

تعیین مقدار (SPF) Sun Protection Factor

در کرم‌های ضدآفتاب به روش درون‌تن

فراورده‌های ضدآفتاب یکی از مهم‌ترین راه‌ها برای محافظت از پوست در برابر آفتاب سوختگی، پیری زودرس پوست و سرطان پوست به حساب می‌آیند. به دلیل تنوع و گستردگی بالای فراورده‌های ضدآفتاب، اطمینان از توانایی این محصولات در جلوگیری از آثار مخرب بر پوست امری ضروری به نظر می‌رسد. برای ارزیابی کارایی فراورده‌های ضدآفتاب در برابر اشعه‌ی UVB از فاکتور حفاظتی خورشید (SPF) Sun Protection Factor استفاده می‌شود. به دلیل عدم وجود یک استاندارد جامع برای تعیین SPF به روش درون‌تن در ایران، تعیین این فاکتور برای کرم‌های ضدآفتاب ایرانی در کشورهای خارجی و با پرداخت هزینه‌های گزاف صورت می‌گیرد. در این مطالعه ۴ استاندارد جهانی شامل ISO24444، CEN2006، FDA2007 و FDA2011 در این زمینه بررسی و مقایسه شدند. روند کلی تعیین SPF به شیوه‌ی درون‌تن در همه‌ی این استانداردها یکسان است اما در جزئیات تفاوت‌های آشکاری دارند که منجر به ایجاد نقاط قوت و ضعف در هر یک از این استانداردها شده است. در این تحقیق مستندات جامعی گردآوری شد تا در نهایت با توجه به زیرساخت‌ها و امکانات موجود، پروتکل جامعی برای تعیین SPF به روش درون‌تن با همکاری سازمان غذا و داروی ایران تدوین شود.

کلیدواژه‌ها: فراورده‌های ضدآفتاب، فرابنفش، فاکتور محافظتی خورشید، درون‌تن

دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۰۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۲۳

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۶، دوره‌ی ۸ (۴): ۲۶۱-۲۴۹

کمند هدایت^۱

دکتر سامان احمدنصرالهی^{۲،۳}

دکتر حسین رستگار^۳

مهندس فاطمه ذوالفقاری^۳

دکتر علیرضا فیروز^{۲،۳}

۱. واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی،

تهران، ایران

۲. آزمایشگاه ارزیابی بالینی فراورده‌های

دارویی، آرایشی و بهداشتی (درمالب)،

مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های

پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات آرایشی - بهداشتی،

سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت

درمان و آموزش پزشکی تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر سامان احمدنصرالهی

تهران، خیابان طالقانی، شماره‌ی ۴۱۵، مرکز

آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و

جذام.

پست الکترونیک:

snasrollahi@tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

اشعه‌ها از نظر آثار بیولوژیک و میزان نفوذ در پوست با هم متفاوت هستند. هرچه طول موج کوتاه‌تری داشته باشند آثار مخرب بیشتری دارند اما در عوض به میزان کمتری در پوست نفوذ می‌کنند. اشعه‌ی UVC آثار مخرب بیشتری دارد اما خوش‌بختانه به‌طور کامل توسط اتمسفر فیلتر می‌شود و به سطح زمین نمی‌رسد. اشعه‌ی UVB از لحاظ بیولوژیکی بسیار فعال است اما نمی‌تواند از لایه‌های سطحی پوست فراتر برود^۱. این اشعه مسئول آثار تأخیری برنژگی و آفتاب‌سوختگی می‌باشد و علاوه بر این آثار کوتاه‌مدت، به افزایش پیر

نور خورشید به‌عنوان مهم‌ترین منبع تابش در زندگی روزانه‌ی انسان، نقش کلیدی را در ایجاد عوارض حاد و مزمن پوستی ایفا می‌کند. نور خورشید از نور مرئی، تابش مادون قرمز و تابش UV تشکیل شده است. بخشی از نور خورشید که به زمین می‌رسد شامل ۵۰٪ اشعه‌ی مادون قرمز، ۴۰٪ نور مرئی و ۱۰٪ اشعه‌ی UV (ultraviolet) می‌باشد و خود بخش UV از ۹۵٪ UVA و ۵٪ UVB تشکیل شده است^۱. تابش UV براساس ناحیه‌ی طول موج به سه نوع اشعه‌ی UVA، UVB و UVC تقسیم می‌شود. این

اسپکتروفتومتر، تغییر در پایه‌ی مصنوعی آزمون، تغییر ضخامت لایه‌ی ضدآفتاب، تغییر انواع ترکیبات و غلظت‌های متفاوت ضدآفتاب‌های موردآزمایش، تغییر نوع امولسیون‌ی که از آن تهیه می‌شود و روش پخش فراورده روی پایه، روش درون تن ارجح می‌باشد. هنوز روش برون تنی که بتواند همبستگی مناسبی با روش درون تن داشته باشد (مخصوصاً در SPF‌های بالای ۳۰) ابداع نشده است.

روش اجرا

در این پژوهش بررسی منابع و پروتکل‌های جهانی در حال اجرا برای اندازه‌گیری SPF به روش درون تن، به منظور استفاده از مزایا و به حداقل رساندن معایب آن‌ها جهت ارائه‌ی مستندات جامعی به‌عنوان پیش‌نویس دستورالعمل تعیین SPF به شیوه‌ی درون تن برای فراورده‌های ضدآفتاب ایرانی تهیه شد.

برای محاسبه‌ی SPF به روش درون تن عمدتاً پروتکل‌های ISO24444 (اروپا)، FDA2011 (آمریکا)، AS/NZS2604:2012 (استرالیا/ نیوزلند) و CEN2006 (اروپا، آفریقا و ژاپن) در جهان به‌کار گرفته می‌شوند.^{۱۲-۱۶}

تعیین SPF به شیوه‌ی درون تن

روند کلی آزمایش به این صورت است که در ابتدا افرادی که با معیارهای ورود به آزمون مطابقت داشته باشند با تعداد مشخص برای شرکت در آزمون انتخاب می‌شوند و از آن‌ها رضایت کتبی آگاهانه اخذ می‌شود. سپس دوز مورد نیاز برای مواجهه یا تابش UV، یک هفته قبل از آزمون یا بدون مواجهه با UV تخمین زده می‌شود. ناحیه و زیرناحیه‌های آزمون طی رویه‌ی کور در ابعاد مشخص روی بدن افراد تعیین می‌شوند. فراورده‌های ضدآفتاب تست و مرجع به میزان 2 mg/cm^2 توزین و روی پوست شرکت‌کنندگان بارگذاری می‌شوند سپس با یک شیوه‌ی مشخص تک‌فازی یا دو فازی فراورده روی پوست پخش می‌شود و یک دوره‌ی انتظار برای خشک شدن فراورده سپری می‌شود. افراد در وضعیت نشسته یا خوابیده روی شکم

پوستی کمک می‌کند و به‌دلیل آسیب مستقیم به DNA به‌طور واضح منجر به القای سرطان پوست می‌شود. بخش اعظم UVB هم به‌وسیله‌ی اتمسفر فیلتر می‌شود. اشعه‌ی UVA به لایه‌های عمقی پوست نفوذ می‌کند و مسئول ایجاد آثار فوری برنژگی می‌باشد. به‌علاوه به‌دلیل تولید رادیکال‌های واکنش‌گر اکسیژن باعث تخریب غیرمستقیم DNA می‌شود در نتیجه نقش مهمی در پیری زودرس پوست ایفا می‌کند.^۳ ۹۰٪ پیرپوستی ناشی از تابش خورشید می‌باشد.^۴ برای مدت طولانی تصور بر این بود که اشعه‌ی UVA آثار طولانی‌مدت برجای نمی‌گذارد اما اخیراً مطالعاتی انجام گرفته است که حاکی از نقش UVA در پیشبرد سرطان پوست می‌باشد.^۵

سرطان پوست شایع‌ترین نوع سرطان در ایران است^۶ به‌طوری که از هر ۶ نفر یک نفر به این بیماری مبتلا می‌شود.^۷ هرچند که میزان شیوع سرطان پوست در سراسر دنیا در حال افزایش است اما میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن نسبت به قبل کمتر شده است.^۸ این مسأله در ایران هم صادق است زیرا براساس مقالات تعداد مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پوست در سال ۲۰۰۶ از ۰/۵۴۶ در هر ۱۰۰ هزار نفر به ۰/۵۲۲ در هر ۱۰۰ هزار در سال ۲۰۱۰ رسیده است^۹ اما باز هم شایع‌ترین نوع سرطان در ایران می‌باشد. اهمیت این مسأله زمانی روشن‌تر می‌شود که بدانیم تعداد افرادی که از برنزه شدن در معرض سرطان پوست قرار می‌گیرند بیشتر از کسانی است که با مصرف سیگار در معرض سرطان ریه قرار می‌گیرند.^{۱۰}

بنابراین محافظت از پوست در برابر آثار زیان‌بار نور خورشید توسط فراورده‌های ضدآفتاب امری مهم به‌نظر می‌رسد.^{۱۱} برای ارزیابی کارایی فراورده‌های ضدآفتاب در برابر اشعه‌ی UVB از فاکتور حفاظتی خورشید (SPF) Sun Protection Factor کمک گرفته می‌شود.

در دنیا تعیین SPF به دو روش درون تن و برون تن انجام می‌گیرد. به‌دلیل معایب روش برون تن از جمله تحت‌تأثیر قرارگرفتن نتیجه‌ی SPF به‌طور آشکار در موارد تغییر نوع فیلتر به‌کاررفته، تغییر در کیفیت

پوست روشن هستند، افراد با $ITA^{\circ} > 28$ تا $ITA^{\circ} \geq 41$ دارای پوست متوسط هستند، افراد با $ITA^{\circ} > 10$ تا $ITA^{\circ} \geq 28$ دارای پوست برنزه / مات هستند و افراد با $ITA^{\circ} > 30$ تا $ITA^{\circ} \geq 10$ دارای پوست قهوه‌ای هستند^{۱۸}.

تعداد افراد شرکت‌کننده در هر یک از این استانداردها متفاوت است اما معمولاً آزمون با حداقل افراد لازم شروع می‌شود و در صورتی که از برخی شرکت‌کنندگان داده‌های معتبر حاصل نشد آزمون با تعداد بیشتری تا یک سقف معین افزایش می‌یابد و در صورتی که با حداکثر افراد هم به نتیجه نرسید آن‌گاه آن تست مردود اعلام می‌شود. طبق سه استاندارد ISO24444، AS/NZS2604:2012 و CEN حداقل ۱۰ نفر تا حداکثر ۲۰ نفر با داده‌ی معتبر و ۵ نفر با داده‌ی مردود (به عبارتی جمعاً ۲۵ نفر) مورد قبول است. در استاندارد FDA 2007 برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار ≤ 25 از ۲۵ تا ۳۰ نفر و برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار ≥ 25 از ۲۰ تا ۲۵ نفر استفاده می‌شد اما طبق استاندارد FDA2011 حداقل ۱۰ نفر تا حداکثر ۱۳ نفر (۱۰ داده‌ی معتبر و ۳ داده‌ی نامعتبر) مورد قبول است. هم‌چنین باید فاصله‌ی زمانی کافی (حدود ۲ ماه) بین دو مواجهه‌ی متوالی UV در یک ناحیه‌ی آزمون وجود داشته باشد تا آثار حاصل از تست قبلی به‌طور کامل بی‌رنگ شود.

طراحی ناحیه و زیرناحیه‌ی آزمون

ناحیه‌ی آناتومیکی انتخابی در پشت بدن بین کتف و کمر و در یک سمت ستون مهره توسط یک ماژیک پوستی غیرقابل جذب طراحی می‌شود. نواحی آزمون مورد نظر برای مواجهه با UV باید بدون لکه باشد و یک زمینه‌ی رنگی یکسان داشته باشد. ناحیه‌ی تست فرآورده‌های آزمون، ناحیه‌ی تست ضدآفتاب‌های مرجع و هم‌چنین ناحیه‌ی تعیین حداقل دوز اریتمال محافظت نشده (MEDU) به‌منظور کاهش خطای حاصل از تفاوت‌های آناتومیکی پوستی باید به‌صورت تصادفی در پشت بدن افراد توزیع شود. اندازه‌ی ناحیه و زیرناحیه‌های آزمون و فاصله‌ی بین آن‌ها در جدول ۱ به تفکیک ذکر شده است.

با دستگاه شبیه‌ساز خورشیدی طی روندی که از پیش تعیین شده مورد مواجهه قرار می‌گیرند. بعد از ۱۶ تا ۲۴ ساعت میزان اریتم پوست به‌عنوان نقطه‌ی پایانی آزمون در شرایط مشخص ارزیابی می‌شود و با انجام یک‌سری محاسبات میزان SPF تعیین می‌شود. به‌منظور تهیه‌ی مقایسه، هر یک از مراحل اصلی آزمون به همراه رویکرد اتخاذی استانداردها در این موارد به تفصیل بررسی شدند.

تقریباً همه‌ی استانداردهای جهانی برای تعیین SPF به روش درون‌تن از اصول مشابهی پیروی می‌کنند اما در جزئیاتی مثل ملاک انتخاب و تعداد افراد شرکت‌کننده، نوع دستگاه تابش UV و شرایط تابش، دوز پیش‌تابشی UV، اندازه‌ی ناحیه و زیرناحیه‌های آزمون، انواع فرمولاسیون ضدآفتاب مرجع و روش سنجش آن، میزان بارگذاری فرآورده، روند پخش فرآورده، زمان انتظار، روند مواجهه با UV و شرایط ارزیابی MED با هم تفاوت دارند.

انتخاب افراد آزمون

ملاک انتخاب افراد براساس تیپ پوستی می‌باشد. طبق جدول ۱ افراد با تیپ پوستی ۱، ۲، ۳ یا معیار ITA (Individual typology angle) بزرگتر مساوی با ۲۸ درجه برای شرکت در آزمون مناسب هستند. تعاریف تیپ پوستی Fitzpatrick براساس ۳۰ تا ۴۵ دقیقه‌ی اول تابش خورشید بعد از یک فصل زمستان بدون تابش خورشید بیان می‌شود به‌طوری که تیپ ۱ همیشه به‌آسانی می‌سوزد و هیچ‌وقت برنزه نمی‌شود، تیپ ۲ همیشه به‌آسانی می‌سوزد و در حد کمی برنزه می‌شود، تیپ ۳ نسبتاً می‌سوزد و تدریجاً برنزه می‌شود، تیپ ۴ در حد کمی می‌سوزد و به‌خوبی برنزه می‌شود، تیپ ۵ به‌ندرت می‌سوزد و خیلی برنزه می‌شود و تیپ ۶ هیچ‌وقت نمی‌سوزد و عمیقاً پیگمانته می‌شود^{۱۷}. معیار رنگ‌سنجی ITA و گروه‌های رنگ پوست با توصیف‌گرهای رنگ سنجی Chardon et al (۱۹۹۰) و استفاده از فضای رنگی $L^*a^*b^*$ CIE (۱۹۷۶) تعریف می‌شوند به‌طوری که افراد با $ITA^{\circ} > 55$ دارای پوست خیلی روشن هستند، افراد با $ITA^{\circ} > 41$ تا $ITA^{\circ} \geq 55$ دارای

جدول ۱: مقایسه‌ی موارد آزمون SPF بین ۵ استاندارد مرجع

استاندارد موارد	ISO 24444	AS/NZS 2604:2012	CEN	FDA 2011	FDA 2007
کشور	اتحادیه‌ی اروپا	استرالیا / نیوزلند	اروپا، آفریقای جنوبی و ژاپن	آمریکا	آمریکا
ملاک انتخاب افراد	تیپ پوستی ۱، ۳، ۴ یا ۵	تیپ پوستی ۱، ۳، ۴ یا ۵	تیپ پوستی ۱، ۳، ۴ یا ۵	تیپ پوستی ۱، ۳، ۴	تیپ پوستی ۱، ۳، ۴
شرکت‌کننده	$28 \leq ITA$	$28 \leq ITA$	$28 \leq ITA$		
تعداد افراد شرکت‌کننده	حداقل ۱۰ تا حداکثر ۲۰ نفر	حداقل ۱۰ تا حداکثر ۲۰ نفر	حداقل ۱۰ تا حداکثر ۲۰ نفر	حداقل ۱۰ تا حداکثر ۱۳ نفر	برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار ≤ 30 از ۲۵ تا ۳۰ نفر و برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار > 30 از ۲۰ تا ۲۵ نفر
اندازه‌ی ناحیه‌ی آزمون	حداقل 30 cm^2 و حداکثر 60 cm^2	حداقل 30 cm^2 و حداکثر 60 cm^2	حداقل 30 cm^2 و حداکثر 60 cm^2	30 cm^2	50 cm^2
فاصله‌ی بین ناحیه‌های آزمون	۱ cm	۱ cm	۱ cm	-	-
اندازه‌ی زیرناحیه‌ی آزمون	$0.5 \text{ cm}^2 - 1 \text{ cm}^2$	$0.5 \text{ cm}^2 - 1 \text{ cm}^2$	$0.5 \text{ cm}^2 - 1 \text{ cm}^2$	0.5 cm^2	1 cm^2
فاصله‌ی بین زیرناحیه‌های آزمون	۰٫۸ cm	۰٫۸ cm	۰٫۸ cm	۰٫۸ cm	۱ cm
میزان بارگذاری فرآورده	$2 \pm 0.05 \text{ mg/cm}^2$	$2 \pm 0.05 \text{ mg/cm}^2$	$2 \pm 0.05 \text{ mg/cm}^2$	2 mg/cm^2	2 mg/cm^2
استفاده از انگشت‌پوش	استفاده از انگشت‌پوش است و توصیه می‌شود اما نباید از قبل به فرآورده‌ی آزمون آغشته شود.	استفاده از انگشت‌پوش است و توصیه می‌شود اما نباید از قبل به فرآورده‌ی آزمون آغشته شود.	استفاده از انگشت‌پوش است و توصیه می‌شود اما نباید از قبل به فرآورده‌ی آزمون آغشته شود.	استفاده از انگشت‌پوش است و توصیه می‌شود اما نباید از قبل به فرآورده‌ی آزمون آغشته شود.	استفاده از انگشت‌پوش است و توصیه می‌شود اما نباید از قبل به فرآورده‌ی آزمون آغشته شود.
ضدآفتاب مرجع (بی‌رأی)	برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار > 20 از موردانتظار > 20 از	برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار > 20 از موردانتظار > 20 از	برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار > 20 از موردانتظار > 20 از	برای فرآورده‌های با SPF بین ۲ تا ۱۵ از ضدآفتاب استاندارد هموسلات ۸٪ و برای فرآورده‌های با SPF بزرگتر از ۱۵ از ضدآفتاب استاندارد Oxybenzone/ pamidate o استفاده می‌شود.	برای فرآورده‌های با SPF بین ۲ تا ۱۵ از ضدآفتاب استاندارد هموسلات ۸٪ و برای فرآورده‌های با SPF بزرگتر از ۱۵ از ضدآفتاب استاندارد Oxybenzone/ pamidate o استفاده می‌شود.
SPF فرمولاسیون‌های مرجع	P2: ۱۶٫۱ P3: ۱۵٫۷ P7: ۴٫۴	P2: ۱۶٫۱ P3: ۱۵٫۷ P7: ۴٫۴	P2: ۱۶٫۶ P3: ۱۶٫۲ P3: ۵٫۱	Oxybenzone/ pamidate ۱۶٫۳±۳٫۴۲ ۱۶٫۳±۳٫۴۳	هموسلات ۸٪ ۴٫۴۷±۱٫۲۸ Oxybenzone/ pamidate o ۱۶٫۳±۳٫۴۳
سنجش فرمولاسیون‌های ضدآفتاب مرجع تهیه‌شده	هر سه توسط روش HPLC ارزیابی می‌شوند.	هر سه توسط روش HPLC ارزیابی می‌شوند.	P2: HPLC و اسپکتروفوتومتری P3: HPLC و TLC P7: اسپکتروفوتومتری	HPLC Oxybenzone/ pamidate ۰ تا ۹۵ تا ۱۰۵٪ باشد.	HPLC
دوره‌ی انتظار قبل از مواجهه	۱۵ تا ۳۰ دقیقه	۱۵ تا ۳۰ دقیقه	۱۵ تا ۳۰ دقیقه	۱۵ دقیقه	۱۵ دقیقه
حداکثر تابش یکپارچگی پرتو	1600 W/M^2	1600 W/M^2	1600 W/M^2	1500 W/M^2	1500 W/M^2
بررسی دوره‌ی دستگاه	هر ۱۸ ماه یکبار یا بعد از ۳۰۰۰ ساعت کارکرد لامپ و همچنین بعد از هرگونه تغییر در اجزای دستگاه	هر ۱۸ ماه یکبار یا بعد از ۳۰۰۰ ساعت کارکرد لامپ و همچنین بعد از هرگونه تغییر در اجزای دستگاه	هر ۱۸ ماه یکبار یا بعد از ۳۰۰۰ ساعت کارکرد لامپ و همچنین بعد از هرگونه تغییر در اجزای دستگاه	سالیانه یکبار	هر ۶ ماه یکبار
تخمینی MEDU	با روش تابش مقدماتی یک هفته قبل از آزمون یا تکنیک ITA بدون مواجهه با UV	با روش تابش مقدماتی یک هفته قبل از آزمون یا تکنیک ITA بدون مواجهه با UV	با روش تابش مقدماتی یک هفته قبل از آزمون یا تکنیک ITA بدون مواجهه با UV	با روش تابش مقدماتی	با روش تابش مقدماتی
روش مواجهه	برای MEDU و MEDP برای دوزهای با ضریب افزایشی ۱٫۲۵، گاهی ۱٫۱۵ و گاهی ۱٫۱۲ به شرط ثابت‌بودن ضریب استفاده می‌شود و برای SPF مورد انتظار > 25 از ضریب حداکثر ۱٫۱۵ استفاده می‌شود، به طوری که دوز وسط MEDU تخمینی می‌باشد.	برای MEDU و MEDP برای دوزهای با ضریب افزایشی ۱٫۲۵، گاهی ۱٫۱۵ و گاهی ۱٫۱۲ به شرط ثابت‌بودن ضریب استفاده می‌شود و برای SPF مورد انتظار > 25 از ضریب حداکثر ۱٫۱۵ استفاده می‌شود، به طوری که دوز وسط MEDU تخمینی می‌باشد.	برای MEDU و MEDP برای دوزهای با ضریب افزایشی ۱٫۲۵، گاهی ۱٫۱۵ و گاهی ۱٫۱۲ به شرط ثابت‌بودن ضریب استفاده می‌شود و برای SPF مورد انتظار > 25 از ضریب حداکثر ۱٫۱۵ استفاده می‌شود، به طوری که دوز وسط MEDU تخمینی می‌باشد.	برای MEDU از افزایشی ۱٫۲۵ استفاده می‌شود اما MEDP دوزهای با ضریب افزایشی اما MEDP با احتساب اینکه با احتساب اینکه دوز وسط ۱٫۲۵ و گاهی ۱٫۱۵ و ۱٫۱۲ به دوز وسط MEDU تخمینی باشد: $SPF > 15$: ضریب افزایشی ۲۵٪ استفاده می‌شود و برای SPF > 15 : ضریب افزایشی ۲۵٪ مورد انتظار > 25 از ضریب ۲۵٪ حداکثر ۱٫۱۵ استفاده می‌شود، $SPF < 15$: ضریب افزایشی ۱۵٪ به طوری که دوز وسط MEDU تخمینی می‌باشد. $SPF \leq 15$: ضریب افزایشی از دو برابر انرژی برای کمترین مواجهه باشد. ۱۵٪	برای MEDU از افزایشی ۱٫۲۵ استفاده می‌شود اما MEDP دوزهای با ضریب افزایشی اما MEDP با احتساب اینکه با احتساب اینکه دوز وسط ۱٫۲۵ و گاهی ۱٫۱۵ و ۱٫۱۲ به دوز وسط MEDU تخمینی باشد: $SPF > 15$: ضریب افزایشی ۲۵٪ استفاده می‌شود و برای SPF > 15 : ضریب افزایشی ۲۵٪ مورد انتظار > 25 از ضریب ۲۵٪ حداکثر ۱٫۱۵ استفاده می‌شود، $SPF < 15$: ضریب افزایشی ۱۵٪ به طوری که دوز وسط MEDU تخمینی می‌باشد. $SPF \leq 15$: ضریب افزایشی از دو برابر انرژی برای کمترین مواجهه باشد. ۱۵٪
شرایط ارزیابی MED	روشنایی حداقل ۴۵۰ لوکس	روشنایی حداقل ۴۵۰ لوکس	روشنایی حداقل ۴۵۰ لوکس	روشنایی ۴۵۰ تا ۵۵۰ لوکس	روشنایی ۴۵۰ تا ۵۵۰ لوکس

تذکر: فرمولاسیون ضدآفتاب استاندارد Oxybenzone / Padimate o در دو استاندارد FDA2007 و FDA2011 با اجزا و ترکیب درصد یکسان است اما در استاندارد FDA 2011 ماده‌ی Propylparaben از قسمت A (فاز روغنی) به قسمت B (فاز آبی) انتقال پیدا کرد.

ضدآفتاب‌های استاندارد

حین آزمون تعیین SPF، از یک ضدآفتاب استاندارد نیز باید استفاده شود تا از یکپارچگی روند ارزیابی فرآورده‌های دارویی ضدآفتاب اطمینان حاصل شود. یکی از فرمولاسیون‌های مرجع باید در همان روزی که فرآورده‌های موردنظر تحت آزمون قرار می‌گیرند تست شود. اگر میانگین SPF به‌دست‌آمده برای فرمولاسیون مرجع در بازه‌ی مشخص برای SPF استاندارد قرار نگرفت در این صورت کل آزمون مردود است. حداقل یک فرمولاسیون مرجع حین هر آزمون باید استفاده شود. طبق سه استاندارد ISO24444، AS/NZS2604:2012 و CEN برای فرآورده‌های با SPF مورد انتظار >20، از ضدآفتاب‌های مرجع P2 (با ماده‌ی مؤثره‌ی Octyl Dimethyl PABA و Ethyl Hexyl Methoxycinnamate) و P7 (با ماده‌ی مؤثره‌ی Homosalate) می‌توان استفاده کرد و برای فرآورده‌های با SPF موردانتظار ≤ 20 از ضدآفتاب‌های مرجع P2 و P3 می‌توان استفاده کرد. طبق استاندارد FDA2007 برای فرآورده‌های با $SPF \geq 2$ و $SPF > 15$ از ضدآفتاب استاندارد هموسالات ۸٪ و برای فرآورده‌های با $SPF \leq 15$ از ضدآفتاب استاندارد Oxybenzone/pamidate o استفاده می‌شود. طبق استاندارد FDA2011 برای همه‌ی فرآورده‌ها از ضدآفتاب استاندارد Oxybenzone/Pamidate o استفاده می‌شود. اندازه‌ی معیار SPF این ضدآفتاب‌های مرجع و بازه‌ی مورد قبول آن‌ها به تفکیک در جدول ۱ آمده است. ارزیابی صحت و دقت در روند ساخت فرمولاسیون این استانداردهای مرجع هر یک به شیوه‌ای مشخص طبق جدول ۱ انجام می‌گیرد.

FDA معتقد است فرآورده‌های ضدآفتاب استاندارد ابزار کالیبراسیون نیستند بلکه کنترلی برای روش آزمون هستند، بنابراین هدف از ضدآفتاب استاندارد به‌عنوان کنترل روش آزمون تأیید دقت در تعیین SPF

فرآورده‌های آزمون نمی‌باشد بلکه تأیید عملکرد مناسب و یک‌دست تجهیزات و روند آزمون می‌باشد. بنابراین FDA نتیجه می‌گیرد که نیازی به نزدیک‌بودن معیار SPF ضدآفتاب استاندارد به SPF فرآورده‌ی آزمون نیست، بنابراین وجود چندین ضدآفتاب استاندارد کنترل را توجیه‌ناپذیر دانست. هم‌چنین یک سری تغییرات—ی در ترکیبات استاندارد Oxybenzone/pamidate o در نسخه‌ی ۲۰۱۱ نسبت به ۲۰۰۷ اعمال شد؛ مثلاً طبق جدول ۲ ماده‌ی Propylparaben از قسمت A (فاز روغنی) به قسمت B (فاز آبی) انتقال یافت.

جدول ۲: ترکیبات استاندارد / Padimate o / Oxybenzone

درصد وزنی	ترکیبات
قسمت A	
۴٫۵	Lanonin
۲٫۰۰	Cocoa butter
۳٫۰۰	Glyceryl monostearate
۲٫۰۰	Stearic acid
۷٫۰۰	Padimate o
۳٫۰۰	Oxybenzone
قسمت B	
۷۱٫۶	purified water USP
۵٫۰۰	Sorbitul solution
۱٫۰۰	Triethanolamine, 99 percent
۰٫۳۰	Methylparaben
۰٫۱۰	Propyl paraben
قسمت C	
۰٫۵۰	Benzyl alcohol
قسمت D	
QS	Purified water USP

Quantity sufficient to make 100 grams: مقدار لازم برای ساخت ۱۰۰ گرم از فرآورده

تذکره: فرمولاسیون ضدآفتاب‌های مرجع P2، P3 و P7 در استاندارد CEN 2006 با استانداردهای ISO 24444 و AS/NZS 2604:2012 در درصد جرمی ترکیبات اکسپیان و روش ساخت این فرمولاسیون‌ها اندکی متفاوت است که منجر به ایجاد تفاوت در مقادیر SPF نهایی آن‌ها می‌شود.

توزین فراورده

مقدار فراورده‌ای که بارگذاری می‌شود و یکپارچگی پخش آن در نواحی آزمون بر بزرگی و اختلافات نتایج آزمون تأثیر می‌گذارد. مقدار فراورده‌ی آزمون یا فرمولاسیون ضدآفتاب استاندارد که روی پوست بارگذاری می‌شود در این استانداردها برابر و حدود $2 \text{ mg/cm}^2 \pm 0.1$ می‌باشد. دقت توزین باید ۰٫۰۱ گرم یا به عبارتی حداقل ۴ رقم بعد از اعشار باشد. هنگام توزین فراورده و قبل از بارگذاری آن روی پوست باید از تبخیر اجزای فرار آن جلوگیری شود. خیلی مهم است که همه‌ی فراورده‌ی توزین شده به ناحیه‌ی بارگذاری منتقل شود.

بنابراین وجود یک روش برای اندازه‌گیری مقدار ازدست‌رفته به شدت توصیه می‌شود. انواع فراورده‌های مایع دو فازه قبل از مصرف باید تکان داده شوند تا از پخش همگن آن‌ها اطمینان حاصل شود. طبق استانداردهای ISO24444 و CEN در مورد لوسیون‌ها، مایعات، شیرها، کرم‌ها و اسپری‌ها به منظور پوشش یک‌دست، قطرات فراورده (تقریباً ۱۵ قطره به‌ازای 30 cm^2 و ۳۰ قطره به‌ازای 60 cm^2) با استفاده از یک سرنگ یا پیپت برداشته و سپس با استفاده از یک انگشت پوش پخش شود. زمان پخش بسته به سطح پخش و آسانی پخش ممکن است از ۲۰ تا ۵۰ ثانیه طول بکشد.

در مورد فراورده‌های پودری قسمت‌های مساوی از پودر طی یک شیوه‌ی شبکه‌ای مانند با استفاده از یک اسپاتول یا انگشت روی پوست منتقل می‌شود. پودر تجمعی در ابتدا به صورت مخروطی منتقل می‌شود و سپس در کل ناحیه‌ی آزمون با استفاده از انگشت یا انگشت پوش پخش می‌شود. به‌عنوان جایگزین می‌توان از نوک اپلیکاتور آرایشی که از پیش‌لود شده است استفاده شود. در صورت استفاده از این روش اطمینان از اینکه مقدار 2 mg/cm^2 از فراورده روی پوست منتقل شده باشد مهم است که این مسأله با توزین

مقدار باقیمانده‌ی پودر روی نوک اپلیکاتور به‌دست می‌آید. از آب یا هر حلال دیگری که جذب UV نداشته باشد برای کمک به چسباندن نمونه‌ی پودری به ناحیه‌ی بارگذاری استفاده می‌شود. شرکت‌کنندگان باید در حالت خوابیده روی شکم قرار بگیرند تا نمونه نریزد. این استانداردها در مورد استفاده از انگشت‌پوش و آغشته‌کردن آن به فراورده قبل از آزمون هر یک نظر متفاوتی دارند که در جدول ۱ به تفکیک آمده است.

FDA در نسخه‌ی ۲۰۱۱ آغشته‌کردن انگشت‌پوش به فراورده را لازم نمی‌داند زیرا باور دارد باقیمانده‌ی فراورده روی انگشت پوش احتمال خطا را بالا می‌برد و باعث تخمین SPF بیشتر از حد واقعی آن می‌شود.

دوره‌ی انتظار قبل از مواجهه با UV

بین بارگذاری فراورده و قبل از مواجهه‌ی آن با تابش UV باید یک فاصله‌ی زمانی جهت خشک‌شدن فراورده و به تعادل رسیدن آن سپری شود. این زمان در استانداردها تقریباً مشابه و طبق جدول ۱ در بازه‌ی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در نظر گرفته شده است.

دستگاه و روند مواجهه

منبع نور مصنوعی مورد استفاده در آزمون، یک شبیه‌ساز خورشیدی (لامپ آرک زنون) است که باید یک طیف متناب و بدون وقفه و بدون پیک‌های شدید نشری را در ناحیه‌ی UV ایجاد کند. خروجی شبیه‌ساز خورشیدی باید پایدار و یک‌دست باشد و به‌طور مناسبی فیلتر شود تا یک طیف با کیفیت بالا مطابق با حدود قابل قبول ایجاد کند. یک لامپی که طیف پیوسته‌ی UV تولید می‌کند به‌آسانی می‌تواند به‌وسیله‌ی فیلترهای مخصوص محدوده‌ی قابل قبول برای خروجی بین طول موج‌های ۲۹۰ nm تا ۴۰۰ nm را تولید کند.

در استانداردهای ISO24444، CEN و AS/NZS2604:2012 برای اطمینان از یک‌دستی طیف در تست SPF توصیه می‌شود که برای شبیه‌ساز

- ♦ $E =$ دوز مؤثر اریتمال (ژول مؤثر در هر متر مربع (j/m² - eff))
- ♦ $V_i =$ فاکتور وزنی طیف عملکرد اریتمال در هر طول موج (طیف عملکرد اریتمال)
- ♦ $I =$ تابش طیفی (وات بر متر مربع در هر طول موج (λ))
- ♦ $T \exp =$ زمان مواجهه (ثانیه)

تابش UV شبیه‌ساز خورشیدی به‌وسیله‌ی یک رادیومتر که قبلاً برای این طیف از منبع در برابر محاسبات spectroradiometric کالیبره شده است کنترل می‌شود. معیار RCEE% (درصد اثر اریتمال تجمعی نسبی) حقیقی برای یک شبیه‌ساز خورشیدی که از مقادیر رادیومتری طیف محاسبه می‌شود باید در محدوده‌ی ذکرشده در جدول ۳ قرار گیرد.

منظور از یکپارچگی پرتو این است که طیف باید تا حد امکان یک‌دست باشد و نوسانات کمتری داشته باشد. طبق سه استاندارد ISO24444, AS/NZS2604:2012 و CEN ۱۰٪ یکپارچگی پرتو کفایت می‌کند و طبق استانداردهای FDA2011 و FDA2007 ۲۰٪ یکپارچگی پرتو کافی است. سه استاندارد ISO24444 و AS/NZS2604:2012 و CEN حداکثر تابش مجاز را ۱۶۰۰ W/M² تعیین کرده‌اند اما FDA معتقد است که تابش‌های بالاتر از ۱۵۰۰ w/m² به دلیل گرمای بالا باعث آسیب به زیرناحیه‌های پوستی در افراد شرکت‌کننده می‌شود و ارتباط متقابل بین دوز

جدول ۳: طیف نشر شبیه‌ساز خورشیدی

بازه‌ی طول موج (nm)	درصد مشارکت اریتمال
<۲۹۰	<۰٫۱
۲۹۰-۳۰۰	۱٫۰-۸٫۰
۲۹۰-۳۱۰	۴۹٫۰-۶۵٫۰
۲۹۰-۳۲۰	۸۵٫۰-۹۰٫۰
۲۹۰-۳۳۰	۹۱٫۵-۹۵٫۵
۲۹۰-۳۴۰	۹۴٫۰-۹۷٫۰
۲۹۰-۴۰۰	۹۹٫۹-۱۰۰

خورشیدی UV از لامپ آرک زنون با فیلترهای ۲ مرکزی برای به حداقل رساندن تابش IR (مادون قرمز) و از فیلترهای شکل‌دهنده‌ی UV مثل WG ۳۲۰ و UG ۱۱/۱ mm یا فیلترهای معادل آن استفاده شود. برای اطمینان از مقادیر مناسب تابش UVA در طیف شبیه‌ساز خورشیدی UV، سهم کل رادیومتری UVA2 (۳۲۰ تا ۳۴۰ نانومتر) در تابش شبیه‌ساز باید بیش از ۲۰٪ تابش کل UV (۲۹۰ تا ۴۰۰ نانومتر) باشد و منطقه‌ی تابش UVA1 (۳۴۰ تا ۴۰۰ نانومتر) باید بیش از ۶۰ درصد تابش کل UV باشد.

اریتم ایجادشده با UV نور خورشید در پوست محافظت‌نشده اساساً در طول موج‌های بین ۲۹۰ nm تا ۳۲۰ nm، با حداکثر اثر در ۳۰۸ nm ایجاد می‌شود. به همین دلیل کوشش‌های قبلی در جهت استانداردسازی خروجی شبیه‌ساز خورشیدی UV بیشتر بر طول موج‌های UVB متمرکز شده است. اگرچه به هنگام آزمون یک محصول با SPF بالا مشارکت طول موج‌های UVA در ایجاد اریتم خیلی مهم است مخصوصاً وقتی که محصول ضدآفتاب عمدتاً آثار محافظتی در UVB داشته باشد، بنابراین لازم است که همه‌ی طول موج‌های UVA و UVB به هنگام استانداردسازی خروجی شبیه‌ساز خورشیدی UV در نظر گرفته شوند. دقت SPF اندازه‌گیری‌شده به مشخصات جذب و فیلتراسیون ضدآفتاب آزمون در برابر طیف منبع بستگی دارد. مشخصات طیفی منبع به کمک مفهوم اثر تجمعی اریتم حاصل از طول موج‌های زیر ۲۹۰ nm تا ۴۰۰ nm بیان می‌شود. اثر اریتم هر طول موج با کسری از اثر تجمعی اریتم کل بیان می‌شود که همان درصد تجمعی نسبی اریتم RCEE% است. دوز UV مؤثر اریتمال که توسط شبیه‌ساز خورشیدی منتقل می‌شود به‌صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$E = \sum_{250}^{400} V_i(\lambda) * I(\lambda) * t \exp$$

روند مواجهه

طبق استاندارد FDA2011 و FDA2007 یک روند افزایشی از پاسخ‌های اریتمال تأخیری بر روی تعدادی از زیرناحیه‌های کوچک پوست اعمال می‌شود. دوزها طوری انتخاب می‌شوند که یک سری هندسی به صورت $n 1/25$ تشکیل دهند به طوری که هر دوز ۲۵ درصد از دوز قبلی خود بزرگتر باشد. با تابش یک سری دوز ۵ تایی UV به زیرناحیه‌های مناسب، MEDU نهایی، (standard sunscreen protected SSMEDP minimal erythema dose) (Test product minimal erythema dose) TP MEDP برای هر فرد تعیین می‌شود. دوز وسط در هر یک از این سری دوزها باید برابر با زمان‌های MEDU آغازین SPF موردانتظار باشد. SPF موردانتظار برای MEDU نهایی و SSMEDP به ترتیب برابر ۱ و ۱۶/۳ می‌باشد. سایر دوزهای باقیمانده به معیار SPF مورد انتظار از فراورده‌ی آزمون بستگی دارد. برای فراورده‌های با SPF مورد انتظار کمتر از ۸ از دوزهایی استفاده می‌شود که نسبت به دوز قبلی خود ۲۵ درصد بزرگتر باشند (به عبارت دیگر ۰/۶۴، ۰/۸۰، ۱، ۱/۲۵ و ۱/۵۶ برابر)؛ برای فراورده‌های با SPF مورد انتظار بین ۸ تا ۱۵ از دوزهایی استفاده می‌شود که نسبت به دوز قبلی خود ۲۰ درصد بزرگتر باشند (به عبارت دیگر ۰/۶۹، ۰/۸۳، ۱، ۱/۲۰ و ۱/۴۴ برابر) و برای فراورده‌های با SPF موردانتظار بالاتر از ۱۵ از دوزهایی استفاده می‌شود که نسبت به دوز قبلی خود ۱۵٪ بزرگتر باشند (به عبارت دیگر ۰/۷۶، ۰/۸۷، ۱، ۱/۱۵ و ۱/۳۲ برابر).

در سسه استاندارد ISO24444، AS/NZS2604:2012 و CEN برای MEDP و MEDU یک روند افزایشی از پاسخ‌های اریتمال تأخیری بر روی تعدادی از زیرناحیه‌های کوچک پوست اعمال می‌شود، به طوری که هر دوز ۲۵ درصد (و گاهی ۱۲، ۱۵ یا ۲۰ درصد) از دوز قبلی خود بزرگتر باشد.

تابش UV و پاسخ اریتمال آن طور که باید مشاهده نمی‌شود.

برای اطمینان از اینکه شبیه‌ساز خورشیدی طیف مناسبی از تابش UV را به پوست می‌رساند، طیف نشری شبیه‌ساز خورشیدی باید توسط یک سیستم اسپکترومتر کالیبره به صورت دوره‌ای براساس بازه‌های زمانی که در جدول ۱ ذکر شده است اندازه‌گیری شود (نتایج باید برای مؤسسات ملی استاندارد و تکنولوژی قابل پیگیری باشد).

به طور معمول دو دوره‌ی روند مواجهه وجود دارد؛ یک دوره قبل از شروع آزمون اصلی جهت تعیین MEDU (Unprotected Minimal Erythema dose) انجام می‌گیرد تا محدوده‌ی دوز UV برای مواجهه‌های MEDU و حداقل دوز اریتمال در ناحیه‌ی محافظت‌شده با فراورده یعنی MEDP (Protected Minimal Erythema dose) در روز آزمون دقیق‌تر باشد و دوره‌ی دیگر در همان روز آزمون برای مواجهه‌ی نواحی MEDU و MEDP انجام می‌گیرد.

علاوه بر این شبیه‌ساز خورشیدی در صورت هر تغییری در حباب لامپ یا اجزای فیلتر نوری (مثل فیلترها، آینه‌ها، لنزها، قطعات تعدیل‌گر و قطعات متمرکزکننده) باید دوباره کالیبره شود. شدت تابش روزانه‌ی شبیه‌ساز خورشیدی باید توسط یک دستگاه رادیومتر با طیف وسیع که به تابش UV حساس است سنجیده شود. دستگاه رادیومتر با طیف وسیع هم باید با استفاده از مقایسه با اسپکترومتر در همان زمان‌های بررسی‌های دوره‌ای دستگاه شبیه‌ساز خورشیدی به وسیله‌ی اسپکترومتر کالیبره شود. اگر لامپی به دلیل خرابی یا طول عمر بالا حین تست نوری تعویض شود برای اعداد دستگاه طیف وسیع همان اعدادی که از لامپ اصلی کالیبره به دست آمده بود لحاظ می‌شود تا زمانی که در اولین فرصت توسط اسپکترومتر عملیات اندازه‌گیری انجام شود.

اریتمالی طی ۱۶ تا ۲۴ ساعت بعد از مواجهه نشان ندهد.

♦ پاسخ‌های اریتمال در یک سری مواجهه به‌صورت تصادفی در 20 ± 4 ساعت ظاهر نشوند.

♦ همه‌ی زیرناحیه‌ها طی 20 ± 4 ساعت بعد از مواجهه پاسخ اریتمال نشان دهند.

استاندارد FDA2011 دو مورد زیر را هم به موارد بالا اضافه می‌کند:

♦ در صورت عدم سازگاری افراد شرکت‌کننده مثل زمانی که به‌دلیل بیماری یا تداخلات کاری از آزمون کنار می‌روند.

♦ به‌دلیل عدم رعایت پوشاندن ناحیه‌های آزمون که در معرض UV قرار گرفته بودند از تابش‌های اضافه‌تر UV تا زمان خواندن MED از آزمون کنار می‌روند.

آمار و محاسبات

هر $SPFi$ (Individual sun protection factor) فراورده روی هر فرد با استفاده از MED انفرادی روی پوست محافظت‌نشده (MEDU) و MED روی پوست محافظت‌شده (MEDP) طبق معادله‌ی زیر محاسبه می‌شود و سپس SPF هر محصول که میانگین حسابی $SPFi$ ‌های منفرد به‌دست‌آمده از کل تعداد افراد آزمون است محاسبه می‌شود. SPF با یک دهم رقم اعشار بیان می‌شود.

$$SPFi = \frac{MEDP}{MEDU} \quad 1: \text{معادله‌ی ۱}$$

$$\overline{SPF} = \frac{(\sum SPFi)}{n} \quad 2: \text{معادله‌ی ۲}$$

انحراف معیار (S) به این صورت آورده شده است:

$$S = \sqrt{\left\{ \frac{[\sum (SPFi^2)] - \left[\frac{(\sum SPFi)^2}{n} \right]}{(n-1)} \right\}} \quad 3: \text{معادله‌ی ۳}$$

و بعد خطای استاندارد میانگین را که برابر با $\frac{S}{\sqrt{n}}$ می‌باشد محاسبه کنید (n تعداد افراد با نتایج معتبر است).

دوز وسط در هر یک از این سری دوزها باید برابر با MEDU آغازین SPF مورد انتظار باشد. اگر SPF مورد انتظار از فراورده ≤ 25 باشد از ضریب افزایشی حداکثر ۱/۱۲ (۱۲ درصد) استفاده می‌شود.

ارزیابی MED

مطابق با هر ۴ استاندارد روند ارزیابی MED مشابه است. فرد ارزیاب MED نباید همان شخصی باشد که فراورده‌ی ضدآفتاب دارویی را روی ناحیه‌ی آزمون بارگذاری می‌کند یا دوز UV را می‌تاباند. MED، زمانی که پاسخ اریتمال در حالت بهینه است به‌عبارتی 20 ± 4 ساعت بعد از مواجهه با UV (بین ۱۶ تا ۲۴ ساعت) ارزیابی می‌شود. در فاصله‌ی زمانی بین مواجهه و ارزیابی MED شرکت‌کننده باید از مواجهه با تابش‌های UV اضافه‌تر (مصنوعی - خورشید) محفوظ بماند.

MEDU نهایی (MED در پوست محافظت‌نشده)، SSMEDP (MED در پوست محافظت‌شده با ضدآفتاب استاندارد) و MEDP TP (MED در پوست محافظت‌شده با فراورده‌ی آزمون) باید در یک روز تعیین شوند. MED به‌صورت چشمی ارزیابی می‌شود. ارزیابی MED مطابق با جدول ۱ در روشنایی کافی و یک‌دست در بازه‌ی ۴۵۰ تا ۵۵۰ لوکس انجام می‌گیرد. قدرت بصری ارزیابان از لحاظ رنگ‌سنجی باید سالیانه چک شود.

MED باید از نظر mj/cm^2 یا J/m^2 یا واحدهای MED یا زمان (ثانیه) بیان شود. فقط وقتی از زمان می‌توان استفاده کرد که سرعت جریان شبیه‌ساز خورشیدی در طول آزمون ثابت باشد. همه‌ی اندازه‌گیری‌های تابش که برای یک مطالعه‌ی خاص انجام می‌شود باید با یک رادیومتر یکسان انجام بگیرد.

معیار رد داده‌ها

طبق استانداردهای ISO24444 و CEN در شرایط زیر داده‌ها رد می‌شوند:

♦ سری مواجهه‌ها در شرکت‌کنندگان هیچ پاسخ

$$SEM = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

محاسبات فوق بین هر ۴ استاندارد مشترک است. در استاندارد FDA، SPF برچسب برابر است با بزرگترین عدد کل که از $(t * SEM) - \overline{SPF}$ کوچکتر باشد.

اما طبق استانداردهای ISO24444، CEN و AS/NZS2604:2012 بعد از محاسبه \overline{SPF} و انحراف از استاندارد، باید 95% CI (Confident interval) تعیین شود تا مطمئن شویم که این بازه‌ی اطمینان (CI) در محدوده $\pm 0.17 \overline{SPF}$ قرار می‌گیرد. بازه‌ی CI 95% حول SPF میانگین به این صورت تعیین می‌شود:

$$\text{معادله‌ی ۴: } 95\% \text{ CI} = \text{SPF} - c \text{ to } \text{SPF} + c$$

معادله‌ی ۵:

$$C = (t \text{ value}) \times SEM = \frac{(t \text{ value}) \times s}{\sqrt{n}}$$

$$\text{معادله‌ی ۶: } \frac{100 \times c}{SPF} \text{ CI } [\%] =$$

SEM خطای استاندارد میانگین است و n تعداد افراد مورد مطالعه است. t همان T value است که از توزیع دوطرفه‌ی T در جدول ۴ با سطح احتمال $P=0.05$ و با درجه‌ی آزادی $V=(n-1)$ به دست می‌آید. در جدول توزیع دوطرفه‌ی T، n نشان‌دهنده‌ی تعداد نفرات است.

تذکر: برای محاسبات صفحه‌ی گسترده، t value از فرمول زیر به دست می‌آید:

$$T = 2.03 + \frac{12.7}{n^{1.75}} \text{ (for } n \geq 4)$$

جدول ۴: توزیع دوطرفه‌ی T

n	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
T value	۲٫۲۶۲	۲٫۲۲۸	۲٫۲۰۱	۲٫۱۷۶	۲٫۱۶۰	۲٫۱۴۵	۲٫۱۳۱	۲٫۱۲۰	۲٫۱۱۰	۲٫۱۰۱	۲٫۰۹۳

اگر $CI \ n' [\%]$ موقت بزرگ‌تر از ۱۷ درصد میانگین SPF n' باشد، در این صورت تست محصول باید با تعداد افراد بیشتری ادامه یابد تا جایی که $CI \ n' [\%] \leq 17$ از میانگین SPF موقت شود. اگر این شاخصه با ۲۰ نفر معتبر حاصل نشد در این صورت تمام تست باید دوباره اجرا شود.

پیش‌بینی تعداد افراد آزمون (n')

همان‌طور که توضیح داده شد آزمون با حداقل ۱۰ نفر شروع می‌شود و در صورتی که شرایط آزمون مقبول نیفتاد آزمون با تعداد بیشتری از افراد تا سقف ۲۰ نفر ادامه می‌یابد. در این صورت تعداد افراد آزمون با یک شاخصه‌ی آماری طبق فرمول زیر تخمین و به نزدیک‌ترین عدد صحیح گرد می‌شود.

$$n' = \left[\frac{tn' \times sn'}{cn'} \right]^2$$

♦ tn' : همان شاخصه‌ی آماری t است که از جدول ۳ با توجه به n' به دست می‌آید.

♦ sn' : بهترین راه برای تخمین انحراف از استاندارد برای جمعیت مورد مطالعه است (برای n' نتیجه).

♦ cn' : ۱۷٪ از میانگین

نتایج

در این قسمت جدولی از مقایسه‌ی استانداردها تهیه شده است تا بتوان با در نظر گرفتن تفاوت‌ها و شباهت‌های شان بر مبنای آن‌ها بهترین پروتکل را برای اندازه‌گیری SPF به شیوه‌ی درون تن در ایران پیاده‌سازی کرد.

جدول ۶: فرمولاسیون مرجع P3 با SPF بالا

درصد جرمی	ترکیبات
فاز ۱	
۲/۲۰۵	Cetearyl Alcohol(and)
۰/۶۳	PEG-40 Castor oil (and)
۰/۳۱۵	Sodium cetearyl Sulphate
۱۵/۰	Decyl Oleate
۳/۰	Ethyl Hexyl Methoxycinnamate (CAS 5466-77-3) (2-ethylhexyl-4-ethoxycinnamate)
۰/۵	Butyl Methoxy Dibenzoylmethane (CAS 70356-09-1)
۰/۱	Propylparaben
فاز ۲	
۵۳/۵۷	Water
۲/۷۸	PhenylBenzimidazole Sulphonic Acid (CAS 27503-81-7) (2-phenylbenzimidazole-5-sulphonic acid)
۰/۹	Sodium Hydroxide (45% solution)
۰/۳	Methylparaben
۰/۱	Disodium EDTA
فاز ۳	
۲۰/۰	Water
۰/۳	Carbomer (grade 980)
۰/۳	Sodium Hydroxide (45% solution)

در استاندارد CEN2006 برای دو ماده‌ی Cetearyl Alcohol و PEG-40 Castor oil درصد جرمی ذکر نشده است و برای ماده‌ی Sodium cetearyl Sulphate به‌جای ۰/۳۱۵ از ۳/۱۵٪ استفاده شده است. هم‌چنین در استاندارد CEN2006 به‌جای کرپومر با درجه‌ی ۹۸۰ از کرپومر با درجه‌ی ۹۳۴ استفاده شده است. روند ساخت و روش‌های سنجش فرمولاسیون P3 در استاندارد CEN2006 از دو استاندارد دیگر متفاوت می‌باشد.

جدول ۵: فرمولاسیون مرجع P2 با SPF بالا

درصد جرمی	ترکیبات
فاز ۱	
۴/۵	Lanolin
۲/۰	theobroma cacao (cocoa) seed butter
۳/۰	Glyceryl monostearate
۲/۰	Stearic acid
۷/۰	ethylhexyldimethyl PABA (CAS 21245-02-3) (2-ethylhexyl-4-(dimethylamino)-benzoate)
۳/۰	Benzophenone-3 (CAS 131-57-7)
فاز ۲	
۷۱/۶	Water
۱/۰	Sorbitol
۱/۰	Triethanolamine
۰/۳	Methylparaben
۰/۱	Propylparaben
فاز ۳	
۰/۵	Benzyl Alcohol

اجزای فرمولاسیون مرجع P2 در هر ۳ استاندارد یکسان است اما در روند ساخت و روش‌های سنجش با هم متفاوت هستند.

جدول ۷: فرمولاسیون مرجع P7 با SPF پایین

درصد جرمی	ترکیبات
فاز ۱	
۵/۰۰	Lanolin
۸/۰۰	Homosalate (CAS 118-56-9)
۲/۵۰	Petrolatum
۴/۰۰	Stearic acid
۰/۰۵	Propylparaben
فاز ۲	
۰/۱۰	Methylparaben
۰/۰۵	Disodium Edetate
۵/۰۰	Propylene glycol
۱/۰۰	Triethanolamine
۷۴/۳۰	Water
۱۰۰/۰۰	Total

هر سه استاندارد در مورد ترکیبات و درصد جرمی آن‌ها یکسان هستند اما در روند ساخت و روش‌های سنجش فرمولاسیون مرجع P7 با هم متفاوتند.

References

1. Abren Dutra E, Almanca D, Oliveira G, et al. Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. *Brazilian journal of pharmaceutical sciences* 2004; 3(40):380-6
2. Lucas R, McMichael T, Smith W, et al. "Solar Ultraviolet Radiation. Global Burden of Disease from Solar Ultraviolet Radiation", *Environmental Burden of Disease Series Protection Factor (SPF) Test Method*. World Health Organization 2006:4-5. available from <http://www.who.int/uv/publication/solaradgbd/en>
3. Rabe J, Mamelak AJ, McElgunn PJ, et al. "Photoaging: Mechanisms and Repair," *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:1-19, 2006.
4. Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, et al. Photoaging/photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:1-15.
5. Ley RD, Fourtanier A. UVAI-induced edema and pyrimidine dimers in murine skin. *photochem. Photochem Photobiol* 2000 ;72(4):485-7.
6. Keyghobadi N, Rafiemanesh H, Mohammadian-Hafshejani A, et al. Epidemiology and trend of cancers in the province of Kerman: Southeast of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:1409-13.
7. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146 Suppl 61:1-6.
8. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-The role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:89-103.
9. Pakzad R, Soltani S, Salehiniya H. Epidemiology and trend in skin cancer mortality in Iran. *J Res Med Sci* 2015;20:921-2.
10. Wehner M, Chren M-M, Nameth D, et al. International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2014; 150(4):390-400.
11. Vainio H, Bianchini F. Cancer-preventive effects of sunscreens. In: *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Volume 5 Sunscreens*, IARC, Lyon, FR, 69-124, 2001:2-4. Available from https://www.iarc.fr/en/publications/pdf/handbook5/handbook5_sunscreens.
12. International standard ISO 24444:2010. In vivo determination of sun protection factor (SPF). Available from <https://www.iso.org/standard/46523>.
13. Department of health and human services, FDA, USA. Labelling and effectiveness testing; sunscreen drug products for over the counter human use. *Federal register* 2011; 76 (117). Available from <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/cd031>.
14. Department of health and human services, FDA, USA. Labelling and effectiveness testing; sunscreen drug products for over the counter human use. *Federal register* 2007; 76 (117). Available from <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/cd031>.
15. Australian/New Zealand Standard: Sunscreen products – Evaluation and classification. AS/NZS 2604:2012. Available from <https://shop.standards.gov.nz/catalog/2604.2012>.
16. Standardization mandate assigned to CEN concerning methods for testing efficacy of sunscreen products. European commission. Brussels, 2006. Available from https://www.ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/sunscreen_mandate_en.
17. Fitzpatrick TB: The validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI. *Archives Dermatol* 1988;120: 869-71
18. CIE: A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. *CIE Research Note*. 6, 1987. Available from: https://www.researchgate.net/publication/280842130_a_reference_action_spectrum_for_ultraviolet_induced_erythema_in_human_skin_CIE_research_Note.

In vivo assessment of Sun Protection Factor (SPF) of sunscreens

Kamand Hedayat¹
Saman Ahmad Nasrollahi, PhD^{2,3}
Hossein Rastegar, PhD³
Fatemeh Zolfaghari, MSc³
Alireza Firooz, MD^{2,3}

1. Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Dermalab, Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Cosmetic Products research Center, Food and Drug Organization, Tehran, Iran

Application of sunscreens is one of the most important ways for skin protection against sunburn, early skin aging and skin cancer.

Due to variety of sunscreen products, it is necessary to assure their protection ability against the sun's damages. Performance assessment of sunscreens against UVB expressed by sun protection factor. Due to great cost of determination methods of this factor in foreign countries, developing a comprehensive protocol for in vivo SPF determination in Iran would have distinct benefits.

In this study four international standards have been reviewed and compared for Sun Protection Factor (SPF) determination including ISO24444, FDA2011, AS/NZS 2604:2012 and CEN 2006. The general process of in vivo SPF determination is similar in these protocols but there are some obvious differences in details that leading to advantages and disadvantages for each of them.

In this study a complete document were collected, then regarding to available facilities and with cooperation of Iran food and drug organization a comprehensive in vivo SPF determination protocol will be developed.

Keywords: sunscreen products, ultraviolet, sun protection factor, in vivo

Received: Dec 25, 2017 Accepted: Feb 12, 2018

Dermatology and Cosmetic 2017; 8 (4): 249-261

Corresponding Author:
Saman Ahmad Nasrollahi, PhD

No. 415, Taleqani Ave, Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran, Iran
Email: snasrollahi@tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare