المملكة العربية السعودية
وزارة التعليم العالي
جامعة الملك عبد العزيز بجدة
عمادة الدراسات العليا و البحث العلمي
كلية التربية للبنات – الأقسام العلمية
قسم الكيمياء

خطة بحث مقدمه ضمن متطلبات نيل درجة دكتوراه الفلسفة في العلوم

بعنوان

"دراسات كيفية وكمية لبعض مكونات مستحضرات تفتيح البشرة و تأثيراتها البيولوجية"

"Qualitative and Quantitative Studies of Some Ingredients of Skin Whitening Cosmetics and It's Biological Effects"

إعداد

المحاضر/ فاتن زين العابدين زيني

ماجستير كيمياء تحليلية

إشراف

مشرف رئيسي: د. أميرة صالح العطاس

أستاذ مشارك في الكيمياء التحليلية

بكلية التربية للبنات– الأقسام العلمية - جامعة الملك عبد العزيز

مشرف مساند: أ. د. حسن عبد القادر البار

أستاذ الكيمياء العضوية

كلية العلوم - جامعة الملك عبد العزيز بجدة

عام ١٤٢٨هـ - ٢٠٠٧ م

رئيسة القسم	وكيلة الدراسات العليا	عميدة الكلية
د. خديجة الزايدي	**د. فائزة باوزير**	**د. سناء عرب**

الفهرس

الموضوع	الصفحة
اولاً: المقدمة	1
ثانياً: أهمية البحث	2
ثالثاً: المسح الأدبي	3
رابعاً: الأهداف	12
خامساً: خطوات البحث	12
سادساً: المواد الأولية تحت الدراسة	12
سابعاً: المستلزمات والأجهزة	13
ثامناً: المراجع	14

بسم الله الرحمن الرحيم

- **أولاً: المقدمة** **Introduction**

استخدمت مستحضرات التجميل ما قبل عصور الفراعنة، وكانت مألوفة في عصر الإغريق القديم والإمبراطورية الرومانية، و هي مواد تستخدم لتجميل جسم الإنسان وتعتبر من المنظفات البسيطة واستخدامها منتشر في العالم.[1] الفكرة لاستخدام مستحضرات التجميل (مواد أو أدوات) في تجميل المظهر الخارجي للجسم لم تتغير خلال كل تلك العصور، فاستخدامها كان ولا يزال يرمي لإظهار الصحة والشباب و الجمال لأنها تركز على الجمال مهما تعددت أساليبه فألوانها تخفي الوجنة والشفاه الشاحبتين وكذلك الشعر و الأظافر الباهتة[2].

و كانت المرأة خاصة و لاتزال تهتم بلون بشرتها الفاتح الأكثر بياضاً و صفاءً و رونقاً، لذا استخدمت العديد من الكريمات و الخلطات و الأدوية و الأعشاب لتفتيح لون بشرتها و كذلك لإزالة البقع و الهالات السوداء و آثار الجروح و الحروق و الندبات و حب الشباب و عامةً القضاء على البشرة السوداء في الجسم.

هناك تكرار للشكوى من الناس عدم الراحة بعد استخدام مستحضرات التجميل خاصة تلك المتعلقة بالوجه و ذلك لحدوث التهابات، و ينتج عن حساسية الجلد للكيماويات المختلفة في مستحضرات التجميل والتي من المفترض أنها لا تضر بالجلد [3]. و هذا يعتمد على نوع المواد الكيميائية وعدد مرات استخدام المستحضر و يبدو أن الإفراط في استخدام مستحضرات التجميل في المجتمعات المتحضرة أدى لزيادة حالات التهاب الجلد بها [4]. كما سجلت العديد من الامراض المصاحبة لاستخدام كريمات تفتيح لون البشرة كما سيتضح في المسح المرجعي اللاحق.

و عموماً العديد من مكونات مستحضرات التجميل لم تندرج في منظمة الغذاء والصحة الأمريكية (FDA) حيث لم تجرى عليها الاختبارات المعتمدة و بالتالي إباحتها بنسب معينة حيث يعتمد أمانها على الصحة العامة.

و لهذا السبب فإن العديد من الشركات المنتجة لمستحضرات التجميل لا تكتب مكونات مستحضراتها على المنتج (لأنه غير مختبر) وأيضاً تحجب نتائج الدراسات التي تجرى على تلك المكونات بحجة أنها ملكية فكرية للشركات، ولعدم استعمالها من قبل شركات منافسة .. الخ. الأدوية تتفق في ذلك مع مستحضرات التجميل في هذا الجدال وهذا يحتم وجود مؤسسات جديدة تهتم بعمل الاختبارات الضرورية على المنتج العلاجي أو التجميلي الذي يستخدمه المستهلك فيؤمن العلاج الجيد للمريض وفي نفس الوقت يحمي مصالح شركات التجميل [5].

- **ثانياً: أهمية الدراسة** **Importance of The Study**

نحن لا نستطيع منع مستحضرات التجميل، ولكن فقط نحد من استخدامها بأن نعلم ونساعد مستخدميها في كيفية اختيارها والحذر عند استخدامها لأن الوقاية خير من العلاج [4].

هناك الكثير من الآثار الجانبية لاستعمال منتجات تفتيح البشرة منها على سبيل المثال:

١. طبقا لما أثبتته العديد من الدراسات التي أجريت على مستحضرات تفتيح البشرة فإن العوامل الفعالة في هذه المنتجات مثل الزئبق الرصاص و الزرنيخ تقوم بتعطيل عمل الخلايا التي تقوم بإنتاج صبغة الميلانين و بذلك يفقد الجلد احد أهم العوامل في حمايته من الأشعة فوق البنفسجية [٦،٧].

٢. يشتكي مستخدمي كريمات تفتيح البشرة من عدة مشاكل رئيسة منها حب الشباب، العدوى الطفيلية، الأكزيما، الالتهابات و الحساسية.

أجريت دراسة [٨] كانت لعينة من السيدات يبلغ عددهن ٥٩٩ سيدة تتراوح أعمارهن ما بين ١٧ و ٧٠ عاما وجد أن ٣٦٨ سيدة من عينة الدراسة يستخدمن مستحضرات تفتيح البشرة (في مدة متوسطها ٤ سنوات) و هن يعانين العديد من المشاكل الصحية.

٣. تعتبر أكثر مشاكل استخدام الهيدروكينون شيوعا هي الحساسية و الحكة الجلدية.

٤. تتزايد التهابات الجلد عندما يقل الرقم الهيدروجيني لاحماض الفا هيدروكسي في المركب. والكريمات التي تحتوي على جليكوكليك أو حمض لاكتيك أكثر من ١٠ % تعتبر كريمات سلبية، مع العلم بأن حمض الجليكوليك عند هذا التركيز لا يعتبر مضراً أما حمض اللاكتيك عند هذا التركيز فلا يسبب الطفح الجلدي مباشرة[٦].

٥. هناك بعض المنتجات الطبيعية مثل الاربيوتين التي تثبط عمل انزيم التيروسيناز في الخلايا المنتجة للميلانين وهذه الطريقة هي أكثر الطرق آمانا و فاعلية[7].

الانتشار المتزايد لهذه المستحضرات والإقبال المتزايد عليها من الناس و كذلك تفاوت الأسعار و تفاوت التركيبات عشبية وغير عشبية و طبية وغير طبية فضلاً عن الحالات المرضية المسجلة نتيجة استخدام هذه المستحضرات كل هذا يدعونا لدراسة تركيب مستحضرات تفتيح البشرة في السوق و تعريف المركبات والعناصر الفعالة و المكونات الأخرى ودراسة تأثيراتها البيولوجية على الجلد و ستتناول هذه الدراسة كريمات تفتيح البشرة المنتشرة في الصيدليات والأسواق التجارية المحلية و الدولية و بعض ما يعرض على القنوات الفضائية سواء كانت لشركات عالمية أو شركات صغيرة.

- **ثالثاً: المسح المرجعي** **Literature Review**

تم إجراء الكثير من الدراسات والأبحاث حول مستحضرات التجميل بمختلف أنواعها وحول مستحضرات تفتيح لون البشرة على وجه الخصوص للوقوف على محتواها من عناصر ثقيلة ومركبات ومدى فعاليتها عند الاستخدام وكذلك تأثيراتها البيولوجية على البشرة والصحة العامة للإنسان وسيتم استعراض بعض هذه الدراسات السابقة حسب التقسيم التالي:

١- تصنيع مستحضرات تفتيح البشرة **Synthesis of Whitening Cosmetics**

- إختلاف لون البشرة يعتمد على نوع السلالات البشرية وعلى وقت الفصل من السنة وعلى نوع وكمية وتوزيع الميلانين في البشرة الذي يلعب دوراً حاسماً في تحديد لون البشرة، لذا كان في السنوات الأخيرة اختزال صناعة الميلانين داخل الخلايا مهم جداً للوصول إلى تفتيح لون البشرة.
و نتيجة لتأثيرات الحساسية و السمية المصاحبة لمعاملات تفتيح البشرة مثل HQ و Kojic acid ظهرت الحاجة الملحة لوجود معاملات تفتيح فعالة وآمنة. وقد تم إيجاد تركيبة تحتوي على مشتقات Vit. C و Arbutin و مستخلصات النباتات مضافاً لها TEGO CosmoC 250 وهو مشتق لحمض أميني طبيعي مما يعطي للتركيبة خاصية التفتيح الفعال و اللطيف للبشرة.
تعتبر منتجات تفتيح البشرة في آسيا هي الأفضل مبيعاً من بين مستحضرات العناية بالبشرة، بينما في أوربا وشمال أمريكا كانت المستحضرات المقاومة لشيخوخة البشرة هي الأفضل مبيعاً[9].

- في كوريا كانت هناك دراسة تقدم ٣٨ نوعاً من مستخلصات الأدوية الطبيعية الأساسية التي تستخدم في مستحضرات التجميل، و يفضل علماء التجميل استخدام المواد الأولية في صناعة مستحضرات العناية بالبشرة والتي تكون فعالة في منع الهرم للبشرة وفي تفتيح لونها [١٠].
و في عام ٢٠٠٠ م تم إضافة مادة Allicin المستخرجة من الثوم إلى مستحضرات العناية بالجلد و إلى صابونه تستخدم لتفتيح لون البشرة[١١].

- في اليابان أظهرت دراسة لمستحضرات التجميل (من بينها مستحضرات تفتيح لون البشرة) المحتوية على مواد فعالة تتضمن الأرز المتخمر الذي يحصل علية بتخمير الأرز بواسطة بكتيريا حمض

اللاكتيك، أنها ممتازة من حيث ثبات المستحلب وأمانه البيولوجي ويشعر المستهلك بشعور حسن عند وبعد الاستخدام وتظهر كل الخواص التجميلية من تحسن للجلد وتفتيح للونه وعناية به[١٢].

- و قد استخدمت مستخلصات نباتية لها تأثير تفتيحي ممتاز في مستحضرات تفتيح لون البشرة ومن هذه المستخلصات هي Romulus mori extracts [١٣].

- كما قد قدمت دراسة كورية ١٣٨ تركيباً لمستحضرات التجميل المفتحة للبشرة و المضادة للهرم و هي عبارة عن:

١- Support layer طبقة الدعامة لتمنع نفاذ الأدوية.

٢- An auxiliary layer الطبقة الاضافية و هي تثبت بطبقة الدعامة و تصنع من المطاط الطبيعي.

٣- A matrix layer الطبقة المصفوفة و هي تثبت بطبقة الإضافية و تحتوي HQ و مشتقاته من Catechin, Kojic acid or Hyaluronic acid, Facilitor, adhesive and antioxidant.

٤- Releasable layer طبقة الانطلاق التي تمسك بالطبقة التي قبلها[١٤].

- وفي عام ٢٠٠١ م في الصين حضرت تركيبة تحتوي Vit. C و Venom defibrase تعمل على طرد البقع وتفتيح وتجميل الجلد[١٥].

- أما في ألمانيا فقد تم استخدام مادة Inulins ومشتقاتها في منتجات تفتيح البشرة التجميلية حيث أنها مثبطة لفعالية أنزيم التايروسينيز المهم لصناعة الميلانين[١٦].

- كما قام Li, Xiaohong[١٧] بتحضير كريم الحليب الخاص بتفتيح البشرة وهو يتكون من Chitosan brightening factor 2U , Chitosan allochromatic factor 2U, 0.1mg Silicon oil and 0.2 mgWhite oil.
- ايضاً في ألمانيا تم تحضير مستحضرات لتفتيح لون الجلد وتخفيف التصبغات غير المنتظمة تحتوي على الكرياتينين (Creatinine) ومشتقاته كمواد فعالة تعمل على تثبيط أنزيم التايروسينيز وقد تم ذلك في ألمانيا [١٨].

- و قد قام Fulton, James E., Jr [١٩] بتحضير تركيبة لتجديد الجلد بواسطة اتحاد من:

Vit. A &hydroxy acid ومثال على ذلك تركيب

0.01 % - 10 % Vit. A propionate + 2 % - 10 % glycolic acid

حيث يتم الحصول على كريم مقشر و كذلك يعجل الاختراق للمواد العلاجية إلى الجلد.

- و في اليابان (1995) تم تحضير تركيبة ممتازة لها تأثيراً في تفتيح البشرة تحتوي على الجليكوسيدات و هي glycosides of hydroxysalicylic acid أو
  glycosides of aliph. Esters of hydroxysalicylic acid
  وقد كان للتركيبة تأثيراً جيداً للعناية بالبشرة[٢٠].

- ايضاً لاقت جليكوسيدات الهيدروكينون لاقت اهتماما حيث أنها تتراكب مع المركبات القلوية خاصة ممتصات أشعة UV، و قد كان لها خواص تفتيحية و تظهر ثباتية جيدة فيتم إضافتها لمستحضرات تفتيح البشرة.
  يهبط الأربوتين أنزيم التايروسيناز بفعالية أعلى و تكدسه أقل في الجلد و أقل حساسية و أكثر ثباتاً أثناء التخزين مقارنة بالهيدروكينون حيث يضاف أيضاً لمستحضرات تفتيح البشرة، و قد تم اختار تأثير التفتيح للون البشرة و الوقاية من الشمس على المتطوعين[٢١].

- وكذلك تم مفاعلة الهيدروكينون بحمض الكوجيك لإنتاج مركب 3-hydroxy-6-(4-hydroxyphenyloxymethyl)-4H-pyran-4-ones الذي يمتاز بقلة السمية وأثره الجيد في تفتيح البشرة[٢٢].

٢- تقدير العناصر **Determination of The Elements**

- في السعودية قام M. Bogusz, M. Al Tufail and H. Hassan [٢٣] عام (٢٠٠٠) في مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث بدراسة جودة العلاجات العشبية الموجودة في الأسواق السعودية بالسنوات الخيرة، وكانت تلك العلاجات العشبية (٢٤٧) لمستحضرات تتناول التأثير على الأمراض التالية : سرطان الدم، السكري، مشاكل تصبغات البشرة و زيادة الفعالية الجنسية لدى الذكور.
  ووجدوا أن ٣٩ عينه تحتوي عناصر ثقيلة بتراكيز عالية:
  فالعلاج المقدم للوكيميا يحتوي (Arsenic 522-161600 ppm)

و علاج تفتيح لون البشرة يحتوي (Mercury ٧٠٠- ١٢٦٠٠٠ ppm) كما وجد أن ثمان مستحضرات تحتوي على أدوية طبية مصنعة و١٨ عينة تحتوي Mico-organisms و١٤ عينة تحتوي مواد سامة من مصدر الطبيعة.

ولذلك تم التوصية بإيقاف ٧٧ مستحضر(30%) من تلك العلاجات لتلوثها بتركيزات عالية من العناصر الثقيلة والبكتيريا ووجود مواد عضوية سامة.

- أيضا في السعودية حيث قدمت Al-Saleh, Iman, & Al-Doush, Inaam, دراسة بعنوان "المحتوى الزئبقي في كريمات تفتيح البشرة و ضررها الصحي العظيم على صحة السيدة السعودية" و تم بها تقدير الزئبق في ٣٨ مستحضر تجميلي لتفتيح البشرة متداول في السوق وكانت أعلى نسبة للزئبق في كريم ديانا لتفتيح البشرة حيث بلغ (5650.00 ppm) و تفاوتت بقية الكريمات و انعدم وجوده في الأخر[٢٤].

- في المغرب (٢٠٠١) يستخدم كثير من الناس مستحضرات تجميلية تقليدية وعلاجية مثل الكحل والحناء للنساء والأطفال والرضع متجاهلين ما تحتويه من شذرة الصخر (الصلصال النقي ـ الجير) الغنية بالرصاص وتزيد هذه الممارسات من الشعب في حالات الجهل والفقر والأمية، لذا قام N. Lekouch, A. Sedki, A. Nejmeddine and S. Gamon [٢٥] بدراسة تركيز الرصاص في الكحل والحناء التي أعتاد الناس استخدامها هناك ووجدها عالية جداً في الكحل حيث تتراوح نسبة الرصاص بين (54-89% w/w) وبنسبة أقل في الحناء حيث تتراوح ما بين (2.2-6.5 µg/g).

- في الصين قام مجموعة من العلماء بصناعة معاملات تحضر من هيدروكسيد الصوديوم، استريت الصوديوم، ثنائي صوديوم الإدتا والماء بنسب وزنية معينة، هذه المعاملات تضاف لمستحضرات التجميل للكشف عن الهيدروكينون أو مركبات الزئبق إعتماداً على التغير في اللون. تستخدم هذه المعاملات للكشف عن الهيدروكينون المتجاوز الحد أو مركبات الزئبق في المستحضرات التجميلية المائية خاصة تلك المستخدمة لتفتيح البشرة أو طرد البقع[٢٦].

- وفي أندونيسيا تم تقدير كمية الزئبق في كريمات اللؤلؤ (كريم تفتيح البشرة) بواسطة معايرات الاديتا حيث أستخدم كاشف الأيروكروم الأسود وتمت المعايرة بواسطة محلول كبريتات الزنك، و الحيود المعياري كان ٠,٥ %[٢٧].

- و في اسبانيا عام ١٩٩٩ م قام A. Salvador, M. C. Pascual-Marti, E. Argo; A. بتقدير العناصر المعدنية Cadmium, Zinc, Selenium في مستحضرات تجميلية (شامبو مضاد للقشرة) بإستخدام جهازين:
  - Inductivity Cuplied Plasma – Optical Emission Spectrometry (ICP-OES) for Se determination.
  - Flame Atomic Absorption Spectrometry (FFAS) for Zn and Cd determination.

و تمت معالجة العينات بواسطة فرن إلكتروني و فرن المايكرويف وهي طريق أسرع من الطرق التقليدية في المعالجة قبل التحليل على الجهاز[٢٨].

- كما نشرت مجلة الجمعية الكيميائية الصربية بحث بعنوان التحاليل غير العضوية للأدوية العشبية حيث قدرت العناصر الرئيسية و الثانوية و الآثار منها (Cu, Zn, Mn, Fe, K, Ca, Mg, Al, Ba and B) في ثمانية أدوية عشبية مستخلصة من النباتات العلاجية من عائلة الفصيلة الشفوية (Lamiaceae) و استخدمت ثلاثة أجهزة للتحليل و هي: Atomic Absorption – Emission Spectrometry, Reflected X- Ray and Inductivity Cuplied Plasma

قيمة التغطية كانت في المدى 90.64 – 101.58 % ، و التحليل الكيفي كان متشابهاً للعينات الثمانية ولكن الكمي كان مختلفاً و متفاوتاً نتيجة لإختلاف مصادر العينات و كانت النتيجة: Cu (5.92- 14.79 mg kg^{-1}), Zn (15.0 - 43.0 mg kg^{-1}), Mn (25 - 111 mg kg^{-1}), Fe (74 - 546 mg kg^{-1}), K (1.80 - 6.24 %), Ca (0.90 - 1.43 %), Mg (0.17 - 0.67%) Al (49 - 378 mg kg^{-1}), Ba(15.53 - 69.84 mg kg^{-1}) and B (34.7 - 56.5 mg kg^{-1}) .[٢٩]

٣- تقدير المركبات **Determination of The Compounds**

- تم تقدير حمض الساليسيلك في عينات مستحلبة – لزجة تجميليه (غسول تجميلي للجلد وكريم مضاد للشمس) بواسطة جهاز الكروماتوجرافيا السائل عالي الضغط HPLC و ذلك بعد الاستخلاص بواسطة تقنية الديلزة المجهرية الجديدة والتي تميزت بالسهولة، و لا تحتاج الى وقت طويل أو لمذيبات عضوية حيث يستغنى بها عن طرق الاستخلاص التقليدية. و قد درست الظروف المثالية للحصول على فعالية

عالية للدياليزز لحمض الساليسيلك كما درست الظروف المثالية للكروماتوجراف السائل عالي الضغط [٣٠].

- طورت طريقة الديلزة المجهرية Micro-dialysis المقترنة مع HPLC-UV لتقدير كمية الأربوتين في مستحضرات تفتيح البشرة (غسول، كريم، زبدة)، و قد درست الظروف المثالية للحصول على فعالية عالية للدياليزز للأربوتين كما درست الظروف المثالية للكروماتوجراف السائل عالي الضغط، وكانت النتائج متفقة مع نتائج التحليل بطريقة no-net flex.

تميزت الطريقة بالسهولة والأمان و كونها غير مملة والمذيب المستخدم قليل فهي مناسبة للتقدير الروتيني للمستحضرات التجميلية[٣١].

- تم كشف و تقدير الهيدروكينون في مستحضرات تجميلية طبية و غير طبية باستخدام تقنية الديلزة المجهرية المزدوجة مع جهاز HPLC، وتم دراسة عدة عوامل إحصائية مثل الدقة، المصداقية، الانحراف المعياري، التباين، منحنى المعايرة وحدود الكشف و غيرها[٣٢].

- تم تقدير الهيدروكينون في عينة كريم الجلد بواسطة جهاز Capillary Electrochromatography (CEC) ووجد المحتوى (w/w) % 1.72 وبمقارنة النتيجة بالتحليل على جهاز(high Performance Liquid Chromatography (HPLC وجدت الطريقة الأولى أكثر فعالية و أقل لإستهلاك الوقت[٣٣].
- في فرنسا عام ١٩٨٦ م قام مجموعة من الباحثين بتعريف الهيدروكينون في مستحضرات التجميل بواسطة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة TLC مستخدمين لوح من السيليكاجل و وسط متحرك من $CHCL_3$-Et_2O (66:33) ثم تحت الأشعة الفوق بنفسجية عند 254 nm الكشف عن HQ.

كما تم تعريف مستحضرات تفتيح البشرة تم أيضاً بواسطة HPLC كروماتوجرافيا السائل عالي الضغط على عمود فصل Zorbax ODS مستخدمين الماء والميثانول (95:5) كوسط متحرك وكشاف UV عند 294 nm للكشف عن HQ، وكان معامل الإنحراف المعياري ٤ % والتغطية102.5 % ومستوى الكشف 40 ng.[٣٤]

- وفي المملكة المتحدة – كامبردج عام ١٩٩٥ تم التقدير اللحظي لمشتق الهيدروكينون في مستحضرات التجميل بعد تركيزه على قطب من عجينة الكربون، الطريقة كهربية سهلة و قد قورنت النتائج مع تلك الناتجة من تحاليل جهاز كروماتوجرافيا الغاز GC ووجدت متقاربة[٣٥].

- تم التقدير بنجاح لمضادات الأكسدة والمواد الحافظة في مستحضرات التجميل بدون اللجوء للمعالجات الطويلة و ذلك باستخدام طريقة الاستخلاص Supercritical fluid extraction (SFE) و يعقبها التحليل بجهاز Liquid Chromatography – mass spectrometry و كانت النتائج جيدة[٣٦].

- تم تقدير Glabridin (مضاد للأكسدة و الالتهابات) في بلازما البشر بواسطة طريقة مطورة حيث استخدم تقنية الاستخلاص بالطور الصلب Solid-phase Extraction قبل حقنة بجهاز Liquid Chromatography – Mass Spectroscopy.

الطريقة كانت اختيارية، حساسة، قابلة للتكرار وهي ممتازة لتقدير الجلابريدين [٣٧].

- بواسطة جهازكروماتوجرافيا السائل عالي الضغط تم تقدير أربعة مواد في مستحضرات التجميل التجارية مادتين تضاف للمستحضر كمواد حافظة و هي Parabens, Imidazolidinylurea و مادتين تستخدم كمعاملات تفتيح لون البشرة وهي
Ascorbyl palmitate , Magnesium ascorbyl phosphate و استخدم نوعين من أعمدة الفصل المناسبة و حددت دقة الطريقة من تعيين معامل الإنحراف المعياري و وجد أنها طريقة ممتازة[٣٨].

- قام Chur-mir changb, Miaw- Lingchang بالتقدير اللحظي بواسطة جهاز HPLC لمعاملات تفتيح اللون المحبة للماء هي : (glycolicacid (GA ascorbicacid(AA) و (ART) Mgascorby phosphate ووجد أن هذه المعاملات ثابتة أثناء التحليل وكانت الطريقة سريعة وسهلة واختيارية وهي مناسبة للتحاليل الروتينية لمستحضرات التجميل المتداولة[٣٩].

٤- التأثير البيولوجي لمستحضرات تفتيح البشرة

The Biological Effects of Whitening Cosmetics

- في دراسة سعودية قام بها R. M. A lshban, M. Aslam and A. H. Shah [٤٠] (٢٠٠٤) للكحل التقليدي التجميلي ومحتوياته السمية في مناطق مختلفة من السعودية العربية وجدوا في ١٠٧ عينة تحتوي على الرصاص Pd، الالمونيوم AL و الأنتموني Sb بمستويات مختلفة ، ووصل مستوى الرصاص إلى (53%) من تركيب الكحل وبعض العينات احتوت على Camphor و Menthol، وعند تحليل عينات من الدم للمستخدمين لهذا الكحل التقليدي وجدت تراكيز عالية من الرصاص يقابلها مستويات منخفضة من الهيموجلوبين مما اظهر الخطورة الكبرى لتلك المستحضرات التجميلية على صحة المستهلكين.

- في الإمارات العربية المتحدة - الشارقة (٢٠٠٥) قام فريق Hartmut G.,Karimn.jallad Hedderich [٤١] من الجامعة الأمريكية في الشارقة بدراسة الكحل ومحتوياته بواسطة جهاز Confocal Raman microscopy ووجدوا أن المكون الرئيسي بالكحل هو كبريتيد الرصاص PbS وهو يشكل خطورة على الصحة العامة خصوصاً على الأطفال فهو يستخدم بشكل تجميلي تقليدي وعلاجي في الشرق الأوسط والأقصى وشمال أفريقيا.

- في السنغال تمت دراسة الأمراض الجلدية التي تصاحب استخدام مستحضرات التجميل لتفتيح لون البشرة لدى السيدات بواسطة الباحثينA. mahe, F. ly, G. aymard and J. M. dangou وكانت الأمراض هي عدوى الفطريات وقشور واكزيما صار[٤٠]مة وحب شباب والتهاب الجلد وغيرها وكانت المواد المستخدمة للتفتيح البشرة تتضمن Hydroquinone, (89%) Glucocorticoids, (70%) Mercury Iodide (10%) و (17%) مواد حارقة. و قد وجد ١٩٤ امرأة من بين ٣٦٨ يستخدمن هذه المستحضرات أي 52.7% من المجموع. من بين ٤٢٥ امرأة تستخدم المستحضرات فإن ٩٢% منهن يستخدمنها على كل أجسادهن لفترة متوسطها ٤ سنوات و كانت 89% منهن تستخدمن HQ[٤٢].

- قام Ian L. Guevara & Amit G. Pandya بدراسة فعالية و درجة أمان استخدام مركب الهيدروكينون ٤%المتحد مع حمض الجليكولك ٧% ومضادات للأكسدة وواقي من الشمس وذلك لعلاج

مرض الميلازما . و قورنت النتائج بكريم يحتوي فقط على واقي من الشمس فوجد الأول أكثر فعالية في علاج الميلازما وتم القياس باستخدام جهاز Mexametr.[٤٣]

- كما قام Monicezondlo Fiume بتقديم تقرير حول درجة الأمان لحمض اللاكتيك ومشتقاته مقارنة بحمض الجليكولك ومشتقاته عند استخدامها كمقشرات للجلد وكضابطة للرقم الهيدروجيني وعامل ملطف للبشرة وكلاهما من أحماض الالفا هيدروكسي ووجد أن هذه الأحماض تسبب التهاب للجلد يزيد كلما قل الرقم الهيدروجيني الحمض المعطى وحدد تركيز % ١٠ لحمض الجليكولك وحمض الاكتيك للاستخدام الآمن. بينما تميز حمض الجليكولك بأمان أكثر من الآخر عند اختبار تأثيرهما على حساسية العين[٤٤].

- في مجلة العطور قدمت مقالة تستعرض: ميكانيكية التصبغ الجلدي بواسطة أشعة UV ، تطوير مضادات الشمس بإستخدلم ممتصات عضوية لأشعة UV ، جسيمات دقيقة من أكاسيد المعادن، تطوير مفتحات لون البشرة بإستخدام Vit. C, Arbutin, Ellagic acid وغيرها كما ناقشت الأمان للمضادات الشمسية[٤٥].
- و في اليابان قدم Akimaru, Mikuo مقالة مرجعية تدرس و تناقش فعالية و آمان منتجات العناية بالبشرة من مستحضرات ترطيب و مستحضرات تفتيح لون البشرة و مستحضرات مضادة لشيخوخة البشرة و ذلك كتطبيقات موضوعية لمنتجات العناية بالبشرة.

كما قدم مقالة مرجعية أخرى لخص فيها تصاميم الصيغ لمنتجات العناية بالبشرة و مستحضرات التجميل، و ناقش المواد الخافضة للتوتر السطحي surfactant و أنواع المستحلبات المستخدمة في مستحضرات التجميل[٤٦].

- و في مجلة The Society of Cosmetic Chemists نشرت مقالة بعنوان دراسة السمية لمستحضرات التجميل قدمت المقالة اختبارات السمية لمنتج مستحضرات التجميل وناقشتها[٤٧].

- قدمت دراسة مرجعية في أمريكا للسمية العامة الناتجة عن استخدام بعض المعادن: الكروم، الكوبلت، النحاس و الحديد في المنتجات التجميلية للعناية الشخصية[٤٨].

- في دراسة حديثة شملت ١١٩ سيدة من اريزونيا، كاليفورنيا، المكسيك الجديدة وولاية تكساس و اللاتي يستخدمن كلوريد الزئبق من خلال كريم تفتيح لون الجلد، و وجد أن مستوى الزئبق لـ 87% منهن مرتفع جدا[49].

- سجلت حالتين مرضية مزمنة لسيدتين استخدمتا كريم لتفتيح البشرة المحتوي على الزئبق لسنوات، تتراوح نسبة الزئبق من ٣ % - ٥٠ % و هي كريمات تسوق تجارياً في عبوة 20 g كمفتح للون البشرة و للعناية بها. الكريمات التي تحتوي أقل من Hg % 5 تباع بحرية بدون وصفات طبية في مخازن الأودية و الأسواق تحت مسمى مستحضرات تجميلية، و الحدود المحتملة و التي عندها يحدث بداية للتسمم بالزئبق يمكن ان يصل لها المستهلك بالاستخدام المنتظم للمستحضرات التي تشترى بحرية[50].

- **رابعاً: الأهداف** **Objectives**

١- تهدف هذه الدراسة إلى الكشف عن المعادن و المكونات الكيميائية و تقدير كمياتها في مستحضرات تفتيح البشرة بصورة عامة.

٢- معرفة تأثير المعادن و المكونات الكيميائية على النواحي البيولوجية المختلفة.

٣- عمل دراسة إحصائية لمعرفة مدى الاستفادة من المستحضرات على بشرة النساء في أعمار مختلفة في محافظة جده (بكلية التربية، جامعة الملك عبد العزيز، بعض المدارس الثانوية وفئات اخرى من المجتمع السعودي).

- **خامساً: خطوات البحث** **Research Methodology**

1- الكشف عن المعادن الرئيسية والثانوية والضئيلة في مستحضرات تفتيح البشرة تحت الدراسة و تقدير كمياتها بطرق تحليلية مختلفة مع استخدام برامج تحليلية إحصائية.

٢- التعرف على بعض المكونات الكيميائية في المستحضرات تحت الدراسة بطرق تحليلية مختلفة و هذا سيتضمن كذلك اختبارات كريم الجلد للتأكد من مطابقتها لمواصفة هيئة المواصفات والمقاييس السعودية (م ق س ١٥١٣).

٣- دراسة بعض التأثيرات البيولوجية لبعض المستحضرات تحت الدراسة و سوف يتضمن:

أ- اختبارات السمية للمستحضر على حيوانات التجارب (vivo) و تحديد LD_{50} (Lethal Dose 50%) و اختبارها على الأنسجة في المعمل (vitro) و تحديد IC_{50} (50% Inhibitory Concentration).

ب- اختبار خلو المستحضر من البكتريا الضارة (العنقودية – الزنجارية)

و من ثم دراسة الاختلافات البيولوجية بين المستحضرات تحت الدراسة، بجانب النظر لعلاقتها بنوعية مكوناتها المستحضرات و ذلك حسب الإمكانات المتوفرة بكلية التربية و جامعة الملك عبد العزيز.

٤- استشراف آراء شريحة نسائية من عدة طبقات مختلفة بالمجتمع السعودي حول استخدامهن لمستحضرات تفتيح البشرة ومدى الاستفادة منها.

٥- دراسة العلاقة بين نتيجة الاستطلاع مع نتائج الدراسات البحثية و عمل علاقة منظومية فيما بينهم وصولاً لاستنباط يظهر مدى صلاحية استعمال مستحضرات التجميل الطبيعية و غير الطبيعية.

سادساً: المواد الأولية تحت الدراسة **Real Samples**

١- مستحضر تجميل طبيعي عشبي (انتاج سعودي).

٢-بعض من مستحضرات تجميل طبيعية و كيميائية.

سابعاً: المستلزمات و الأجهزة **Requirements & Instruments**

١- الزجاجيات:

زجاجيات متنوعة مناسبة لعمليات التحضير والاستخلاص والتنقية والهضم و اختبارات السمية والتحليل.

٢- المواد الكيميائية:

١. عينات قياسية للمواد الفعالة تحت الدراسة

٢. عينات من مستحضرات تفتيح البشرة المختلفة

٣. مذيبات عضوية

٤. ماء منزوع الأيونات

٥. كواشف مختلفة وأحماض معدنية وأملاح غير عضوية

٣-الأجهزة:

١. جهاز كروماتوجرافيا السائل عالي الضغط
High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

٢. جهاز قياس درجة التصبغ
Mexameter- Skin Pigmentation Analyzer SPA 99- Multi Skin Test Center MC 750

٣. جهاز المجهر الالكتروني Electromicroscopic Apparatus

٤. جهاز الحث المزدوج Inductivity Coubled Plasma

٥. جهاز الامتصاص الذري الطيفي Atomic Absorption Spectrophotometer

٦. جهاز قياس طيفي في مجال الأشعة المرئية والأشعة فوق البنفسجية
UV-Vis. Spectrophotometer

٧. تقنية الديلزة المجهرية Micro-dialysis

٨. جهاز التبخير الدوار Rotary Evaporator

٩. ميزان حساس لرابع رقم عشري Sensitive Balance

١٠. جهاز قياس الرقم الهيدروجيني P^{H}meter

- **الثاني عشراً: المراجع** **References**

1- M. lazarus & L. Baumann, Dermatologic therapy, 14:3 (2001), p. 200 – 20.

2- The University of Pennsylvania Museum of Archaeology and Anthropology (1995).

3- W. Ute; L. Peter & S. Ute, Fragrance Journal, 32:7 (2004), p. 59-65.

4- Apons-Guiraud, J. Cosmetic Dermatology, 3:3 (2004), p. 145 -148.

5- S. Mehta & B. Reddy, International Journal of Dermatology, 42:7 (2003), p. 533 - 542.

6- Z. Monice, international Journal of Toxicology, Vol. 17 (suppl. 1) (1998): 1 - 3.

7- Al Bayan Newspaper (2001) The Effects of Chemical Cosmetic on The Skin. (18)

8- A. Mahe,; G. Aymard, & J. Dangou, British Journal of Dermatology(2002), Vol. 148: 493 - 500.

9- Wollenweber, Ute; Lersch, Peter; Schick, Ute. Degussa Goldschmidt Personal Care, Essen, Germany. Fragrance Journal (2004), 32(7), 59-65.

10- Yang, Bong Chol. (S. Korea). Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo (2002), No pp. given. CODEN: KRXXA7 KR 2002044266 A 20020615 Patent written in Korean.

11- Kang, Tae Yong. (S. Korea). Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo (2000), No pp. given. CODEN: KRXXA7 KR 2000004778 A 20000125 Patent written in Korean.

12- Sawaki, Shigeru; Sawaki, Shigetoyo; Matsukawa, Kiyoji; Osawa, Yutaka; Hirota, Ayako; Ogura, Takako. (Technoble Co., Ltd., Japan). PCT Int. Appl. (2002), CODEN: PIXXD2 WO 2002060395 A1 20020808 Designated States W: CN, KR, US. Designated States RW: DE, FR, GB. Patent written in Japanese.

13- Kim, Jeong-ha; Lee, Kang-tae. (Coreana Cosmetics Co., Ltd., S. Korea). U.S. (1999), 7 pp.

14- Lee, Hae Bang; Cho, Seon Haeng; Kim, Seon I.; Kang, Gil Seon. (Korea Research Institute of Chemical Technology, S. Korea). Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo (2003), No pp. given.

15- Zhang, Shuangquan; Yan, Xiaomei. (Nanjing Normal Univ., Peop. Rep. China). Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (2001), 5 pp. CODEN: CNXXEV CN 1302602 A 20010711 Patent written in Chinese.

16- R. Andreas; W. Rolf; S. Andrea; G. Thomas. (Cognis Deutschland G.m.b.H., Germany). PCT Int. Appl. (2002), 29 pp.

17- L. Xiaohong. (Peop. Rep. China). Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (2002), 3 pp. CODEN: CNXXEV CN 1352932 A 20020612 Patent written in Chinese.

18- L. Peter; W. Christian; W. Ute. (Goldschmidt A.-G., Germany; Goldschmidt GmbH). Eur. Pat. Appl. (2003), 12 pp.

19- Fulton, James E., Jr. (Vivant Pharmaceuticals, USA). U.S. (2001), 6 pp., Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 755,544, abandoned.

20- S. Satoshi; S. Masaru; M. Yoshihiro; S. Yuki; K. Rumiko. (Shiseido Co., Ltd., Japan). Eur. Pat. Appl. (1995), 27 pp.

21- F. Yoshimori; A. Tomohisa; A. Satoru; S. Yumiko; I. Hideyuki; K. Yoshio. (Shiseido Co., Ltd., Japan). Ger. Offen. (1986), 39 pp.

22- K. Junichi; N. Toshimitsu. (Chemipro Kasei Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2003), 9 pp.

23- M. J. Bogusz, M. Al tufail & H. Hassan (2002) Adv Drug React Toxicol Rev, Vol. 21(4):219-229.

24- I. Al-saleh & I. Al-doush, (1997) J. Tox. And Env. Helth, Vol. 51:123.

25- N. Lekouch[a], A. Sedki [a], A. Nejmeddine[a] and S. Gamon[b] (2001) The science of the Total Environmental, Vol. 280, Issue 1-3:39-43.

26- T. Luqing; Z. Qiang; W. Liang. (Peop. Rep. China). Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (2005), 4 pp.

27- S. Sriewoelan, F. Jurusan, B. FMIPA-ITB (1982) Indonesia. Acta Pharmaceutica Indonesia, 7(2), 114-19.

28- A. Salvador[a], M. C. Pascual-Martí[a], E. Aragó[a], A. Chisvert[a] and J. G. March[b] (2000) Talanta, Vol. 5, issue 6: Pages 1171-1177.

29- S. Ražić,; S. Đogo,; L. Slavković,;& A. Popović, (2005) Journal of the Serbian Chemical Society, Vol. 70: 1347-1355.

30- J.F. Jen, Y.Y. Tsai and T. C. Yang, Journal of Chromatography A 912:1 (2001), P. 39-43

31- C.H. Lin, J.Y. Sheu, H.L. Wu and Y.L. Huang Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 38:3 (2005) , P. 414-419

32- C.H. Lin, J.Y. Sheu, H.L. Wu & Y.L. Huang, Journal of ChromatographyB 829: 1-2 (2005), P. 149-152

33- C. Desiderio, L. Ossicini & S. Fanali (2002) J. of Chromatography A, Vol. 887(1-2):489-496.

34- M. Herpol-Borremans,; M. O. Masse, Inst. Hyg. Epidemiol., Minist. Sante Publique, Brussels, Belg. International Journal of Cosmetic Science (1986), 8(5), 203-14.

35- Wang, Lai-Hao. Dep. Applied Chem., Chia Nan Junior College of Pharmacy, Tainan, Taiwan. Analyst (Cambridge, United Kingdom) (1995), 120(8), 2241-4.

36- L. Maw-Rong, L. Chueh-Yu, L. Zu-Guang & T. Tzu-Feng (2006) J. of Chromatography A, article in press.

37- F. Aoki[a], , K. Nakagawa[b], A. Tanaka[c], K. Matsuzaki[c], N. Arai[a] and T. Mae[b]. (2005) Journal of Chromatography B, Vol. 828, Issues 1-2: 70-74.

38- S. Enzo,; A. Maria,; B. Alessandro, & T. Giuseppe, (1998) J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol.18: 213-217.

39- C. Miaw-Ling & C. Chur-Min (2003) J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol.33:617-626.

40- R. M. Al-Ashban[a, b], M. Aslam[a] and A. H. Shah (2004) Public Health, Vol. 118, Issue 4:292-298.

41- K. N. Jallad[a,] and H. G. Hedderich[b]. (2005) Journal of Hazardous Materials, Vol. 124, Issue 1-3:236-240.

42- A. Maha, F. Ly, G. Aymard & J. M. Dangou (2003) British Journal of Dermatology, Vol. 148:493-500.

43- I. L. Guevara & A. G. Pandya (2003) International Journal of Dermatology, Vol. 42(12):966.

44- M. Z. Fiume (1998) International Journal of Texicology, Vol. 17(1):1-3.

45- W. Toru; I. Toshiyuki. Res. Dev. Div., Kose Corp., Tokyo, Japan. Fragrance Journal (2003), 31(9), 70-75.

46- A. Mikuo, Nihon Surfactant Kogyo K. K., Japan. Fain Kemikaru (2001), 30(15), 13-22.

47- G. Christian, T. Lab, F. Henkel and C. G.m.b.H., D. Fed. Rep. Ger. Journal of the Society of Cosmetic Chemists (1970), 21(5), 313-42.

48- H. Jurij J. Euromerican Technology Resources, Lafayette, CA, USA. Cosmetics & Toiletries (2000), 115(8), 52,54-60,64-65.

49- James C. S. (2005) J Am Acad Dermatol, Vol. 52(6): 1113-1114

50- Summa J D MMW. Munchener medizinische Wochenschrift (1975 Jun 27), 117(26), 1121