

الطويلة UVA((320- 400nm) المسبب الرئيسي للشيخوخة الجلدية و لها دور كبير في تطور سرطانات الجلد [3-5].

لذلك كان من الضروري الحماية من هذه الأشعة الضارة، ويعد استخدام الواقي الشمسي أهم استراتيجيات الحماية أثناء التعرض لهذه الأشعة [6].

الواقي الشمسي: مستحضر موضعي يطبق على الجلد بهدف حمايته من التأثيرات الضارة للأشعة فوق البنفسجية والحفاظ على بشرة صحية [7]. تحتوي الواقيات الشمسية على مركبات تعمل على امتصاص أو عكس أو تشتيت فوتونات الأشعة فوق البنفسجية وتعتبر الواقيات الشمسية فعالة بشكل رئيسي في الحماية من الحروق الشمسية التي تسببها فوتونات الأشعة فوق البنفسجية UVB عالية الطاقة لكن فاعليتها في منع التشيخ الضوئي تعتمد على قدرتها على حجب الأشعة فوق البنفسجية منخفضة الطاقة UVA[8].

اعتماداً على طريقة العمل يمكن تصنيف واقيات الشمس إلى : واقيات الشمس الفيزيائية (Physical sunscreen) تتكون من جزيئات كبيرة تعمل على عكس و بعثرة الإشعاع الشمسي ، و واقيات الشمس الكيميائية (Chemical sunscreen) و التي تعمل على امتصاص الأشعة فوق البنفسجية قبل وصولها طبقات الجلد الداخلية وإلحاق الضرر بها ، حيث تمتص مقدار معين من الأشعة فوق البنفسجية لتمنعها من اختراق الجلد و هي مركبات تحوي الكترولونات حرة الحركة ، تعمل هذه المركبات عن طريق امتصاص الطاقة من الأشعة حسب السويات الالكترونية الموجودة بكل مركب و تصدرها على شكل أشعة ذات طاقة أقل و بالتالي لا تسبب ضرراً للجلد و بما إن كل الكترولون يستطيع امتصاص طاقة معينة حسب سويته الطاقية بالتالي يفضل استخدام اكثر من مركب كيميائي في المستحضر حتى نحصل على عامل حماية اشمل [9].

تعتبر مركبات البنزوفينون (Benzophenones,BPs) إحدى أكثر مرشحات الأشعة فوق البنفسجية الكيميائية استخداماً يعزى ذلك بشكل أساسي إلى خصائص امتصاص أشعة UV الجيدة التي تغطي كلا المجالين UVA و UVB [10,11].  
مركبات البنزوفينون هي مجموعة من الكيتونات العطرية وتملك بنيتها الرئيسية مجموعة كربونيل مرتبطة بحلقتي بنزن و اعتماداً على البدائل الموجودة على حلقتي البنزين تم تحديد مجموعة واسعة من BPs [12] ،المشتقات الأكثر

استخداماً في الواقيات الشمسية هي: Oxybenzone ، Dioxybenzone ، Sulisobenzone .

يعتبر مركب بنزوفينون 3 (BP3 , OXYBENZONE) من أكثر مركبات البنزوفينون استخداماً عالمياً و هو المركب المستخدم في صناعة الواقيات الشمسية محلياً. وهو أحد مشتقات البنزوفينون بحيث يتم الاستبدال في المواقع 2 و 4 بجموعة هيدروكسي وميتوكسي على التوالي كما هو موضح في الشكل 1 [13] .

#### الشكل 1 : صيغة مركب بنزوفينون 3 [14]

صيغته الجزيئية  $C_{14}H_{12}O_3$  والوزن الجزيئي: 228.2 غ/مول ، على شكل مواد صلبة بلورية ذات لون أبيض إلى أبيض مصفر و رائحة تشبه رائحة الورد غير قابل للذوبان عملياً في الماء ولكنه قابل للذوبان في المذيبات العضوية مثل الكحول والأسيتون والأثير وحمض الخليك والكلوروفورم والبنزين [13].

هو عبارة عن حمض ضعيف جداً  $PKa=7.2$ . يؤثر الأس الهيدروجيني بشكل كبير على فعالية البنزوفينون 3 بسبب التغيرات في خصائص الامتصاص، حيث أن البنزوفينون 3 في الوسط الحمضي و المعتدل ذو خواص امتصاص أفضل بكثير من الوسط القلوي [15].

يحد البنزوفينون 3 من إجمالي كمية الطاقة التي تصل إلى الجلد، و ذلك عن طريق امتصاص الطاقة الضوئية كيميائياً (الفوتونات) و عند حدوث ذلك، يتم تنشيط جزيء البنزوفينون 3 لمستويات طاقة أعلى، عندما يعود الجزيء المثار إلى حالته الأساسية، يتم إطلاق الطاقة في شكل طاقة حرارية [13].

في الآونة الأخيرة ظهرت مشكلة السمية الكبيرة لهذه المركبات حتى بالتراكيز المسموح استخدامها حيث تصنف هيئة سلامة الغذاء الأوروبية (EFSA) البنزوفينون على أنه مادة سامة [16]. وقدرت الكمية التي تخترق الجلد من البنزوفينون 3 و تصل الى الدوران الدموي بحوالي 10% من الجرعة المطبقة [17]، كما تم اثبات تأثيره الضار على الغدد الصماء في العديد من الدراسات

[18,19]. كما تمت الإشارة في دراسة أخرى الى تأثيرات البنزوفينون الشبيهة بالأسستروجين [20]، و الأمراض التي تعتمد على هرمون الأسستروجين بما في ذلك انتباز بطانة الرحم لدى النساء [21,22] ، يمكن أن يتغلغل البنزوفينون 3 عبر الجلد ويتراكم في الدم والكلية والكبد ، وقد يكون ساماً لخلايا الكبد [16]. البنزوفينون 3 صغير بما يكفي للسماح له بالمرور عبر المشيمة [23,24].

يستخدم البنزوفينون 3 دائماً مع مزيج من الواقيات الفيزيائية و الكيميائية الأخرى للوصول إلى الحماية المطلوبة.

يعتمد تقييم كفاءة واقى الشمس في الحماية على عامل الحماية من الشمس (SPF SUN PROTECT FACTOR; الذي يستخدمه جميع مصنعي الواقيات الشمسية لتقييم قدرة الواقى من الشمس على الحماية من الأشعة فوق البنفسجية [25]. يُعرّف عامل الحماية من أشعة الشمس على أنه النسبة بين كمية الأشعة فوق البنفسجية التي تحفز أول احمرار محسوس على الجلد المحمي بواقى من الشمس إلى كمية الأشعة فوق البنفسجية التي تسبب نفس الاحمرار الجلدي على الجلد غير المحمي [26].

تعتمد جودة أي واقى شمسي على قدرته في الحماية من الأشعة فوق البنفسجية و الذي يعبر عنه من خلال SPF ، و الذي يتم قياسه بشكل مثالي من خلال الاختبار على متطوعين بشريين. تم استخدام هذا النوع من القياس لسنوات عديدة، وعلى الرغم من كونه مفيداً ودقيقاً، إلا أنه عملية تستغرق وقتاً طويلاً ومعقدة ومكلفة [27]، و بسبب استخدام واقيات الشمس ذات عامل الحماية العالي ، يجب استخدام مستوى عالٍ من جرعات الأشعة فوق البنفسجية لتقييم عامل الحماية مما قد يعرض المتطوعين لأضرار كبيرة ؛ وبالتالي ، سيكون من الحكمة استبدال الاختبارات البشرية بالطرائق المخبرية [28]. لذلك، تم تكريس الكثير من الجهود لتطوير تقنيات في المختبر لتقييم الحماية الضوئية لمركبات واقية من الشمس. الطرائق في المختبر بشكل عام من نوعين: الطرائق التي تتضمن قياس الامتصاص أو انتقال الأشعة فوق البنفسجية من خلال طبقة منتج واقية من الشمس في ألواح الكوارتز أو الأغشية الحيوية وهي طرائق تحتاج الى أجهزة خاصة، والطرائق التي يتم فيها تحديد خصائص امتصاص عوامل الحماية من الشمس بناءً على التحليل الطيفي للمحاليل الممددة للواقيات والتي تسمى طريقة معادلة MANSUR [29].

وهي طريقة سهلة و بسيطة و قليلة التكلفة بحيث يتم تحضير محاليل ممددة من الكريمات الواقية من الشمس، ثم يتم القياس ضمن المجال (290-320 nm) و بعدها التعويض في المعادلة (1): [30]

$EE(\lambda)$  : قدرة كل طول موجي على إحداث تأثير حرق بالجلد ،  $I(\lambda)$  : الكثافة الاشعاعية،

$Abs(\lambda)$  : امتصاص العينة للأشعة، CF: معامل تصحيح (= 10).

قيم  $EE \times I$  هي ثوابت. تم تحديد القيمة بواسطة Sayre et al. والموضح في الجدول رقم (1) [30].

الجدول (1): قيم  $EE \times I$  عند كل طول موجة

عالمياً تتوافر الواقيات الشمسية بأشكال موضعية مختلفة مثل المستحلبات و الجل و الرذاذ ..... الخ [31]. الشكل الأكثر شيوعاً للواقيات الشمسية هي الكريمات، ويعرف الكريم على أنه مستحلب يجمع بين مكونين غير ممتزجين يتبعثر أحدهما (الطور الداخلي) ضمن الآخر (الطور الخارجي أو المستمر)، فعندما تتبعثر قطيرات الماء ضمن الزيت يكون المستحلب (م/ز)، وبالحالة المعاكسة يكون المستحلب من نمط (م/ز) [32].



تملك هذه التركيبات القدرة على الانتشار بسهولة على الجلد و على تشكيل طبقة واقية موحدة عند تطبيقها [33].

تؤثر جودة الكريم على فعالية الواقي الشمسي فالكريمات من أكثر الأشكال الصيدلانية عرضة للتخرب [34]. حيث تؤثر العوامل البيئية على استقرارها كدرجة الحرارة و الضوء و الرطوبة ، و من ناحية أخرى تؤثر الخواص الفيزيائية و الكيميائية للمكونات الفعالة و السواغات أيضا على ثبات المنتج و تلعب إجراءات التصنيع و مواد التعبئة دورا مهما في الحفاظ على ثبات المستحضرات [35] ، و بسبب احتواءها على طور مائي بنسبة أكثر من 20% تعتبر هذه الاشكال الصيدلانية هدفاً للمتعضيات الدقيقة [36].

يظهر هذا التخرب بعدة أشكال منها تغير واضح في الاتساق أو مظهر المستحضر، تغير اللون و الرائحة، انفصال المستحلب و تشكيل بلورات و تقلص المستحضر نظرا لتبخر الماء، والتغير بسبب النمو الميكروبي [37].

انطلاقا مما سبق تناول هذا البحث جودة الكريمات الواقية من الشمس المتوفرة ضمن السوق المحلية من حيث تحديد قيمة SPF التي لا تقاس أبداً ضمن الشركات المحلية وتسلط الضوء على مراقبة و تقييم جودة هذه المستحضرات التي تسوق كمستحضرات تجميل.

## مبررات البحث :

- الاختبارات المعتمدة عالميا لتحديد عامل الحماية من الشمس SPF هي الاختبارات في الجسم الحي مما أدى الى عدم مراقبة الواقيات الشمسية المصنعة محليا من ناحية SPF ، هذا اضطرنا الى البحث عن طريقة مخبرية اكثر سهولة و أقل تكلفة.
- كثرة الشركات المنتجة للواقيات الشمسية والتي معظمها هي شركات تجميلية .
- استخدام البنزوفينون بشكل كبير في الواقيات الشمسية.

- ضرورة استخدام الواقيات الشمسية في بلادنا على مدار العام كون المناخ في سوريا يتدرج بين المعتدل و الحار.
- عدم وجود دراسات أكاديمية على مستوى الجمهورية العربية السورية عن استخدام الواقيات الشمسية.

### هدف البحث :

- تقييم عامل الحماية من الشمس SPF للواقيات المدروسة بطريقة مخبرية سهلة و بسيطة و قليلة التكلفة عوضاً عن الطريقة في الجسم الحي.
  - تقييم أهمية وجود البنزوفينون في الواقيات الشمسية.
  - تقييم معالم الجودة للكريمات الواقية من الشمس و المسوقة محلياً.
- و لتحقيق هذا الهدف أجريت مجموعة من الاختبارات الفيزيائية، و الكيميائية، و الميكروبيولوجية، و تم تحديد SPF عامل الحماية من الشمس باستخدام التحليل الطيفي بجهاز سبيكتروفوتومتر.

## 1. المواد والأجهزة والطرائق المستخدمة

### 1. 1 المواد المستخدمة:

بنزوفينون 3 كمادة مرجعية نقية Standard ذات نقاوة تعادل % 99.7 ، ايتانول (Segma/Germany) ، أوساط زرع: Tryptone Soya Agar, Sabouraud ، Mannitol Salt Agar, Cetirimide Agar ، Dextrose Agar ، أزرق الميثيلين Methylene Blue ، ماء مقطر حديثاً من أجل عمليات التمديد.

### 2. 1 الأدوات والأجهزة المستخدمة:

أدوات زجاجية [بيشر، أرلنماير، دوارق حجمية، ممصات عيارية بأحجام مختلفة] ، أطباق بيترى (90 mm) ، عروة زرع، مراحح ميكرونية (0.45 um) ، مقياس درجة الحموضة (Jenway 3505/England) ، مقياس درجة اللزوجة (Sheen VM2-R/England) ، حاضنة (WTB binder B28-) (300280700000/Germany) ، عداة ميكروبيولوجية (WTB binder T36-201300/Germany) ، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (Jasco 860-CO/Japan) HPLC ، مقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية (Jasco 7800/Japan) ، جهاز تقطير الماء (WERTLAB 010106/Germany) ، حمام مائي دوّار (Grant XB2/England) ، مازج دوّار (Boeco OS-20/Germany) ، عدسة مكبرة ، ميزان إلكتروني حسّاس (Sartorius Basic ±0.1 mg GE2102 /Germany) ، حوض أمواج فوق الصوتية (Elma s 80H/Germany) ، صاد موصد (MEDNIF VX-) (280B/China).

## 2. العينات المدروسة

تم جمع العينات التجارية المدروسة للكريمات الواقية من الشمس و الحاوية على البنزوفينون 3 لثلاث شركات محلية A, B, C بقيم SPF مختلفة لكل شركة تتراوح بين 20 و 100 و تم اختيار طبختين لكل شركة و يوضح الجدول رقم (1) العينات المدروسة :

الرمز	SPF	المكونات	الشركة
A1F1	20	بنزوفينون 3 %1.6 اوكتوكريلين %3	A
A1F2		اوكتينوكسات %2 اوكتيسالات %1.4 ثنائي أكسيد التيتانيوم %0.8	
A2F1	30	بنزوفينون 3 %2.3 اوكتوكريلين %5	
A2F2		اوكتينوكسات %3 اوكتيسالات %2 ثنائي أكسيد التيتانيوم %1.4	
A3F1	50	بنزوفينون 3 %5 اوكتوكريلين %6	
A3F2		اوكتينوكسات %3 اوكتيسالات %1.42 ثنائي أكسيد التيتانيوم %1	
B1F1	30	بنزوفينون 3 %1.8	B

		اوكتوكريلين 6%	
B1F2		اوكتينوكسات 3%	
		اوكتيسالات 1.2%	
		ثنائي أكسيد التيتانيوم 1%	
B2F1	50	بنزوفينون 3 2.7%	
		اوكتوكريلين 7.5%	
		اوكتينوكسات 4%	
B2F2		اوكتيسالات 1.42%	
		ثنائي أكسيد التيتانيوم 1.4%	
CF1	100	بنزوفينون 3 6%	C
		اوكتوكريلين 10%	
		اوكتينوكسات 7.5%	
CF2		اوكتيسالات 2%	
		ثنائي أكسيد التيتانيوم 1.4%	

### 3. الطرائق المستخدمة:

أجريت الاختبارات على الكريمات الواقية من الشمس عند بداية فتح العبوات كررت كل تجربة ثلاث مرات و أخذ متوسط القراءات .

### 2.3 طريقة مراقبة الصفات الظاهرية

تم هذا الاختبار من خلال مراقبة قوام الشكل الصيدلاني بالعين المجردة عند خروجه من العبوة والذي يجب ألا يُبدي أي سيلان او انفصال للأطوار ، كما لوحظ مدى تجانس اللون أو حصول لمعان أو تقشُّد ما نتيجة لتخرب حصل على المستحلب أو تجمُّع للطور الزيتي.... إلخ، بالإضافة للانتباه للضغط الأولى عند فتح العبوة في بداية استخدامها ..

تم تطبيق كمية صغيرة على سطح الجلد و ملاحظة نسيج الكريم أو الشعور بالتدبق أو ظهور تقشُد أو تشحم أو حصول تدبق أو ظهور بقع بيضاء.....الخ [38].

وأجري اختبار الرائحة من خلال أخذ 2 غ من الكريم وجرّنت للحصول على سطح كبير نسبياً، ثم بعد دقيقتين أُجري الشم من بعد 4 سم [39].

### 3.3 طريقة تحديد نمط المُستحلب

تم الاعتماد على طريقة التلوين لمعرفة نمط المُستحلب بحيث تُخاط بضع قطرات من أزرق الميثيلين Methylene Blue مع العينة، فإذا امتزج الكريم مع الصبغة مع ظهور لون أزرق واضح، كان المُستحلب من النمط (زيت/ماء) ز/م، لأن الماء يُشكل الطور الخارجي. و بالحالة المعاكسة يكون المُستحلب من النمط (ماء/زيت) م/ز [38].

### 4.3 طريقة قياس درجة اللزوجة

قيست درجة اللزوجة بالاعتماد على ممانعة جسم الشكل الصيدلاني نصف الصلب لدوران كتلة معلّقة بمحور (Spindle) عند درجة حرارة 25 °م [40,41].

حيث تم قياس درجة اللزوجة وتسجيل القيمة بالسنتيبواز (Cp) بعد اختيار المحور (Spindle) المطلوب وعدد الدورات المناسبة لحدود اللزوجة المطلوبة بحسب تعليمات عمل جهاز قياس درجة اللزوجة حيث استُخدم المحور R5 بعدد دورات 60 RPM لقياس لزوجة الكريم وتم الاختبار بدرجة حرارة 25 °م حيث لا توجد حدود دستورية لاختبار اللزوجة.

### 5.3 طريقة قياس درجة الحموضة

وجب تحضير عيّات الكريم قبل قياس درجة الحموضة بحل 5 غ من المُستحضر في 100 مل ماء مقطر حتى تمام التجانس. قيست درجة حموضة المُستحضرات المدروسة بعد معايرة جهاز قياس درجة الحموضة، وتم تسجيل القيم المقاسة وحساب المتوسط ومقارنته مع الحدود المقبولة دستورياً [41].

### 6.3 طريقة معايرة المادّة الفعّالة

أجريت معايرة البنزوفينون 3 باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء و المطبقة باستخدام الشروط الكروماتوغرافية الموضحة في الجدول التالي [42] :

LC-18	العمود المستخدم
كحول ميثيلي و ماء (16:84) و v/v حمض الخل 10%	الطور المتحرك
1 ml/min	معدل التدفق
25 um	حجم الحقنة
305 nm	طول الموجة

تحضير المحاليل الخاصة بالمعايرة [42] :

المحلول العياري (4 مكغ/مل) من المحلول العياري المحضر بالطور المتحرك :  
 اخذ 2.5 mg في دورق لدورق 25ml ثم ناخذ 4 ml من هذا المحلول الى دورق 100 ml و نمدد بالطور المتحرك حتى خط العلام

محلول العينة 4 مكغ/مل من البنزوفينون المحضر بالطور المتحرك :

يتم وزن ما يعادل 2.5 mg في دورق لدورق 25ml ثم ناخذ 4 ml من هذا المحلول الى دورق 100 ml و نمدد بالطور المتحرك حتى خط العلام

وتم حساب النسبة المئوية للمادّة الفعّالة للبنزوفينون باستعمال العلاقة التالية:

نسبة المادّة الفعّالة (%) = (المساحة تحت قمة المادة المدروسة في محلول المعايرة/مساحة تحت قمة المادة نفسها في المحلول العياري) \* 100

### 7.3 طريقة الاختبارات الميكروبية (الجرثومية والفطرية)

#### 1.7.3 التعداد العام للجراثيم

تم تحضير معلق من عينات كريم بأخذ 10 غ من المُستحضر إلى بيشر نظيف وأضيف لها 1 مل من Polysorbates (عامل فعّال على السطح) من أجل استحلاب الكريم، واستُخدم المازج الدوّار من أجل الحصول على المعلق.

بعد تحضير العينات، أُخذ 10 غ الكريم وأضيف كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل وقاء فوسفاتي (pH = 7.2) معقّم وأغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً باستخدام حمام مائي دوّار ثم أُخذ 1 مل من هذا المحلول المحضّر إلى ثلاثة أطباق بتري تحوي Tryptone Soya Agar (TSA) مع وضع طبق شاهد يحوي TSA، وحُفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 35 °م لمدة ثلاثة أيام [40].

تم حساب متوسط عدد المستعمرات باستخدام العدّادة الميكروبيولوجية وفق المعادلة التالية [38]:

حيث أن:

(y): مجموع عدد المستعمرات في كل علبه من علب بيتري.

(n): عدد علب بيتري.

(x): نسبة التمديد.

### 2.7.3 الكشف عن وجود جراثيم الزائفة الزنجارية *Pseudomonas Aeruginosa*

بعد تحضير العينات، أُخذ 10 غ الكريم ونُقل كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل من (Tryptone Soy Broth Medium) المعقّم وأغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً



باستخدام حمام مائي دوّار وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م ثم أخذ 1 مل من المستنبت السائل وفُرشت على سطح (Cetrimide Agar medium) وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م.

اعتبرت العينة خالية من جراثيم الزائفة الزنجارية (Pseudomonas Aeruginosa) إذا لم تعط المستعمرات النامية على وسط (Cetrimide Agar) أي تآلق أخضر [40].

### 3.7.3 الكشف عن وجود جراثيم العنقوديات المذهّبة Staphylococcus Aureus

بعد تحضير العينات، أخذ 10 غ من الكريم ونُقل كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل من (Trypton Soy Broth Medium) المعقم وأُغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً باستخدام حمام مائي دوّار وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م ثم أخذ 1 مل من المستنبت السائل وفُرشت على سطح (Mannitol Salt Agar) وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م.

اعتبرت العينة خالية من جراثيم العنقوديات المذهّبة (Staphylococcus Aureus) عندما لا تكون المستعمرات النامية صفراء اللون [40].

### 4.7.3 التعداد العام للفطور

بعد تحضير العينة ، أخذ 10 غ من الكريم ونُقل كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل وقاء فوسفاتي (pH = 7.2) معقم وأُغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً باستخدام حمام مائي دوّار ثم أخذ 1 مل من هذا المحول المحضر إلى ثلاثة أطباق بتري تحوي (SDA) Sabouraud Dextrose Agar مع وضع طبق شاهد يحوي SDA، وحُفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 25 °م لمدة خمسة أيام [40].

تم حساب متوسط عدد المستعمرات باستخدام العدّادة الميكروبيولوجية على حسب المعادلة السابقة المذكورة .

### 8.3 تقييم عامل الحماية من أشعة الشمس SPF

تم تقييم عامل الحماية من الشمس SPF للمستحضرات باستخدام مقياس الطيف الضوئي - وتم حسابها عن طريق تحضير محاليل ممددة من العينات باستخدام الايتانول ثم قياس امتصاصية العينات و التعويض في معادلة MANSOUR التالية [30]:

#### تحضير العينة [30] :

يوزن 1g من الكريم و ينقل إلى دورق حجمي سعة 100ml و يضاف الايتانول حتى خط العلام و تمزج بالامواج فوق الصوتية لمدة 15 دقيقة ثم ترشح بواسطة ورق ترشيح

يؤخذ 10 ml من المحلول و تمدد حتى 200 ml ثم توضع في الجهاز و تسجل الامتصاصيات بمدى من 290 nm و حتى 320 nm باستخدام جهاز سبيكتروفوتومتر و التعويض في المعادلة 1

#### 4. النتائج و المناقشة

#### 1.4 اختبار المواصفات الظاهرية

كان لون مستحضرات جميع الشركات أبيض و يعود ذلك الى لون المواد الأولية المستخدمة في الصيغة ولا يوجد اختلاف بين ألوان طبخات الشركة ذاتها أو بين الشركات المختلفة.

أما بالنسبة للرائحة فكانت جميع المستحضرات ذات رائحة عطرية. قد تعود الرائحة العطرية إلى البنزوفينون 3 أيضا كونه المركب الوحيد من بين المكونات ذو الرائحة العطرية أو إلى إضافة مواد معطرة الى المستحضرات كونها تعد من مستحضرات التجميل و من المستحب ان تكون ذات رائحة عطرية.

بالنسبة قابلية المد على الجلد جميع المستحضرات ذات خواص جيدة باستثناء الشركة C للطبختين كانت توجد صعوبة في المد على الجلد وقد يعود ذلك الى ارتفاع تراكيز المواد الفعالة بالمقارنة مع بقية المستحضرات أو طبيعة السواغات المستخدمة.

لم يُسمع صوت فقاعة هوائية واضح عند فتح الانبوب للمرة الأولى وكان قوام المُستحضرات المدروسة متجانس ولم يظهر عليها أي مظاهر انفصال أو تخرب.

تعتبر الاختبارات الحسية من الاختبارات الأولية على المستحضرات الصيدلانية وتكمن أهميته في أنه: يعطي فكرة مبدئية عن جودة تصنيع المستحضر الصيدلاني ومقاومته للظروف التي تعرض لها و يعطي فكرة عن إمكانية تقبل المريض للمستحضر. رفضه يؤدي عدم إتمام بقية فحوص المراقبة الدوائية و يكون فشل الاختبار الحسي للمستحضر كافيا لرفض المستحضر.

## 2.4 تحديد نمط المُستحلب

لم تمتزج مستحضرات الشركة B مع ملون أزرق الميثيلين Methylene Blue مما يدل على أن نمط المستحلب هو م/ز لهذه المستحضرات.

يفضل استخدام النمط م/ز في الواقيات الشمسية للحفاظ على طبقة مستمرة من الكريم على الجلد و بالإضافة إلى أن الزيوت الداخلة بتركيب هذا النمط يمكن أن يكون لها خواص ماصة للأشعة فتساعد في الحماية، و الأهم أن لا يزول بسهولة في حال التعرق و أن يقاوم الغسل أثناء ممارسة الأنشطة كالسباحة.

تلونت كل من طبخات الشركات A و C مع لملون أزرق الميثيلين Methylene Blue مع ظهور لون أزرق واضح مما يدل أن نمط مُستحلب هذه المُستحضرات هو ز/م و قد يعود سبب اختيار نمط المُستحلب ز/م في مثل هذه المستحضرات لأن هذا النمط مناسب لذوي البشرة الدهنية [43] و هو منتشر كثيراً في بلادنا.

#### 4.4 قياس درجة اللزوجة

قيست درجة اللزوجة كما ذكر سابقاً، وتبين ما يلي:

امتلكت المُستحضرات المدروسة عند بداية فتحها قيمةً للزوجة تراوحت بين (5000-6500) Cp

نلاحظ تفاوتاً في لزوجة الطبخات التابعة لشركات مختلفة، قد يعود لاختلاف السواغات المستخدمة ونسبتها.

كانت كريمات الشركة C هي الأعلى لزوجة بين كريمات الشركات المدروسة وهذا ما قد يفسر صعوبة المد على الجلد لهذه الكريمات و الذي يعزى الى ارتفاع تراكيز المواد الفعالة المستخدمة ضمن الصيغة.

وتبين وجود اختلاف بين لزوجة طبخات الشركة A بمختلف قيم SPF لها (موضح في الشكل 1)، قد يُعزى سبب تفاوت اللزوجة إلى اختلاف الحمل البيولوجي بين الطبخات الدوائية و الذي أدى الى اختلاف عدد المستعمرات الجرثومية بين الطبختين كما هو موضح في نتائج الفحص الميكروبي ، حيث تتغذى الميكروبات على السواغات كالسليولوز والنشاء والتي تعمل على رفع اللزوجة فيتحول الكريم إلى شكل صيدلاني أقل لزوجة [44].

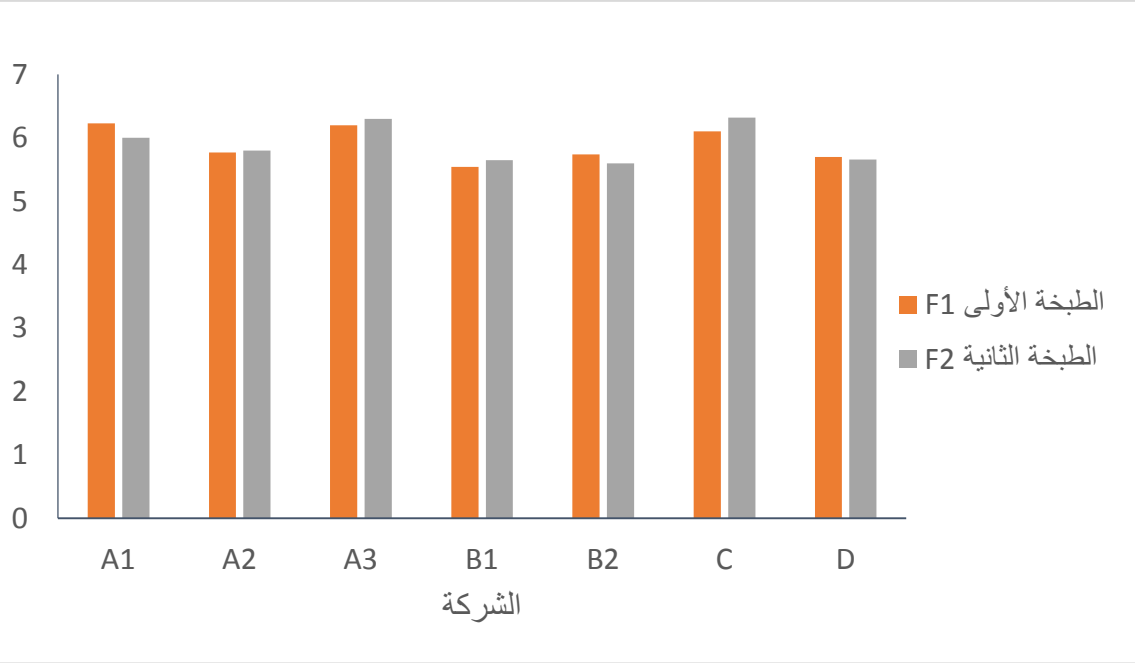
لم يلاحظ وجود أي ارتباط بين قيم SPF المختلفة ضمن الشركة الواحدة و لزوجة هذه المستحضرات .

الشكل (1) : درجة لزوجة طبخات الشركات المدروسة

#### 5.4 قياس درجة الحموضة

امتلكت المُستحضرات المدروسة عند بداية فتحها قيماً لدرجة الحموضة (pH) تراوحت بين (5.5-6.8) درجة وهي ضمن المجال (5-7) وهو المجال المناسب لتحمل الجلد والأنسجة و لم يلاحظ أي اختلاف بدرجة الحموضة عند اختلاف قيمة ال SPF . ولا يوجد اختلاف ملحوظ بين طبخات الشركة الواحدة أو بين الشركات المدروسة (كما هو مبين في الشكل 2).

و تكمن الأهمية الأساسية في قياس درجة حموضة المستحضرات الموضعية في التأكد من ثباتية المستحضر و ضمان تحمل الجلد و الأنسجة للمستحضر المطبق و أيضا يمكن أن يؤثر الأس الهيدروجيني بشكل كبير على فعالية البنزوفينون 3 بسبب التغيرات في خصائص الامتصاص [15] . و هذا بدوره سيؤثر على خواص امتصاص الواقي الشمسي و بالتالي على عامل الحماية من اشعة الشمس .



الشكل (2) : درجة حموضة طبخات الشركات المدروسة

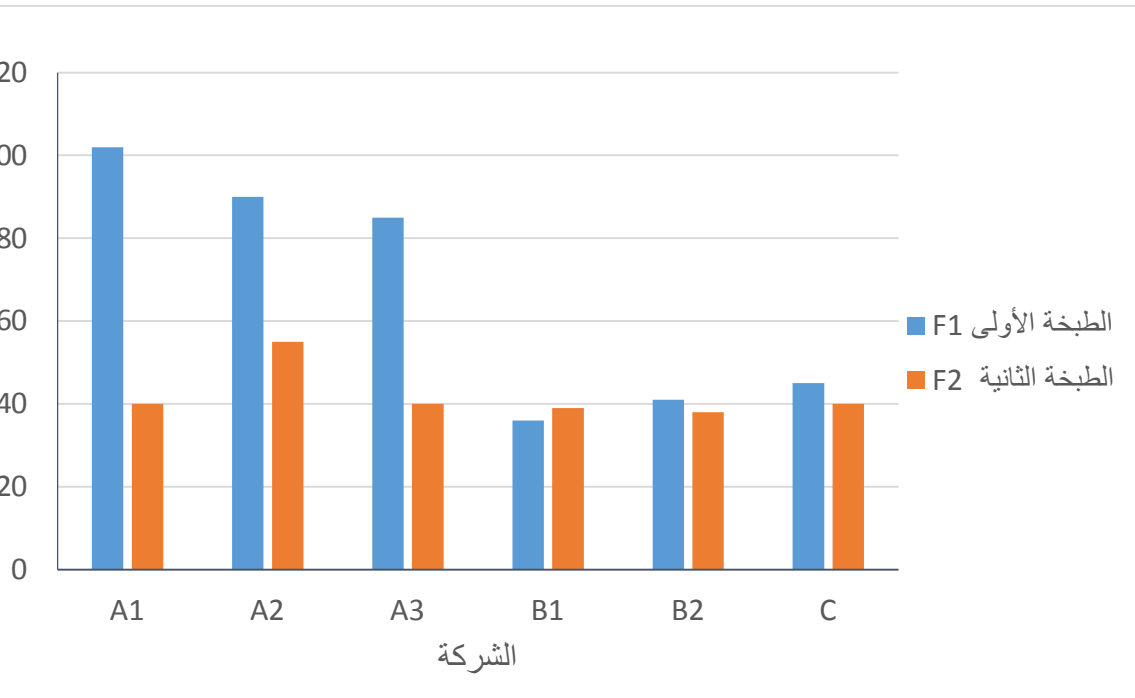
#### 6.4 الاختبارات الميكروبية (الجرثومية والفطرية)

كان تعداد المستعمرات الجرثومية و الفطرية ضمن المجال الدستوري المسموح (كما هو موضح في الشكل 3)، لكن نلاحظ وجود اختلاف في عدد هذه

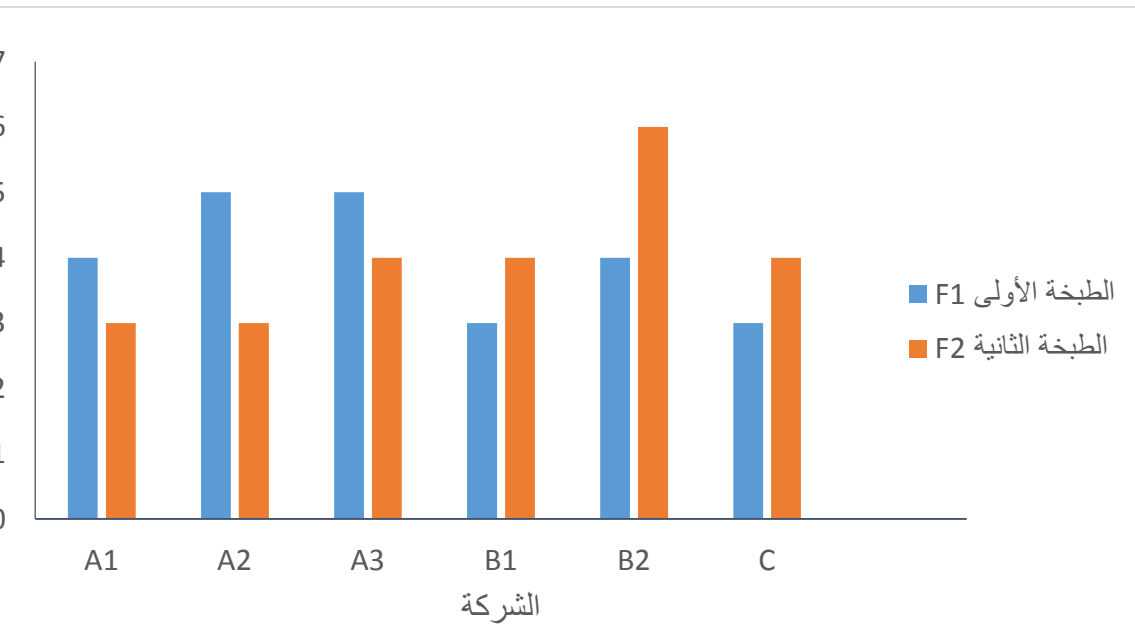
المستعمرات بين طبخات الشركات المختلفة و الذي يعزى الى اختلاف المادة الحافظة المستخدمة أو اختلاف السواغات ضمن الصيغة.

ايضا نلاحظ تفاوت كبير في عدد المستعمرات الجرثومية و الفطرية بين طبخات الشركة A بمختلف قيم SPF لها، فيمكن أن يعزى إلى اختلاف تاريخ إنتاج كل طبخة وبالتالي تعرضها لشروط حفظ وتخزين مختلفة و عدم فعالية نظام الحفظ المستخدم.

في مستحضرات الشركتين B و C نلاحظ ارتفاع في عدد المستعمرات الفطرية بصورة اكبر بالمقارنة مع عدد المستعمرات الجرثومية و الذي يمكن أن يفسر باستخدام مواد حافظة ضعيفة الفعالية في تثبيط نمو المستعمرات الفطرية . ما قد يشكل خطوة لان هذه المستحضرات غير مجزاة و قد تتعرض لعمليات فتح و إغلاق متكررة مما قد يسبب تزايد كبير أثناء الاستخدام وبالتالي تؤثر على جودة الواقي الشمسي و على صحة المستخدم أيضا .



الشكل 3 : التعداد العام للجراثيم في العينات المدروسة





الشكل 4 : التعداد العام للفطور في العينات المدروسة

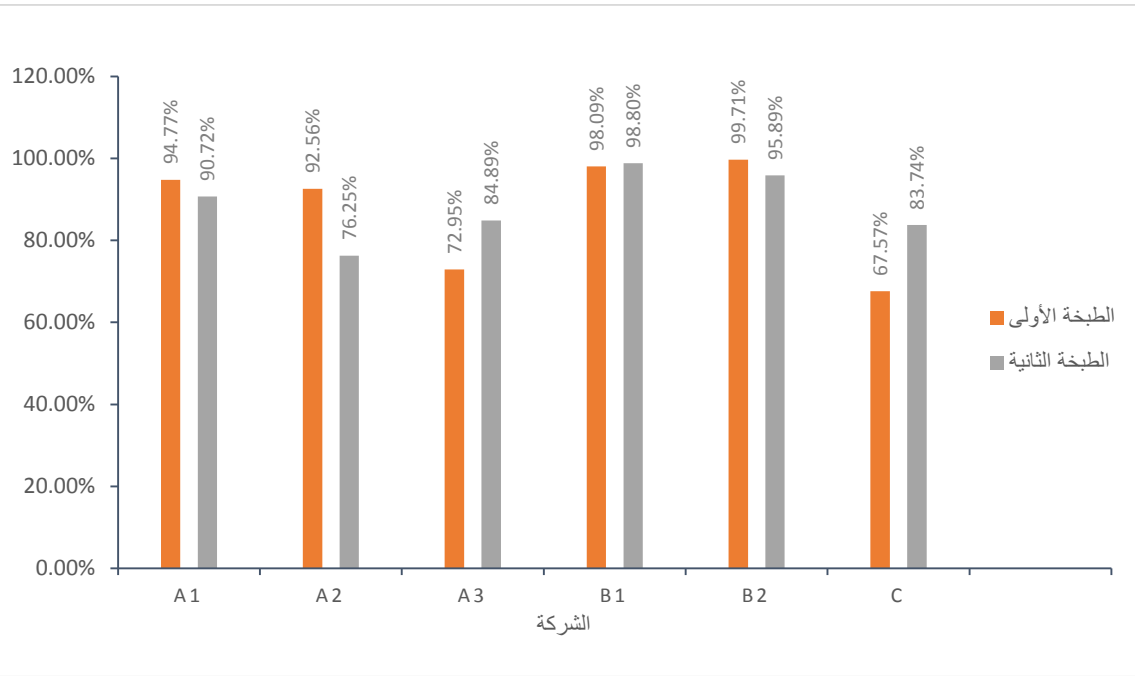
#### 7.4 معايرة المادة الفعالة

تعد من أهم اختبارات المراقبة لجميع الاشكال الصيدلانية وتمثل المعايرة تحديد المحتوى الكمي من المادة أو المواد الفعالة في المستحضر.

استخدمت طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء الموصوفة سابقا للتحديد الكمي للبنزوفينون 3 في الكريمات المدروسة.

امتلكت مستحضرات الشركتين A و C نسبة من مادة البنزوفينون 3 أقل المجال الدستوري المسموح و هو من 97% حتى 103% حسب دستور الادوية الأميركي 38 (كما هو موضح في الشكل 5). بسبب الثبات العالي للبنزوفينون و صعوبة تجربه يمكن تفسير ذلك أنه بسبب غلاء ثمن المادة الأولية دفع الشركات الى الغش بعدم وضع الكمية الصحيحة من المادة .

الشركة B جميع الطبخات كانت ضمن المجال الدستوري المسموح باستثناء الطبخة B2F2 كانت خارج المجال لكن بقيمة قريبة جدا من الحد الأدنى المسموح.



الشكل 5: معايرة البنزوفينون 3 في العينات المدروسة

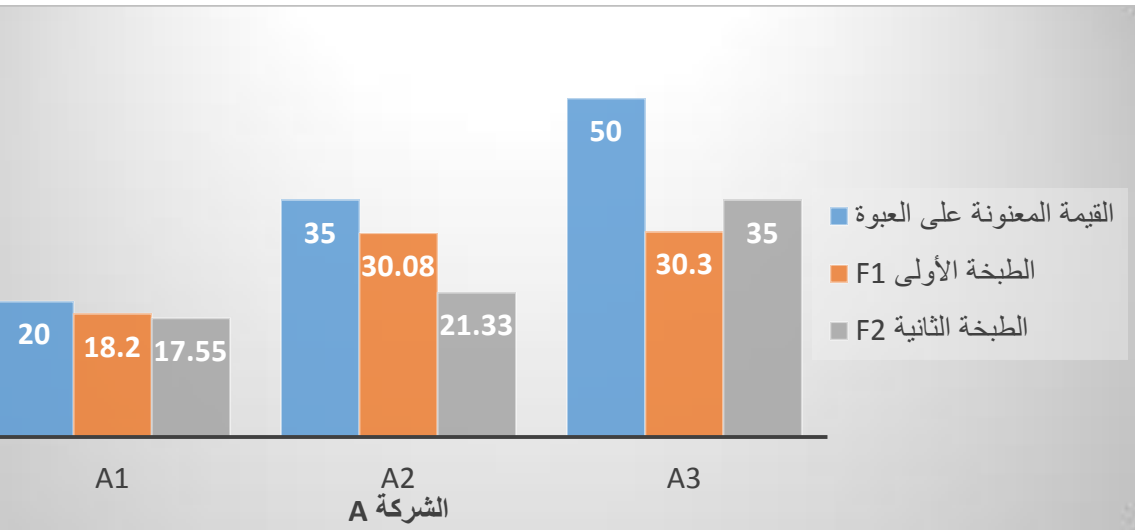
#### 8.4 تقدير عامل الحماية من اشعة الشمس SPF

باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV-vis القادر على قياس شدة الضوء المار عبر عينة أو قياس الامتصاص. وبعد قياس الامتصاصيات ضمن المجال (290-320) UVB ثم التعويض في المعادلة لحساب SPF أظهرت النتائج أن معظم العينات كانت قيمة SPF لها أقل من القيمة المعنونة على العبوة (كما هو مبين في الأشكال 5،6،7)

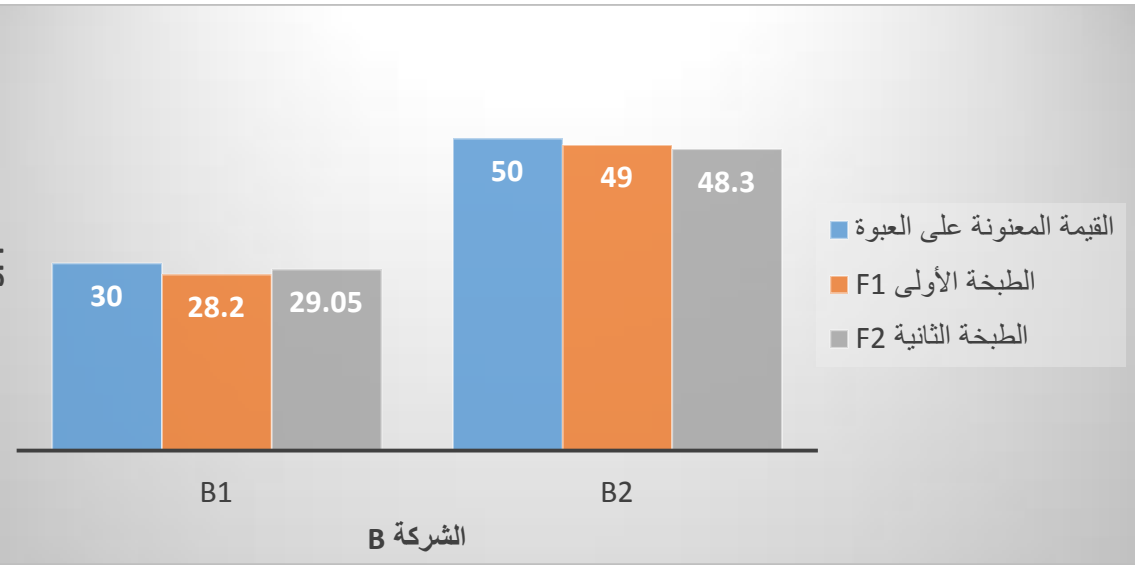
حيث بالنسبة للشركة A و C كانت قيمة SPF المقاسة للعينات بعيدة عن قيمة SPF المعنونة على العبوة لهذه المستحضرات باستثناء عينات الشركة A عند قيمة SPF20 كانت القيم بالنسبة للطبختان متقاربة و قريبة من القيمة المعنونة و التي يسهل الوصول إليها باستخدام التراكيز المنخفضة من المواد.

أما الاختلاف بين قيم SPF المعنونة و المقاسة بالنسبة لباقي العينات قد يعزى ذلك بشكل رئيسي إمكانية التلاعب يتراكيز المواد ضمن صيغة الواقي الشمسي بسبب عدم وجود مرجع موحد لصناعة الواقيات الشمسية إضافة الى أن الشركات المحلية لا تقوم بفحص تحديد SPF لمنتجاتها إضافة الى الغش بعد وضع الكميات الصحيحة من المواد الأولية بسبب غلاء ثمنها و الذي لوحظ من معايرة مادة البنزوفينون 3 .

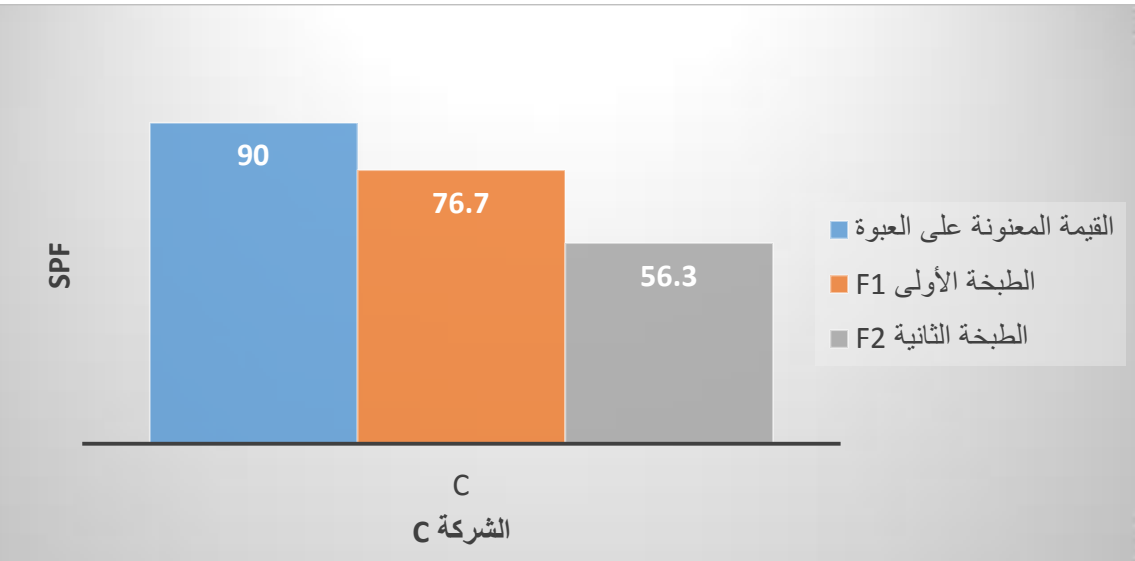
يمثل عامل الحماية من الشمس (SPF) فعالية تركيبة الواقي الشمسي في الحماية من الأشعة فوق البنفسجية UVB بشكل رئيسي . و لكن لتكون فعالة بشكل مثالي في الوقاية من سرطان الجلد وتشكيل التجاعيد والشيخوخة الشمسية وحروق الشمس وأضرار الجلد الأخرى يجب أن تمتص هذه المنتجات الأشعة فوق البنفسجية ضمن المجال (290 إلى 400 نانومتر).



الشكل 5 : عامل الحماية من الشمس للشركة A



الشكل 6 : عامل الحماية من الشمس للشركة B



الشكل 7 : عامل الحماية من الشمس للشركة C

## الاستنتاجات و التوصيات :

تسوق الواقيات الشمسية على أنها مستحضرات تجميل لذلك يتم الاهتمام بالصفات العيانية مثل القوام و الرائحة و اللون و قد كانت جميع المستحضرات ذات خواص عيانية جيدة.

تعتبر الطريقة المتبعة في تحديد عامل الحماية من الشمس مفيدة لأنها توفر أداة سريعة و تمكنا من المقارنة بين الشركات المختلفة و تقلل من عدد التجارب في الجسم الحي و المخاطر المتعلقة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية للأشخاص . و أوضحت ان معظم الشركات كانت قيمة عامل الحماية أقل من القيمة المعنونة باستثناء الشركة B .

و عند المقارنة بين تركيز البنزوفينون 3 و المواد الأخرى المكونة للمستحضرات و قيم عامل الحماية من الشمس المقاسة نجد أن الشركة B بقيمة عامل حماية 50 و الحاوية على 2.5% من البنزوفينون 3 قد حققت نفس عامل الحماية للمستحضر الحاوي على تركيز 5% مع تراكيز أقل من باقي المواد المكونة للمستحضر مع فشل المستحضرين في الحماية الكافية ضمن مجال UVA و الذي هو السبب الرئيسي لاستخدام البنزوفينون 3 في الواقيات كونها تصنف من الواقيات الكيميائية واسعة الطيف أي يمكن التقليل أو حتى الاستغناء عن هذه المادة ضمن المستحضرات بسبب سميتها .

يوجد توجه عالمي بالتخلي عن استخدام هذه المادة في الصناعات المختلفة لذلك نوصي بما يلي :

- مراقبة جودة المزيد من الواقيات الشمسية الحاوية على البنزوفينون 3 ضمن مزائج مختلفة من الواقيات الفيزيائية و الكيميائية.

- التأكيد على أهمية مراقبة جودة مستحضرات التجميل عامة و الواقيات الشمسية بشكل خاص و بشكل أكبر من الناحية الميكروبيولوجية التي تُغفل في مثل هذه المستحضرات.
- العمل على ادخال المستخلصات النباتية في صيغة الواقي الشمسي و التي أثبت أن للعديد منها قدرة عالية على الحماية من أشعة الشمس
- تجنب استخدام الواقيات الحاوية على البنزوفينون 3 للأطفال و النساء الحوامل و استخدام الواقيات الفيزيائية التي اثبت أنها أكثر أماناً.

### المراجع :

1. Shin D.W. 2020-Various biological effects of solar radiation on skin and their mechanisms: implications for phototherapy. Animal Cells and Systems, Korean, 181-188.
2. Farkas R, 2012.ELABORATION OF NEW SUNSCREEN AGENTS. in Department of Organic Chemistry and Technology.BUDAPEST UNIVERSITY OF TECHNOLOGY AND

ECONOMIC Faculty of Chemical and Bioengineering, Hungary.

3. Lowe NJ, Meyers DP, Wieder JM, et al,1995- Low doses of repetitive ultraviolet A include morphologic changes in human skin. J Invest Dermatol. 105:739–743.
4. Battie C, Verschoore M, 2012- Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology 78:9- 14.
5. Rowland FS, 1996- Stratospheric ozone depletion by chlorofluorocarbons (Nobel lecture). Angewandte Chemie- International Edition in English ,35(16):1786- 1798.
6. Sun Protection Factor (SPF) . The United States Food and Drug Administration (FDA). (2017). <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/sun-protection-factor-spf>
7. Seite S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, et al, 2000- A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed .16:147-55
8. Bernerd F, Vioux C, Asselineau D, 2000- Evaluation of the protective effect of sunscreens on in vitro reconstructed human skin exposed to UVB or UVA irradiation. Photochem Photobiol .71:314-20.

9. André O. Barel Marc Paye Howard I. Maibach,2009-Handbook of Cosmetic Science and Technology. Informa Healthcare USA, Inc.
- 10.F. Vela-Soria, I. Jiménez-Díaz, R.et all,2011-Determination of benzophenones in human placental tissue samples by liquid chromatography– tandem mass spectrometry. Talanta, 85, 1848.
- 11.I. Tarazona, A. Chisvert, Z. León and A. Salvador,2010-Determination of hydroxylated benzophenone UV filters in sea water samples by dispersive liquid–liquid microextraction followed by gas chromatography–mass spectrometry. J. Chromatogr. A, 1217, 4771–477.
- 12.S. Ramos, V. Homem, A. Alves and L. Santos, 2015-Advances in analytical methods and occurrence of organic UV-filters in the environment-a review. Sci. Total Environ., 526, 278–311.
- 13.OXYBENZONE;PubChem.National Library of Medicine,2021.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxybenzone>
- 14.USP 38/NF 33,2015,THE UNITED STATES.
- 15.Natalie G. K. Wong, Jacob A, et al, 2019-Mapping the Intrinsic Absorption Properties and Photodegradation Pathways of the Protonated and Deprotonated Forms of the Sunscreen



Oxybenzone. Physical Chemistry Chemical Physics .

16. European Food Safety Authority. EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavoring and processing aids (CEF). The EFSA Journal. Available online: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1104>, July 2, 2014.
17. Jiang R, Roberts MS, Collins DM, et al, 1999- Absorption of sunscreens across human skin: an evaluation of commercial products for children and adults. Br J Clin Pharmacol;48(4):635 – 7.
18. Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, Angerer J, et al, 2010- Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk correlation of UV filters with use of cosmetics. Chemosphere;81(10):1171–83.
19. Molins-Delgado D, Olmo-Campos MD, Valeta-Juan G, et al, 2018 Determination of UV filters in human breast milk using turbulent flow chromatography and babies' daily intake estimation. Environ Res.;161:532–9.
20. Suzuki T, Kitamura S, Khota R, et al, 2005- Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. Toxicol Appl Pharmacol;203(1):9 – 17.
21. Kunisue T, Chen Z, Louis GMB, Sundaram R, Hediger ML, , et al, 2012- Urinary concentrations

- of Benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis. Environ Sci Technol.;46(8):4624–32.
22. Yang B, Ying GG, 2013- Oxidation of benzophenone-3 during water treatment with ferrate(VI). Water Res;47(7):2458–66.
23. WILSON RD,2007-PRINCIPLES OF HUMAN TERATOLOGY: DRUG, CHEMICAL, AND INFECTIOUS EXPOSURE. J OBSTET GYNAECOL CAN. 29: 911-917
24. IARC (2012). Benzophenone. Available online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-007.pdf> July 1, 2014.
25. Burnett ME, Wang SQ,2011-Ultraviolet Radiation and the Skin: An In-Depth Review. Photodermatol Photoimmunol Photomed 27: 58.
26. Wang SQ, Dusza SW,2009-Assessment of sunscreen knowledge: a pilot survey. British Journal of Dermatology 161:28- 32.
27. Autier P, Boniol M, Severi G, Dore JF,2001-Quantity of sunscreens used in European students. Brit J Dermatol 144: 288.
28. MARIA P, EDOARDO Z, PIERGIORGIO N, ANDREA P, DENIS G, ANDMAURO A,2012- In vitro evaluation of sunscreens : an update forthe clinicians. ISRN Dermatology

29. Gasparro FP, Mitchnick M, Nash JF,1998- A Review of Sunscreen Safety and Efficacy. Photochem Photobiol 68: 243.
30. Walters C, Keeney A, Wigal C, Johnston C, Cornelius R,1997-The Spectrophotometric Analysis and Modeling of Sunscreens. J Chem Edu 74: 99.
31. Le Thi Nhu Ngoc 1, Vinh Van Tran 1,et al, 2019-Recent Trends of Sunscreen Cosmetic: An Update Review.j Cosmetics .
32. B. A. Khan, N. Akhtar, H. Muhammad, S. Khan, and K. Waseem, “Basics of pharmaceutical emulsions : A review Basics of pharmaceutical emulsions : A review,” no. December, 9999
33. Schröder, B.; Ohrmann, R.; Issleib, M.; Endlein, E, 2015-O/W-Emulsifiers, O/W-Emulsions and Methods of Manufacture Thereof. US8961943B2, 24 February.
34. SAFILA N, SIDRA S, 2019-DEGRADATION IN PHARMACEUTICAL CREAMS: ASCORBIC ACID DEMONSTRING PHENOMENON. JOURNAL OF BIOEQUIVALENCE AND BIOAVAILABILITY.
35. Kaur M, Kaur G, Kaur H, Sharma S, 2013-Overview on stability studies. International Journal of Pharmaceutical Chemical and Biological Sciences 3: 1231-1241.

- 36.P. Bakker and H. Woerdenbag, , 2012-  
Dermatological Preparations for the tropics. 2012  
Beta Seince Shop, University of Groningen, The  
Netherlands.
- 37.THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA,  
2019.
- 38.ALMARDENE MA., 2014-Quality Control,  
Damascus University.Syria, In Arabic.
- 39.DASOKI E., 1986- QUALITY CONTROL OF  
DRUGS AND THEIR TECHNICAL  
PROBLEMS, QATAR NATIONAL  
LIBRARY.QATAR, IN ARABIC.
- 40.BRITISH PHARMACOPOEIA, 2015,  
LONDON.
- 41.MARIA J, SOUSA V, MANUEL M, HABIB M.,  
2017-DETERMINATION OF THE STABILITY  
OF COSMETIC FORMULATIONS WITH  
INCORPORATION OF NATURAL  
PRODUCTS INSTITUTO POLITECNICO, 1-89.
- 42.FERNANDA M, YRIS M, FABIANA T. M. C.  
(2011). DETERMINATION OF THREE  
ULTRAVIOLET FILTERS IN SUNSCREEN  
FORMULATIONS AND FROM SKIN  
PENETRATION STUDIES BY HIGH-  
PERFORMANCE LIQUID  
CHROMATOGRAPHY.INTERNATIONAL  
YEAR OF CHEMISTRY.

43.MOOK J H, NAIR D E., 1933-VISCOSITY STUDIES OF FLUID CREAM-JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, 1-8.

44.EMAN A, MONA B, SEDIK Z., 2018-THE RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY OF COSMETIC (HAIR CONDITIONING CREAM) AND MICROBIAL ACTIVITY DURING STORAGE PERIOD.RESEARCHGATE, 1-22..

