

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

عنوان:

**تهیه و ارزیابی حامل های لیپیدی نانو ساختار بارگیری
شده با رپاگلینید و پوشش داده شده با پلیمر کیتوزان**

اساتید راهنما:

دکتر حسینعلی ابراهیمی

دکتر کیوان امیرشاهرخی

نگارنده:

ندا ایزدپناه

خرداد ۱۳۹۹

شماره پایان نامه : د-۳۴-۰۳/۹۹

تقدیم با بوسه بر دستان پدرم به او که نمی دانم از بزرگی اش
بگویم یا مردانگی سخاوت، سکوت، مهربانی و... پدرم راه تمام
زندگیست، پدرم دلخوشی همیشگیست

تقدیم به مادر عزیزتر از جانم مادرم، هستی من ز، هستی توست
، تا هستم و، هستی دارم دوست، غمگسار جاودانی مادر است
، چشم سار مهربانی مادر است
تقدیم به خواهران عزیزم " دکتر سمیه "

" دکتر نسیم "

همراه همیشگی و دوست و

یار دلسوزم

که شادیشان شادی زندگی و آرزوی من است
تقدیم به استادان فرزانه و فرهیخته

" جناب آقای دکتر حسینعلی ابراهیمی "

" جناب آقای دکتر کیوان امیر شاهرخی "

و نمودند
معرفت
مرا که در راه کسب علم
یاری

همچنین تقدیم به خواهر زاده نازنینم " سلین "

که وجودش بزرگترین نعمت دنیاست و

لبخند را به دنیایم هدیه می کند

تشکر و قدردانی

سپاس خدای را که سخنوران در ستودن او بمانند و شمارندگان ،شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان ، حق او گزاردن نتوانند و سلام و درود بر محمد و خاندان پاک او ، طاهران معصوم ،هم آنان که وجودمان وامدار وجودشان است " و نفرین پیوسته بر دشمنان ایشان تا روز رستاخیز...

شکر شایان نثار ایزد منان که توفیق را رفیق راهم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم. از اساتید فاضل و اندیشمند جناب آقای دکتر حسینعلی ابراهیمی و جناب آقای دکتر کیوان امیرشاهرخی که به عنوان اساتید راهنما همواره در نگارش این پایان نامه مرا یاری کردند ، سپاسگزارم.

چکیده

مقدمه: دیابت یک نوع بیماری است که به علت بالا بودن مداوم میزان قند خون بوجود می‌آید. داروهای ضد دیابت به منظور کنترل میزان قند خون برای دیابت نوع دو (II) مورد استفاده قرار می‌گیرند. رپاگلینید یک داروی ضد دیابت خوراکی است که در آب تقریباً نامحلول بوده و نیمه عمر زیستی آن کم می‌باشد. همچنین این دارو میزان فراهمی زیستی کمی داشته و بنابراین برای برطرف کردن مشکلات عملکرد این دارو، از سیستم‌های نوین دارورسانی استفاده می‌شود. یکی از مهم‌ترین این سیستم‌ها، استفاده از فناوری نانوحامل‌ها است. در این مطالعه سعی شده که داروی رپاگلینید در حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC)¹ با پوشش کیتوزانی بارگذاری شده و تاثیر این حامل بر روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو مورد بررسی قرار گیرد. از آنجایی که از این سیستم به منظور دارورسانی خوراکی استفاده می‌شود، لذا از پوشش کیتوزانی بر روی سطح نانوذرات NLC به علت داشتن خاصیت مخاط چسبی، تجزیه خوب زیستی، سازگاری زیستی، پایداری شیمیایی بالا، سمیت کم و آماده‌سازی ساده، برای افزایش جذب و فرآهمی زیستی دارو استفاده شد. همچنین تزریق دارو به نمونه‌های موش به روش گاوژ انجام و تاثیرات دارو با سنجش میزان قند موجود در خون وریدی دم موش‌ها مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.

روش کار: برای ساخت نانوذرات NLC، به ترتیب ابتدا محلولی از لیپید در یک فاز الکلی (اتانولی) تهیه شده و از طرفی دیگر در یک فاز آبی محلولی شامل سورفاکتانت و پایدار کننده هم جداگانه تهیه شد. سپس فاز الکلی در فاز آبی حل و پراکنده می‌شود. تاثیر پارامترهای مختلفی مانند غلظت اجزاء واکنش دهنده، حجم حلال‌های مورد استفاده و شرایط دستگاهی متاثر بر روی کیفیت، مورفولوژی و اندازه نانوذرات بهینه‌سازی گردید. بعد از تهیه نانوذرات، خصوصیات آن به کمک تکنیک‌هایی مانند طیف‌بینی مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR)²، تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی (SEM)³، آنالیز وزن سنجی حرارتی (TGA/DTA)⁴ و آنالیز پراکندگی تابشی دینامیکی (DLS)⁵ مورد ارزیابی قرار گرفتند. میزان رهش دارو توسط روش کیسه دیالیز اندازه گیری شده و مقدار غلظت داروی آزاد شده رپاگلینید توسط روش اسپکتروفتومتری (طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی) انجام شد.

یافته‌ها، بحث و نتیجه‌گیری: اندازه ذرات حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC) در مقیاس نانو (کمتر از ۱۰۰ نانومتر) تایید شد. تاثیر پارامترهای مختلف بر روی اندازه نانوذرات بررسی و طبق نتایج حاصله، افزایش غلظت استتاریک اسید (SA) سبب افزایش اندازه ذرات حامل‌های لیپیدی شده و همچنین افزایش غلظت گلیسرول مونواستراتات (GMS) سبب کاهش اندازه ذرات می‌شود. پس از بهینه‌سازی شرایط و حصول ذرات در اندازه نانو، طبق نتایج حاصله از آنالیز FTIR، پیوندهای الکترواستاتیک موجود در ساختار نانوذرات با پوشش کیتوزانی، صحت ساختار اثبات شد. نتایج آنالیز TGA نشان داد که با پوشش‌دار کردن حامل‌های لیپیدی نانوساختار باگذاری شده با رپاگلینید، میزان مقاومت حرارتی و در نتیجه پایداری مکانیکی و شیمیایی آن افزایش قابل توجهی داشته است. تصاویر SEM نشان داد که حامل‌های لیپیدی نانوساختار حاوی دارو دارای مورفولوژی کروی شکل بوده و پوشش کیتوزانی به صورت رشته‌هایی بلند اطراف آن قرار گرفته است. نتایج آزمایشات رهش نشان داد که رهش داروی رپاگلینید از نانوحامل‌های لیپیدی با پوشش کیتوزانی به شکل معناداری آهسته‌تر از نانوذرات معمولی فاقد پوشش بوده و لذا رهش دارو در این نانوذرات در مدت زمان طولانی‌تری نسبت به نانوذرات بدون پوشش به میزان سطح یکنواخت می‌رسد و حداکثر میزان آزادسازی دارو در نانوذرات بدون پوشش از نانوذرات دارای پوشش کیتوزانی بیشتر است. مطالعه درون تنی و تجویز

¹ Nanostructured lipid carrier

² Fourier transfer infra red

³ Scanning electron microscopy

⁴ Thermal gravimetric analysis

⁵ Dynamic light scattering

خوراکی به موش‌ها نشان داد که رپاگلینید ساده قند خون را پایین می‌آورد اما رپاگلینید نانو بیشتر از ساده قندخون را پایین می‌آورد و مدت زمان اثر داروی نانو بیشتر از ساده می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: حامل‌های لیپیدی نانو ساختار (NLC)، رپاگلینید، کیتوزان، دیابت نوع ۲، داروهای خوراکی ضد دیابت.

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

- ۱-مقدمه و بیان مسئله ۱
- ۱-۱-دیابت یا بیماری قند (DM) ۱
- ۱-۱-۱-ریسک فاکتورها و غربالگری ۳
- ۱-۱-۲-داروهای ضد دیابت پر مصرف ۴
- ۱-۲-حامل های دارویی نانومقیاس ۵
- ۱-۲-۱-فولرین ها ۶
- ۱-۲-۲-نانولوله های کربنی ۶
- ۱-۲-۳-نانوذرات لیپیدی ۷
- ۱-۲-۴-میسل ها ۹
- ۱-۲-۵-لیپوزوم ها ۱۰
- ۱-۲-۶-دندریمرها ۱۳
- ۱-۲-۷-کریستال های مایع ۱۵
- ۱-۲-۸-نانوذرات ۱۵
- ۱-۲-۹-هیدروژل ها ۱۶
- ۱-۲-۱۰-پلیمروزوم ها ۱۷
- ۱-۳-روش های آماده سازی نانوذرات لیپیدی ۱۸
- ۱-۳-۱-روش یکنواخت سازی در فشار بالا ۱۹
- ۱-۳-۲-روش یکنواخت سازی در دمای بالا ۱۹
- ۱-۳-۳-روش یکنواخت سازی در دمای پایین ۲۰
- ۱-۳-۴-میکروامولسیون های روغن در آب ۲۱
- ۱-۳-۵-تبخیر یا انتشار حلال امولسیون شده ۲۲
- ۱-۳-۶-امولسیون مختلط W/O/W ۲۳
- ۱-۳-۷-هموژنیزاسیون با عملکرد بالا/ یا اولتراسونیک کردن ۲۳
- ۱-۴-اهمیت موضوع ۲۴
- ۱-۵-سابقه انجام طرح و بررسی متون ۲۴
- ۱-۶-دلایل انتخاب موضوع ۲۷
- ۱-۷-اهداف و فرضیات یا سوالات پژوهش ۲۸
- ۱-۷-۱-اهداف طرح ۲۸
- ۱-۷-۱-۱-هدف کلی طرح ۲۸
- ۱-۷-۱-۲-اهداف اختصاصی طرح ۲۸

۲۸.....	۱-۷-۱-۱-اهداف کاربردی طرح.....
۲۸.....	۱-۷-۲-فرضیات یا سوالات پژوهش.....
فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها	
۳۱.....	۲-مواد شیمیایی، دستگاه‌ها و روش‌های مورد استفاده.....
۳۱.....	۲-۱-مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده.....
۳۲.....	۲-۲-دستگاه‌های مورد استفاده.....
۳۲.....	۲-۳-روش‌ها.....
۳۱-۲-۳-۱.....	تهیه محلول استوک و رسم منحنیدرجه‌بندی برای اندازه‌گیری غلظت رپاگلینید..... ۳۲
۳۳.....	۲-۳-۲-تهیه و ساخت حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC).....
۳۴.....	۲-۳-۲-۱-بارگذاری داروی رپاگلینید در نانوذرات لیپیدی
۳۴.....	۲-۳-۲-۲-ساخت حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC) پوشش داده شده با کیتوزان ۳۴
۳۵.....	۲-۳-۲-۳-بهینه‌سازی اندازه نانوذرات NLC.....
۳۶.....	۲-۴-بررسی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی حامل‌های لیپیدی نانوساختار.....
۳۶.....	۲-۴-۱-تعیین اندازه نانوذرات NLC.....
۳۶.....	۲-۴-۲-تعیین پتانسیل زتای نانوذرات NLC.....
۳۷.....	۲-۴-۳-طیف‌بینی مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR).....
۳۸.....	۲-۴-۴-آنالیز وزن‌سنجی حرارتی (TGA).....
۳۸.....	۲-۴-۵-بررسی خصوصیات مورفولوژی نانوذرات NLC حاوی رپاگلینید با و بدون پوشش با استفاده از تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM).....
۳۸.....	۲-۵-محاسبه میزان کارایی احتباس رپاگلینید در نانوذرات.....
۳۹.....	۲-۶-تعیین میزان داروی بارگذاری شده (DLE) رپاگلینید در نانوذرات
۴۰.....	۲-۷-آزمایشات رهش داروی رپاگلینید از درون نانوذرات NLC با و بدون پوشش کیتوزان..... ۴۰
۴۰.....	۲-۷-۱-آماده‌سازی کیسه دیالیز.....
۴۰.....	۲-۷-۲-آزمایش رهش با استفاده از کیسه دیالیز.....
۴۱.....	۲-۸-آزمایش درون تنی برای دارورسانی خوراکی رپاگلیناد از حامل NLC.....
فصل سوم: نتایج و بحث	
۴۵.....	۳-۱-نتایج.....
۴۵.....	۳-۱-۱-تعیین غلظت رپاگلینید با استفاده از منحنی کالیبراسیون (درجه‌بندی).....
۴۵.....	۳-۱-۲-ساخت حامل‌های لیپیدی نانوساختار NLC.....
۴۶.....	۳-۱-۳-بهینه‌سازی اندازه نانوذرات NLC

۳-۲-۴-۳-۳	رابطه بین غلظت سورفکتانت (تویین ۸۰) با اندازه نانوذرات NLC	۸۰
۳-۲-۴-۴-۳	رابطه بین غلظت اولئیک اسید (OA) با اندازه نانوذرات NLC	۸۱
۳-۲-۴-۵-۳	تأثیر همزمان غلظت اولئیک اسید (OA) و استئاریک اسید (SA) بر اندازه نانوذرات NLC	۸۲
۳-۲-۴-۶-۳	تأثیر همزمان غلظت سورفکتانت تویین ۸۰ و گلیسرول مونواسترات (GMS) بر اندازه نانوذرات NLC	۸۲
۳-۲-۴-۷-۳	نتایج آماری مربوط به تأثیر پارامترهای مختلف بر روی اندازه نانوذرات NLC	۸۲
۳-۲-۴-۸-۳	تعیین مقدار بهینه اندازه نانوذرات	۸۳
۳-۲-۵-۳-۳	ارزیابی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی حامل‌های لیپیدی نانو ساختار NLC	۸۳
۳-۲-۵-۴-۳	بررسی اندازه نانوذرات تهیه شده با آنالیزهای DLS	۸۳
۳-۲-۵-۵-۳	تعیین میزان پتانسیل زتای نانوذرات NLC	۸۳
۳-۲-۶-۳	بررسی طیف مادن قرمز تبدیل فوریه (FTIR) نانوذرات NLC بارگذاری شده با رپاگلینید و مواد اولیه واکنش دهنده	۸۴
۳-۲-۷-۳	بررسی نمودارهای آنالیز وزن سنجی گرمایی TGA/DTA نانوذرات NLC و مواد اولیه واکنش دهنده	۸۸
۳-۲-۸-۳	بررسی خصوصیات مورفولوژی سطحی نانوذرات NLCs بارگذاری شده با رپاگلینید با و بدون پوشش کیتوزان با تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی (SEM)	۹۲
۳-۲-۹-۳	ارزیابی میزان احتباس داروی رپاگلینید در نانوذرات NLC	۹۵
۳-۲-۱۰-۳	محاسبه میزان داروی رپاگلینید بارگذاری شده در نانوذرات NLC	۹۶
۳-۲-۱۱-۳	آزمایشات رهش رپاگلینید از نانوذرات NLC با و بدون پوشش کیتوزانی	۹۶
۳-۲-۱۲-۳	آزمایشات درون تنی برای دارورسانی رپاگلینید	۹۸

فصل چهارم: نتیجه گیری و پیشنهادات

۴-نتیجه گیری و پیشنهادات	۱۰۱
۴-۱-نتیجه گیری	۱۰۱
۴-۲-پیشنهادات	۱۰۲
۴-۳-محدودیت‌های مطالعه	۱۰۳
منابع	و
ماخذ	۱۰۴

چکیده انگلیسی

فهرست جداول

- جدول ۱-۱- برخی تحقیقات انجام شده به کمک لیپوزوم‌های حامل دارو..... ۱۲
- جدول ۱-۲- تحقیقات درباره بارگذاری برخی داروهای آب‌گریز در داخل دندریمر ۱۵
- جدول ۱-۲- لیست مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده..... ۳۱
- جدول ۲-۲- لیست تجهیزات و دستگاه‌های مورد استفاده..... ۳۲
- جدول ۲-۳- بهینه‌سازی اندازه نانوذرات NLC تهیه شده با تغییر نسبت مواد بکار رفته در طراحی آزمایش..... ۳۵
- جدول ۲-۴- اجزای تشکیل دهنده محلول بافر PBS ۴۱
- جدول ۳-۱- متغیرهای مستقل و سطوح آن‌ها..... ۴۶
- جدول ۳-۲- نتایج آزمایشات طراحی شده به همراه میزان اندازه ذرات..... ۴۷
- جدول ۳-۳- نتایج طراحی آزمایشات در روش انتشار حلال به همراه میزان انحراف معیار..... ۴۸
- جدول ۳-۴- نتایج Anova حاصله برای روش سطح پاسخ..... ۵۲
- جدول ۳-۵- نتایج آماری خروجی نرم افزار..... ۵۲
- جدول ۳-۶- نتایج بهینه‌سازی نرم‌افزار مربوط به اندازه نانوذرات NLC..... ۵۳
- جدول ۳-۷- مجموعه کل نتایج مربوط به PI و Z-Average نانوذرات تهیه شده..... ۵۷
- جدول ۳-۸- نتایج حاصل از رهش دارو در نانوذرات دارای پوشش کیتوزان و بدون پوشش..... ۷۵
- جدول ۳-۹- میزان قند خون موجود در نمونه‌های خون موش بعد از تزریق داروی آزاد رپاگلینید..... ۷۶
- جدول ۳-۱۰- میزان قند خون موجود در نمونه‌های خون موش بعد از تزریق نانوذرات NLC حاوی دارو رپاگلینید بدون پوشش..... ۷۷
- جدول ۳-۱۱- میزان قند خون موجود در نمونه‌های خون موش بعد از تزریق نانوذرات NLC حاوی دارو با پوشش کیتوزانی..... ۷۷
- جدول ۳-۱۲- مقایسه بین نوع نواحی اثر انگشتی و نوع پیوند یا گروه‌های عاملی موجود در مواد سازنده و نانوذرات NLC تهیه شده طبق نتایج FTIR..... ۸۷

فهرست نمودارها و عکس‌ها

شکل ۱-۱- فولرین حاوی داروی بارگذاری شده (نقاط زرد رنگ اتم‌های کربن تشکیل دهنده فولرین و نقاط آبی و بنفش رنگ اتم‌های تشکیل دهنده مولکول‌های دارو را نشان می‌دهد).....۶

شکل ۲-۱- نانولوله کربنی تک دیواره و چنددیواره.....۷

شکل ۳-۱- نحوه اتصال پروتئین به نانولوله کربنی تک دیواره.....۷

شکل ۴-۱- لیپیدهای موجود در غشای پلاسمایی سلول.....۸

شکل ۵-۱- لیپوپلکس تشکیل شده از نانوذرات لیپیدی و DNA با اندازه ۱۰۰ نانومتر.....۸

شکل ۶-۱- ساختار شیمیایی فسفولیپیدها.....۹

شکل ۷-۱- (الف) میسل معکوس، (ب) میسل نرمال.....۹

شکل ۸-۱- ساختار لیپوزومها.....۱۱

شکل ۹-۱- ساختار فسفولیپیدها در لیپوزوم (A): شکل نموداری، (B): شکل زنجیری آلیفاتیکی و (C): شکل سه بعدی.....۱۱

شکل ۱۰-۱- مشخصات کلی دندریمر شامل هسته، نسل‌ها (دندریمری با چهار نسل، سمت راست) و گروه‌های انتهایی.....۱۳

شکل ۱۱-۱- سنتز دندریمرها به روش واگرا (A) و همگرا (B).....۱۴

شکل ۱۲-۱- انتقال فاز حجمی هیدروژل ناشی از محرک خارجی (مثل: تغییر pH، تغییر مایع الکترولیت که فاصله نسبی گروه‌های عملکردی داخل حفرات را تغییر می‌دهد).....

- دهد.....۱۷
- شکل ۱-۱۳-مقایسه‌ی ساختار پلیمرزوم و لیپوزوم
.....۱۷
- شکل ۱-۱۴-مقایسه شماتیکی تولید SLN به دو روش در دمای بالا و
پایین.....۲۱
- شکل ۱-۲-افزودن قطره قطره فاز آلی به درون فاز آبی تحت شرایط
همزدن.....۳۴
- شکل ۲-۲-شماتیک تزریق نمونه به درون کووت
مایل.....۳۷
- شکل ۳-۲-پودر حاصل از خشک شدن نمونه‌های ساخته
شده.....۳۷
- شکل ۴-۲-رسوب تشکیل شده در ته کووت حاصل از سانتریفیوژ
.....۳۹
- شکل ۵-۲-نحوه انجام آزمایشات رهش داروی درون نانوذرات توسط کیسه
دیالیز.....۴۱
- شکل ۶-۲-نحوه انجام گاوژ دارو به
موش.....۴۲
- شکل ۷-۲-تهیه نمونه‌ی خونی از ورید دمی
موش.....۴۳
- شکل ۱-۳-منحنی درجه‌بندی نوعی بدست آمده برای تعیین غلظت دارور
.....۴۵
- شکل ۲-۳-رابطه بین غلظت استتاریک اسید (SA) و اندازه نانوذرات NLC
.....۴۸
- شکل ۳-۳-رابطه بین غلظت گلیسرول مونو استتارات (GMS) با اندازه
نانوذرات.....۴۹
- شکل ۴-۳-رابطه بین غلظت سورفکتانت توپین ۸۰ و اندازه
نانوذرات.....۴۹
- شکل ۳-۵-رابطه بین غلظت اولئیک اسید (OA) و اندازه نانوذرات
NLC.....۵۰
- شکل ۳-۶-تأثیر همزمان غلظت استتاریک اسید و اولئیک‌اسید بر روی اندازه نانوذرات
.....۵۰
- شکل ۳-۷-تأثیر همزمان غلظت گلیسرول مونواستتارات و سورفکتانت توپین ۸۰ بر روی اندازه
نانوذرات.....۵۱

- شکل ۳-۸- نمودار پراشیدگی مربوط به تاثیر غلظت اجزاء مختلف بر روی اندازه نانوذرات NLC.....۵۲
- شکل ۳-۹- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۰- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۲) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۱- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۳) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۲- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۴) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۳- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۵) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۴- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۶) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۵- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۷) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۶- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۸) طبق جدول ۳-۲.....۵۴
- شکل ۳-۱۷- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۹) طبق جدول ۳-۲.....۵۵
- شکل ۳-۱۸- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۰) طبق جدول ۳-۲.....۵۵
- شکل ۳-۱۹- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۱) طبق جدول ۳-۲.....۵۵
- شکل ۳-۲۰- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۲) طبق جدول ۳-۲.....۵۵
- شکل ۳-۲۱- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۳) طبق جدول ۳-۲.....۵۵
- شکل ۳-۲۲- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۴) طبق جدول ۳-۲.....۵۵
- شکل ۳-۲۳- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۵) طبق جدول ۳-۲.....۵۵
- شکل ۳-۲۴- نمودار DLS مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۶) طبق جدول ۳-۲.....۵۵

						۵۵.....
شکل ۳-۲۵-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۷)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۲۶-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۸)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۲۷-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۱۹)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۲۸-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۲۰)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۲۹-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۲۱)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۳۰-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۲۲)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۳۱-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۲۳)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۳۲-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۲۴)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۳۳-نمودار	DLS	مربوط به نانوذره حاصله از شرایط آزمایش (۲۵)	طبق جدول			۵۶.....
شکل ۳-۳۴-الف-نمودار	DLS	مربوط به نانوذرات				۵۸.....
						NLC
شکل ۳-۳۴-ب-نمودار	DLS	مربوط به نانوذرات				۵۸.....
						SLN
شکل ۳-۳۵-میزان	شاخص	پراکندگی	(PDI)			۵۹.....
						نانوذرات
شکل ۳-۳۶-الف-نمودار	پتانسیل	زتا	نانوذرات	NLC	با پوشش	۶۰.....
						کیتوزانی
شکل ۳-۳۶-ب-نمودار	پتانسیل	زتا	نانوذرات	NLC	بدون پوشش	۶۰.....
						کیتوزانی
شکل ۳-۳۷-طیف	FTIR	برای	داروی			۶۱.....
						رپاگلینید
شکل ۳-۳۸-طیف	FTIR		استتاریک			۶۱.....
						اسید

گلیسروا	FTIR		۳-۳۹-طیف	شکل
			۶۲.....	مونواستئارات.....
FTIR			۳-۴۰-طیف	شکل
			۶۲.....	کیتوزان.....
بدون	NLC	نانوذره	FTIR	شکل
			۳-۴۱-طیف	
			۶۲.....	پوشش.....
پوشش	NLC	نانوذره	FTIR	شکل
			۳-۴۲-طیف	
			۶۳.....	کیتوزانی.....
استتاریک		TGA	الف-نمودار	شکل
	برای		۳-۴۳	
			۶۴.....	اسید.....
استتاریک		TGA/DTA	ب-نمودارهای	شکل
	برای		۳-۴۳	
			۶۵.....	اسید.....
استتاریک		TGA/DTA/DTG	ج-نمودارهای	شکل
	برای		۳-۴۳	
			۶۵.....	اسید.....
گلیسرول		TGA	الف-نمودار	شکل
	برای		۳-۴۴	
			۶۶.....	مونواستئارات.....
گلیسرول		TGA/DTA	ب-نمودارهای	شکل
	برای		۳-۴۴	
			۶۶.....	مونواستئارات.....
گلیسرول		TGA/DTA/DTG	ج-نمودارهای	شکل
	برای		۳-۴۴	
			۶۶.....	مونواستئارات.....
برای		TGA	الف-نمودار	شکل
			۳-۴۵	
			۶۷.....	کیتوزان.....
برای		TGA/DTA	ب-نمودارهای	شکل
			۳-۴۵	
			۶۷.....	کیتوزان.....
برای		TGA/DTA/DTG	ج-نمودارهای	شکل
			۳-۴۵	
			۶۷.....	کیتوزان.....
نانوذره		TGA	الف-نمودار	شکل
	برای		۳-۴۶	
			۶۸.....	NLC.....
نانوذره		TGA/DTA	ب-نمودارهای	شکل
	برای		۳-۴۶	
			۶۸.....	NLC.....
نانوذره		TGA/DTA/DTG	ج-نمودارهای	شکل
	برای		۳-۴۶	
			۶۸.....	NLC.....
داروی	NLC	نانوذره	TGA	شکل
	حاوی		الف-نمودار	
			۳-۴۷	

- رپاگلینید.....۶۹
- شکل ۴۷-۳ ب-نمودارهای TGA/DTA برای نانوذره NLC حاوی داروی رپاگلینید.....۶۹
- شکل ۴۷-۳ ج-نمودارهای TGA/DTA/DTG برای نانوذره NLC حاوی داروی رپاگلینید.....۶۹
- شکل ۴۸-۳ الف-نمودار TGA برای نانوذره حاوی دارو با پوشش کیتوزان.....۷۰
- شکل ۴۸-۳ ب-نمودارهای TGA/DTA برای نانوذره حاوی دارو با پوشش کیتوزان.....۷۰
- شکل ۴۸-۳ ج-نمودارهای TGA/DTA/DTG برای نانوذره حاوی دارو با پوشش کیتوزان.....۷۰
- شکل ۴۹-۳ الف-تصویر SEM از نانوذرات NLC بارگذاری شده با داروی رپاگلینید همراه با پوشش کیتوزان در مقیاس ۱۰۰ نانومتر.....۷۱
- شکل ۴۹-۳ ب-تصویر SEM از نانوذرات NLC بارگذاری شده با داروی رپاگلینید همراه با پوشش کیتوزان در مقیاس ۲۰۰ نانومتر.....۷۲
- شکل ۴۹-۳ ج-تصویر SEM از نانوذرات NLC بارگذاری شده با داروی رپاگلینید همراه با پوشش کیتوزان در مقیاس ۵۰۰ نانومتر.....۷۲
- شکل ۵۰-۳ الف-تصویر SEM از نانوذرات NLC بارگذاری شده با داروی رپاگلینید بدون پوشش در مقیاس ۱۰۰ نانومتر.....۷۳
- شکل ۵۰-۳ ب-تصویر SEM از نانوذرات NLC بارگذاری شده با داروی رپاگلینید بدون پوشش در مقیاس ۲۰۰ نانومتر.....۷۳
- شکل ۵۰-۳ ج-تصویر SEM از نانوذرات NLC بارگذاری شده با داروی رپاگلینید بدون پوشش در مقیاس ۵۰۰ نانومتر.....۷۴
- شکل ۵۱-۳-نمودار رهش داروی رپاگلینید از نانوذرات NLC۷۶
- شکل ۵۲-۳-نمودار تغییرات میزان سطح قند خون نمونه‌های موش بعد از تزریق دارو رپاگلینید، نانوذرات NLC حاوی دارو و نانوذرات NLC حاوی دارو با پوشش کیتوزانی.....۷۸
- شکل ۵۳-۳-ساختار شیمیایی داروی رپاگلینید.....۷۸

استتاریک	شیمیایی	۵۴-۳-ساختار	شکل
			اسید..... ۸۰
گلیسرول	شیمیایی	۵۵-۳-ساختار	شکل
			مونواستئارات..... ۸۰
توین	شیمیایی	۵۶-۳-ساختار	شکل
		 ۸۰
اولئیک	شیمیایی	۵۷-۳-ساختار	شکل
			اسید..... ۸۱
شکل ۵۸-۳ الف-تصویر SEM از نانوذره لیپیدی NLC بدون دارو و پوشش در مقیاس ۲۰۰ نانومتر (۲/۰ میکرومتر)..... ۹۴			
شکل ۵۸-۳ ب-تصویر SEM از نانوذره لیپیدی NLC بدون دارو و پوشش در مقیاس ۵۰۰ نانومتر (۵/۰ میکرومتر)..... ۹۴			
شکل ۵۸-۳ ج-تصویر SEM از نانوذره لیپیدی NLC بدون دارو و پوشش در مقیاس ۲۰۰۰ نانومتر (۲ میکرومتر)..... ۹۵			

فهرست علائم، نشانه ها و اختصارات

DM	Diabetes Mellitus
NDDG	National Diabetes Data Group
PCOS	Poly Cystic Ovary Syndrome
TZD	Thiazolidinedione
ATP	Adenosine Tri Phosphate
QID	Quarter in die
TDS	Ter die sumendun
SLN	Solid Lipid Nanoparticles
NLC	Nanostructure Lipid Carier
AUMC	Area Under the Moment Curve
AUC	Area Under curve
PCS	Photon Correlation Spectroscopy
SEM	Scanning Electron Microscopy
XRD	X-Ray Diffraction
FTIR	Fourier Transform Infrared
DSC	Differential Scanning Calorimetry
TGA	Thermo gravimetric analysis
DTA	Differential Thermal Analysis
DTG	Differential Thermal Gravimetric
NP	Nano Particle
PH	Potential Hydrogen
GMS	Glyceryl mono stearate
SA	Stearic Acid
HCl	Hydrogen Chloride
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
PVP	Poly vinyl pyrrolidon
NaCl	Sodium chloride
KCl	Potassium chloride
KH ₂ PO ₄	Potassium dihydrogen phosphate

EE	Entrapment Efficiency
DLE	Drug Loading Efficiency
PBS	Phosphate Buffer Saline
DLS	Dynamic Light Scattering
PDI	Poly Dispersity Index
ACAG	Accu Check Active Glucometer