



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی نانوذرات هیدروکینون
بمنظور استفاده در کرم‌های ضد لک

توسط:

محمدحسن یگانه دستگردی

اساتید راهنما:

دکتر پیام خزائلی

دکتر مهدی رنجبر



**Kerman University of medical sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Formulation and Investigation of Physicochemical Properties of
Hydroquinone Nanoparticles for Use in Anti-pigmentation Cream**

By:

Mohammadhassan Yeganeh Dastgerdi

Supervisors:

Dr. Payam Khazaeli

Dr. Mehdi Ranjbar



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی

اظهارنامه

اینجانب: محمدحسین یوسفی با شماره دانشجویی: ۹۳۱۳۳۱۱۵۹ متعهد می‌شوم

موارد مذکور در این پایان‌نامه تحت عنوان:

..... فرمولاسیون و بررسی اثرات فیزیولوژیکی و سمیاتی داروهای ترکیبی از سولفونامیدها و پنیسیلین‌ها در درمان عفونت‌های باکتریایی در ماهی کپور (Carp)
.....

به راهنمایی سرکار خانم دکتر انجناب آقای دکتر بیام خرابلی حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان‌نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه (شامل فرمول‌ها، توابع کتابخانه‌ای، نرم‌افزارها، سخت‌افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوقی مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط‌های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می‌باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می‌گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن پایان‌نامه اعمال گردیده است.

نام استاد راهنمای اول:

.....

تاریخ و امضاء:

.....

نام دانشجوی:

..... محمدحسین یوسفی

تاریخ و امضاء:

..... M. Karan

خلاصه

مقدمه: لک یکی از رایج ترین اختلالات اپیدرم و فولیکول‌های مو است که نمود بالینی دیپیگمانتاسیون در اثر فقدان عملکرد ملانوسیت‌هاست و ۲ درصد جمعیت جهانی به این اختلال مبتلا هستند. هیدروکینون به عنوان یک درمان موضعی برای هایپرپیگمانتاسیون پوستی کاربرد داشته و در محصولات آرایشی متنوعی یافت می‌شود. صنعت آرایشی و بهداشتی یکی از اولین صنایعی می‌باشد که از اصول فناوری نانو برای پیشرفت محصولات خود استفاده کرده است. هدف از این مطالعه طراحی، بهینه‌سازی، سنتز و شناسایی نانوامولسیون‌های حاوی هیدروکینون به منظور استفاده آتی در کرم‌های ضدلک می‌باشد.

روش‌ها: روش آنالیز هیدروکینون توسط متد UV مورد بررسی و اعتبارسنجی قرار گرفت. پس از توزین مقادیر مناسب و تهیه محلول‌هایی از پلی‌لاکتیک‌اسید و پلی‌اتیلن‌گلیکول و سپس تهیه امولسیون حاوی این دو فاز، با استفاده از روش‌های تهاجمی از جمله امواج اولتراسوند و مایکروویو نانوامولسیون پلی‌لاکتیک‌اسید/پلی‌اتیلن‌گلیکول تهیه شد و سپس هیدروکینون به نانوامولسیون فوق افزوده شد. فرمولاسیون نهایی از نظر اندازه ذره‌ای، خصوصیات ظاهری، پایداری و بررسی میکروسکوپ الکترونی (SEM) مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: حداکثر مقدار جذب داروی هیدروکینون در طول موج ۳۱۰ نانومتر قرائت و منحنی کالیبراسیون نمونه‌های کاری رسم شد. پارامترهای اعتبارسنجی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد اندازه ذره‌ای بیشتر نانوذرات در محدوده ۶۱ تا ۱۰۰ نانومتر قرار دارد. پس از بررسی پایداری دارو در ۳ محیط اتاق، یخچال و آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد پس از ۲ ماه تغییرات قابل

ملاحظه‌ای در شکل و اندازه ذرات مشاهده نشد و نیز مشاهده شد که درصد داروی باقیمانده در

فرمولاسیون پس از گذشت دو ماه در هر ۳ محیط بیش از ۹۵ درصد می‌باشد.

نتیجه‌گیری: فرمولاسیون نانوامولسیون حاوی هیدروکینون با کیفیت خوب و پایداری قابل توجه تهیه

گردید که این فرآورده می‌تواند بعنوان یک فرآورده ضدلک موضعی وارد بررسی‌های بالینی شود.

کلمات کلیدی: هیدروکینون، ضدلک، نانوامولسیون

Abstract

Introduction: Pigmentation is one of the most common disorders of the epidermis and hair follicles, which is a clinical manifestation of depigmentation due to lack of melanocyte function, and 2% of the world's population suffers from this disorder. Hydroquinone is used as a topical treatment for skin hyperpigmentation and is found in a variety of cosmetic products. The cosmetics industry is one of the first industries to use nanotechnology principles to advance its products. The aim of this study was to design, optimize, synthesize and identify nano emulsions containing hydroquinone for future use in anti-hyperpigmentation creams.

Methods: Hydroquinone analysis method was evaluated and validated by UV method. After weighing the appropriate amounts and preparing solutions of polylactic acid and polyethylene glycol and then preparing the emulsion containing these two phases, using invasive methods such as ultrasound and microwave, the polylactic acid/polyethylene glycol nano emulsion was prepared and then hydroquinone has been added. The final formulation was examined for particle size, appearance specifications, stability, and electron microscopy (SEM).

Results: The maximum amount of hydroquinone absorption was read at 310 nm and the calibration curve of the working samples was drawn. Validation parameters were examined. The results showed that the larger particle size of nanoparticles is in the range of 61 to 100 nm. After examining the stability of the drug in 3 environments of room, refrigerator and oven at 40 °C after 2 months, no significant changes in the shape and size of particles were observed and it was observed that the percentage of drug remaining in the formulation after Two months in all 3 environments is more than 95%..

Conclusion: Nano emulsion formulation containing hydroquinone was prepared with good quality and remarkable stability, which can be used in clinical trials as a topical anti- hyperpigmentation product.

Keywords: Hydroquinone, Anti-hyperpigmentation, Nano Emulsion

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه
III.....	Abstract
IV.....	فهرست مطالب
VIII.....	فهرست جدول‌ها
IX.....	فهرست شکل‌ها

فصل اول: مقدمه

۲.....	۱-۱- پیشگفتار و هدف
۳.....	۲-۱- هیدروکینون
۳.....	۱-۲-۱- کلیات و ساختار
۳.....	۲-۲-۱- خواص فیزیکوشیمیایی
۴.....	۳-۲-۱- مکانیسم اثر
۴.....	۴-۲-۱- اشکال دارویی
۴.....	۵-۲-۱- کاربردها
۵.....	۶-۲-۱- عوارض جانبی
۵.....	۷-۲-۱- موارد منع مصرف و رده بارداری
۶.....	۳-۱- مشکلات پوستی
۶.....	۱-۳-۱- پیگمانتاسیون پوست
۶.....	۲-۳-۱- ملاناسما

- ۶-۱-۳-۲-۱- تعریف ۶
- ۶-۱-۳-۲-۲- اپیدمیولوژی و اتیولوژی ۶
- ۷-۱-۳-۲-۳- هیستوپاتولوژی ۷
- ۷-۱-۳-۲-۴- پیشگیری و درمان ۷
- ۷-۱-۴- نانو فناوری ۷
- ۷-۱-۴-۱- تاریخچه ۷
- ۹-۱-۴-۲- کاربردهای نانوذرات در زمینه‌های مختلف ۹
- ۹-۱-۴-۳- نانو در صنعت آرایشی بهداشتی ۹
- ۱۰-۱-۵- نانوامولسیون‌ها ۱۰
- ۱۰-۱-۵-۱- تعریف ۱۰
- ۱۱-۱-۵-۲- مزایا ۱۱
- ۱۱-۱-۵-۳- روش ساخت ۱۱

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

- ۱۴-۱-۲- مواد مورد استفاده ۱۴
- ۱۴-۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده ۱۴
- ۱۵-۳-۲- روش‌ها ۱۵
- ۱۵-۳-۲-۱- انتخاب روش آنالیز ۱۵
- ۱۵-۳-۲-۱-۱- تعیین طول موج حداکثر جذب ۱۵
- ۱۵-۳-۲-۲- تهیه محلول‌های استاندارد هیدروکینون و آنالیز آن‌ها ۱۵

- ۲-۳-۲ - اعتبارسنجی روش آنالیز هیدروکینون ۱۵
- ۲-۳-۳ - دقت (Precision) ۱۶
- ۲-۳-۴ - صحت (Accuracy) ۱۶
- ۲-۴-۱ - ساخت نانوامولسیون حاوی هیدروکینون ۱۶
- ۲-۴-۱ - تهیه میکروامولسیون ۱۶
- ۲-۴-۲ - تهیه نانوامولسیون از میکروامولسیون حاصل ۱۷
- ۲-۴-۳ - افزودن دارو به نانوامولسیون حاصل ۱۸
- ۲-۵-۵ - آزمون اطمینان از عدم تجزیه هیدروکینون در حین افزودن به حامل ۱۸
- ۲-۶-۶ - تعیین اندازه ذره‌ای ۱۸
- ۲-۷-۷ - آزمون پایداری نانوامولسیون حاوی دارو ۱۸
- ۲-۸-۸ - بررسی شکل ذرات با میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) ۱۹
- ۲-۹-۹ - محاسبات و رسم گراف‌های مربوطه ۲۰

فصل سوم: نتایج

- ۳-۱-۱ - طیف جذب UV هیدروکینون ۲۲
- ۳-۲-۲ - رسم منحنی استاندارد و معتبرسازی روش ۲۲
- ۳-۲-۱ - رسم منحنی کالیبراسیون و بررسی پارامترهای خطی بودن ۲۲
- ۳-۲-۲ - دقت روش سنجش ۲۳
- ۳-۲-۳ - صحت روش سنجش ۲۴
- ۳-۳-۳ - نتایج تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی ۲۴

۳-۴- آزمون اطمینان از عدم تجزیه هیدروکینون ۲۵

۳-۵- توزیع اندازه ذره‌ای نانوامولسیون تولیدی ۲۶

۳-۶- پایداری نانوامولسیون حاوی دارو ۲۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث ۳۰

۴-۲- نتیجه‌گیری ۳۱

منابع

منابع ۳۴

منابع

- [1] Plianbangchang P, Tungpradit W, Tiyaboonchai W. Efficacy and safety of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles facial cream as an anti-aging agent. **NUJST** 2013;15:73-81.
- [2] Katz LM, Dewan K, Bronaugh RL. Nanotechnology in cosmetics. **Food Chem Toxicol** 2015;85:127-37.
- [3] Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. **Int J Pharm** 2009;366:170-84.
- [4] Arndt KA, Fitzpatrick TB. Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. **JAMA** 1965;194:965-7.
- [5] PubChem Compound Summary for CID 785, Hydroquinone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>: PubChem 2020.
- [6] Polonini HC, Lopes RS, Beatriz A, Gomes RS, Silva AO, Lima RVd, *et al.* Synthesis and evaluation of octocrylene-inspired compounds for UV-filter activity. **Quim Nova** 2014;37:1004-9.
- [7] Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: management update and expert opinion. **Skin Therapy Lett** 2016;21:1-7.
- [8] Speeckaert R, Van Gele M, Speeckaert MM, Lambert J, van Geel N. The biology of hyperpigmentation syndromes. **Pigment cell & melanoma research** 2014;27:512-24.
- [9] 2020 [cited; Available from: <https://www.darooyab.ir/G-2280/Hydroquinone>
- [10] Schwartz C, Jan A, Zito PM. **Hydroquinone**. **StatPearls [Internet]**: StatPearls Publishing 2020.
- [11] Stephens TJ, Babcock M, Bucay V, Gotz V. Split-face Evaluation of a Multi-ingredient Brightening Foam Versus a Reference Control in Women with Photodamaged Facial Skin. **J Clin Aesthet Dermatol** 2018;11:24.
- [12] Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Mechanisms for hyperpigmentation in postinflammatory pigmentation, urticaria pigmentosa and sunburn. **Dermatology** 1989;179:49-53.
- [13] Katsambas AD, Stratigos AJ. Depigmenting and bleaching agents: coping with hyperpigmentation. **Arch Dermatol** 2001.
- [14] Rendon MI, Barkovic S. Clinical Evaluation of a 4% Hydroquinone+ 1% Retinol Treatment Regimen for Improving Melasma and Photodamage in Fitzpatrick Skin Types III-VI. **JDD** 2016;15:1435-41.

- [15] Bozzo P, Chua-Gocheco A, Einarson A. Safety of skin care products during pregnancy. **Can Fam Physician** 2011;57:665-7.
- [16] Meys R. Skin pigmentation. **Medicine** 2017;45:438-43.
- [17] Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. **Am J Dermatopathol** 2005;27:96-101.
- [18] Kang W, Yoon K, Lee ES, Kim J, Lee K, Yim H, *et al.* Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. **Br J Dermatol** 2002;146:228-37.
- [19] Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. **J Am Acad Dermatol** 2011;65:699-714.
- [20] Roco M. National Nanotechnology Initiative (NNI), National Science Foundation. 2000.
- [21] Hulla J, Sahu S, Hayes A. Nanotechnology: History and future. **Hum Exp Toxicol** 2015; 34:1318-21.
- [22] Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. **International journal of nanomedicine** 2007;2:129.
- [23] Nikalje AP. Nanotechnology and its applications in medicine. **Med chem** 2015;5:081-9.
- [24] Surendiran A, Sandhiya S, Pradhan S, Adithan C. Novel applications of nanotechnology in medicine. **Indian Journal of Medical Research** 2009;130.
- [25] Mihranyan A, Ferraz N, Strømme M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. **Prog Mater Sci** 2012;57:875-910.
- [26] Cevc G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. **Biochim Biophys Acta** 1992;1104:226-32.
- [27] Ourique A, Pohlmann A, Guterres S, Beck R. Tretinoin-loaded nanocapsules: Preparation, physicochemical characterization, and photostability study. **Int J Pharm** 2008; 352:1-4.
- [28] Jaiswal M, Dudhe R, Sharma P. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. **3 Biotech** 2015;5:123-7.
- [29] Gupta A, Eral HB, Hatton TA, Doyle PS. Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft matter** 2016;12:2826-41.

- [30] Bouchemal K, Briançon S, Perrier E, Fessi H. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. **Int J Pharm** 2004;280:241-51.
- [31] Wagner JG, Gerard ES, Kaiser DG. The effect of the dosage form on serum levels of indoxole. **J Clin Pharm Ther** 1966;7:610-9.
- [32] Khoshneviszadeh R, Bazzaz BSF, Housaindokht MR, Ebrahim-Habibi A, Rajabi O. UV spectrophotometric determination and validation of hydroquinone in liposome. **Iran J Pharm Res** 2015;14:473.
- [33] Casasola R, Thomas NL, Trybala A, Georgiadou S. Electrospun poly lactic acid (PLA) fibres: Effect of different solvent systems on fibre morphology and diameter. **Polymer** 2014;55:4728-37.
- [34] Makino ET, Mehta RC, Garruto J, Gotz V, Sigler ML, Herndon JH. Clinical efficacy and safety of a multimodality skin brightener composition compared with 4% hydroquinone. **J Drugs Dermatol** 2013;12:s21-6.
- [35] Cevc G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. **Biochim Biophys Acta Biomembr** 1992;1104:226-32.
- [36] Honeywell-Nguyen PL, de Graaff AM, Groenink HW, Bouwstra JA. The in vivo and in vitro interactions of elastic and rigid vesicles with human skin. **Biochim Biophys Acta Gen Subj** 2002;1573:130-40.
- [37] Schäfer-Korting M, Mehnert W, Korting H-C. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. **Adv Drug Deliv Rev** 2007;59:427-43.
- [38] Sharma S, Sarangdevot K. Nanoemulsions for cosmetics. **IJARPB** 2012;1:408-15.
- [39] Boonme P, Junyaprasert VB, Suksawad N, Songkro S. Microemulsions and nanoemulsions: novel vehicles for whitening cosmeceuticals. **J Biomed Nanotechnol** 2009; 5:373-83.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

بایان نامه آقای محمدحسن یگانه دستگردی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره ۱۲۴۷
تحت عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیکیوشیمیایی نانوذرات هیدروکینون. بمشاور استاده درکرمهای ضدلک

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر پیام خزانلی

دکتر مهدی رنجبر

استاد (اساتید) مشاور:

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر غلامرضا دهقان

۲- دکتر مهدی رضایی فر

۳- دکتر عالیه عامری

در تاریخ ۹۹/۱۰/۲۴ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹
(با حروف)..... نوزدهم به تصویب رسید.

دکتر میزبان مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده

محمد رضا نخعی
کارشناس اداره بایان نامه

۹۹ / ۱۰ / ۲۵

دکتر باقر امیرجباری
رئیس دانشکده