

# فرمولاسیون داروهای لیپوزومی

ترجمه: دکتر مهرداد شکیب آذر

کارشناس امور دارویی

## خلاصه

لیپوزومها نوعی از پایه‌های دارویی هستند که می‌توان از آنها برای حل مشکلاتی از قبیل حلالیت دارو، ناپایداری، و تخریب سریع دارو بهره گرفت. هر دو نوع داروی هیدروفیل و هیدروفوب را می‌شود به صورت لیپوزومی تهیه کرد و فن‌آوری نوینی برای بارگذاری مؤثر اسیدها و بازهای ضعیف به داخل لیپوزومها معرفی شده است.

لیپوزومها همانند سیستم‌های دارویی پیوسته رهش عمل کرده و سرعت رهش دارو قابل کنترل است. از تغییرات قابل توجه در فارماکوکینتیک باعث ایجاد مزایایی می‌گردد که اغلب مربوط به ترکیب دارو با لیپوزوم است. نیمه عمر فرمولاسیون‌های جدید لیپوزومی که به کمک پلی‌اتیلن گلیکول متصل به سطح، آرایش فضایی پایداری یافته‌اند در بدن انسان به حدود ۴۸ ساعت می‌رسد.

این زمان طولانی گردش دارو در بدن باعث تغلیظ داروی لیپوزومی در مناطقی با افزایش تراوایی عروقی از قبیل تومورهای سفت (Solid) شده و رسیدن دارو به بافت‌های سالم کاهش می‌یابد. به طور کلی تغییر در توزیع زیستی داروها، هنگامی که به لیپوزوم متصل هستند به نحو چشمگیری از سمیت دارویی تام می‌کاهد اما از سوی دیگر سمیت در برخی بافت‌ها را افزایش می‌دهد. استفاده از لیگاندهای هدف‌گیر به منظور افزایش رساندن گزینشی داروهای لیپوزومی به بافت‌های هدف در دست مطالعه است. فهم این مطلب که اتصال دارو با لیپوزوم چگونه ویژگی داروها را تغییر می‌دهد ما را در طراحی و عرضه صحیح این قبیل داروها برای درمان بسیاری از بیماری‌ها یاری می‌دهد.

یک راه حل برای این مشکل، اتصال کردن دارو به انواعی از حامل‌ها می‌باشد. لیپوزوم‌ها، یعنی وژیکول‌هایی با غشای فسفولیپیدی، پیشرفته‌ترین حامل‌های دارویی بوده و چندین محصول از این داروهای لیپوزومی برای مصارف بالینی تایید شده‌اند و تعدادی نیز در مراحل آخر کار آزمایی‌های بالینی هستند. در

بسیاری از داروها چه آنها که مصرف بالینی دارند و چه آنها که هنوز تحت بررسی هستند، خصوصیتی دارند که چندان مطلوب نیست، از جمله حلالیت کم، سرعت زیاد متابولیسم، ناپایداری در شرایط فیزیولوژیک یا توزیع زیستی نامطلوب که می‌تواند باعث مسمومیت دارویی گردد.

## جدول ۱- برخی ویژگی‌های فیزیکی و بیولوژیک

داروها که با استفاده از حامل‌های دارویی

لیپوزومی بهبود می‌یابد.

بیولوژیک	فیزیکی
شاخص درمانی کوچک	حلالیت کم
متابولیسم سریع	عدم پایداری
فارماکوکینتیک نامطلوب	محرك

جدول (۱) نمونه‌هایی از برخی ویژگی‌هایی هستند که از طریق فرمولاسیون‌های لیپوزومی قابل بهبود است، نشان داده شده‌اند.

## ۱- کدام داروها برای فرمولاسیون لیپوزومی مناسب‌ترند؟

داروهایی که فارماکوکینتیک، توزیع زیستی یا سمیت نامطلوبی دارند مناسب‌ترین داروها برای اتصال با حامل‌های دارویی لیپوزومی می‌باشند، بویژه داروهای ضد سرطان برای دارورسانی به طریق لیپوزومی بسیار مناسب هستند. فرمولاسیون لیپوزومی چند داروی ضد باکتری، ضد التهاب و ضد ویروس نیز تحت مطالعه بالینی است. داروهای موجود در سایر گروه‌های دارویی که اثربخشی آنها به دلیل ویژگی‌های بیولوژیک یا فیزیکی کاهش می‌یابد نیز برای فرمولاسیون‌های لیپوزومی مناسب هستند. به طور کلی، فرمولاسیون‌های لیپوزومی برای داروهای دارای پتانسی بالاتر (در مقایسه با داروهای دارای پتانسی کمتر) مناسب‌تر می‌باشند، هر چند این امر میزان ماده ذره‌ای مورد نیاز را جهت حصول غلظت درمانی دارو به صورت *in vivo*، محدود می‌سازد. در مجموع

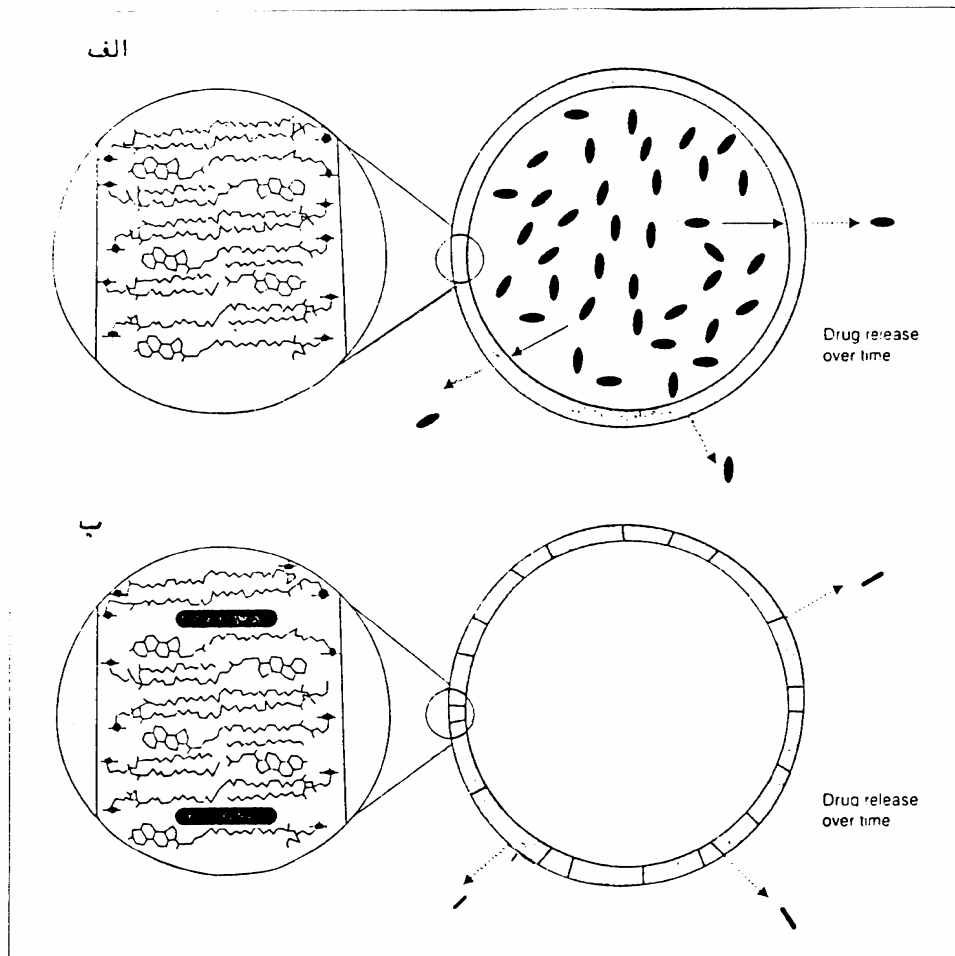
فرمولاسیون دارو به صورت لیپوزومی بسته به هزینه مواد لیپیدی و سطح فن‌آوری مورد نیاز، قیمت تمام شده فرآورده دارویی را افزایش می‌دهد.

لیپوزوم‌ها نقش حامل را برای داروهای محلول در آب یا محلول در چربی ایفا می‌کنند. به این ترتیب داروهای هیدروفیل از قبیل سیتارابین که ضریب تجزای اکتان: آب کمی دارد ( $\log P_{oct} < 17$ ) به راحتی در داخل لیپوزوم محبوس می‌شود (شکل ۱) و به آهستگی در طول چند ساعت تا چند روز از لیپوزوم رها می‌شود.

## لیپوزوم همانند سیستم‌های دارویی پیوسته رهش عمل کرده و سرعت رهایی دارو در آن قابل کنترل است.

داروهای هیدروفوب از قبیل مشتقات لیپوفیل سیس-پلاتین یا آنترا-سیکلین‌ها که ضریب تجزای اکتان: آب بالایی دارند ( $\log P_{oct} > 0$ ) به سرعت به سطح داخلی هیدروفوب غشای دو لایه لیپوزوم متصل شده (شکل ۱) و با سرعت رهشی از چند ساعت تا چند روز در داخل لیپوزوم باقی می‌مانند.

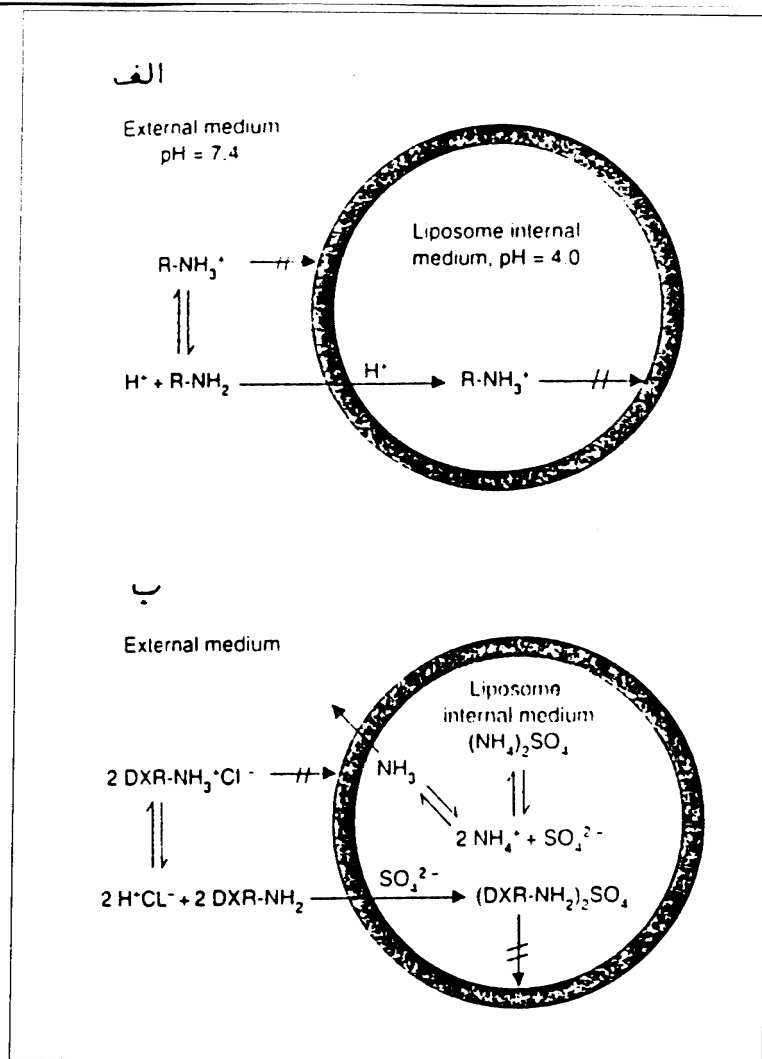
داروهایی با حلالیت بینابینی از قبیل دوکسوروبیسین را به سختی می‌توان به صورت لیپوزومی فرموله کرد. این داروها به سرعت بین لیپوزوم‌ها و سایر غشاهای *in vivo* به تعادل می‌رسند، مگر اینکه فن‌آوری خاصی برای فرمولاسیون این داروها به کار برده شود. این فن‌آوری‌ها شامل تغییر pH داخل لیپوزوم (شکل ۲) یا تشکیل کمپلکس‌های



شکل ۱ - فرمولاسیون‌های دارویی لیپوزومی. شکل فوق انکپسولاسیون داروی هیدروفیل را  
 الف - در فضای آبی داخل یک لیپوزوم تک لایه، یا ب - در اتصال داروهای هیدروفوب با ناحیه زنجیره آسا  
 غشای دو لایه لیپوزوم، نشان می‌دهد.  
 در هر دو مورد سرعت رهش دارو از لیپوزوم به خصوصیات لیپوزوم بستگی خواهد داشت.

۲ - برخی مزایای فرمولاسیون دارویی  
 لیپوزومی  
 لیپوزوم‌ها حامل‌های دارویی بسیار متنوعی  
 می‌باشند که می‌توان آنها را از انواع گسترده‌ای  
 از اجزای لیپیدی تهیه کرد و لذا گستره وسیعی از

مولکولی غیر محلول با دارو (شکل ۲) بوده و  
 می‌توان آنها را مثلاً در مورد داروهایی که اسید  
 یا باز ضعیف هستند به خدمت گرفت.  
 میزان احتباس مواد در فرمولاسیون نهایی  
 بسیار عالی بوده است.



شکل ۲- بارگذاری دارو در داخل لیپوزوم‌ها. شکل فوق دو فن آوری جهت بارگذاری داروهایی را که اتصال آنها با لیپوزوم‌ها مشکل است، نشان می‌دهد:

الف) در روش گرادیان pH یک اسید ضعیف یا یک باز ضعیف در حال خنثی (R - NH<sub>2</sub>)، و نه به صورت باردار (R - NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) از غشای دو لایه لیپوزوم عبور کرده و تعادل مجددی به نفع شکل باردار در محیط اسیدی داخل لیپوزوم به وجود می‌آید. به این ترتیب شکل باردار دارو در داخل لیپوزوم محبوس شده و با کاهش گرادیان pH رها خواهد شد.

ب) در روش گرادیان آمونیوم سولفات که اغلب در مورد دوکسوروبیسین (DXR) به کار می‌رود، دارو بصورت خنثی (DXR - NIT<sub>2</sub>) وارد لیپوزوم می‌شود و سپس در حضور یون‌های سولفات (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) رسوب کم محلولی از دوکسوروبیسین سولفات در داخل لیپوزوم تشکیل می‌شود. سرعت رها شدن سولفات دوکسوروبیسین از لیپوزوم بسیار آهسته است.

خصوصیات فیزیکی به دست خواهد آمد که در نتیجه امکان ایجاد تغییر را در ویژگی‌هایی از قبیل احتباس داروها یا سرعت رهش دارو فراهم می‌سازد. اندازه لیپوزوم‌ها بسیار متفاوت است، با این حال گستره اندازه مطلوب برای کاربرد بالینی قطری حدود ۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر می‌باشد.

### به طور کلی تغییر در توزیع زیستی داروها، هنگامی که به لیپوزوم متصل هستند به نحو چشمگیری از سمیت دارویی تام می‌کاهد.

لیپوزوم‌هایی با این اندازه بهتر از لیپوزوم‌های بزرگتر از دسترس سیستم فاگوسیتی تک هسته‌ای (MPS) گریخته و در عین حال به قدر کافی کوچک هستند که در بافت‌های بیمار جای‌گیر شوند و هنوز اندازه آنها اجازه در برگرفتن میزان مفید دارو را فراهم می‌سازد.

#### ۲-۱- افزایش دهنده‌های حلالیت

لیپوزوم‌ها از موادی تشکیل شده‌اند که سمیت ذاتی اندکی دارند. بسیاری از اجزای اصلی لیپوزوم‌ها به‌طور طبیعی در سلول‌های پستانداران یافت می‌شود (به عنوان مثال فسفولیپیدها و کلسترول). از این رو لیپوزوم‌ها عوامل محلول‌کننده عالی برای داروهایی با حلالیت اندک به شمار رفته و از بروز سمیت ناشی از برخی اکسیپیان‌های متداول از قبیل پروپیلن گلیکول، سورفکتانت‌های کرمفور EL (مشتمل از روغن کرچک و اکسید اتیلین) یا دی‌متیل سولفوکسید ممانعت می‌کند. فرمولاسیون‌های لیپوزومی برای افزایش

رساندن ترکیبات هیدروفوب حساس کننده به نور به منظور درمان فوتودینامیک تومورها نیز مورد مطالعه قرار دارند.

#### ۲-۲- جلوگیری از تخریب دارو

مواد متصل به لیپوزوم‌ها به ویژه موادی که در داخل لیپوزوم هستند (شکل ۱)، از تداخل با آنزیم‌های مخرب، فرآیندهای فیزیولوژیک یا pH‌های نامطلوب که می‌تواند منجر به تخریب سریع داروی آزاد گردد، در امان می‌باشند. برای نمونه نیمه عمر سیتارابین در نتیجه فعالیت آنزیم سیتیدین‌دآمیناز، در انسان حدود ۲۰ دقیقه است. وقتی که این دارو در داخل لیپوزوم قرار می‌گیرد نیمه عمر آن به چندین ساعت یا بیشتر می‌رسد، که میزان دقیق این زمان به اندازه و ترکیب لیپوزوم بستگی دارد. نمونه دیگر داروی توپوتکان و ساختارهای مشابه آن هستند. در این ساختارها، آن بخشی که شامل حلقه بسته آلفا هیدروکسی لاکتون است به سرعت در pH فیزیولوژیک هیدرولیز شده و در نتیجه دارو غیر فعال می‌گردد. انکپسولاسیون این داروها در لیپوزوم‌هایی با pH داخلی اسیدی (یعنی ۵/۵) دارو را از هیدرولیز محافظت کرده و نیمه عمر آنها به صورت *in vivo* به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. فرصت‌های زیادی برای به‌کارگیری فرمولاسیون‌های داروهای لیپوزومی جهت افزایش نیمه عمر *in vivo* داروهای پپتیدی و سیتوکینی وجود دارد.

#### ۲-۳- سیستم‌های پیوسته رهش

لیپوزوم‌ها محتوای خود را به مرور رها می‌کنند. سرعت رهش به خصوصیات دارو، ترکیب لیپوزوم، وجود یا عدم وجود گرادیان pH یا اسمز و محیط اطراف لیپوزوم بستگی دارد.

آن گونه که توسط برخی محققان نشان داده شده است تلاشی لیپوزوم‌ها به وسیله پروتئین‌های پلاسما به ویژه لیپوپروتئین‌های با تراکم زیاد از نوع apoA<sub>1</sub> تشدید می‌گردد.

لیپوزوم‌ها را می‌توان به گونه‌ای تهیه کرد که داروی خود را بسته به ترکیب لیپوزوم، حضور گرا دیان‌های pH یا کمپلکس‌های ملکولی در بخش داخلی لیپوزوم (شکل ۲)، محیط *in vivo* لیپوزوم (پلاسما، مخزن زیر جلدی، جایگیر در تومورهای سفت و غیره) و پایداری *in vivo* لیپوزوم، در دوره‌های زمانی کوتاه‌تر یا بلندتری رها می‌کند.

قدرت کنترل سرعت رهش دارو همراه با توان محافظت از داروی متصل به لیپوزوم در برابر تخریب منتهی به حصول لیپوزوم‌هایی با فرمولاسیون مناسب می‌شود که به صورت سیستم‌های پیوسته رهش عمل می‌کنند و ذخیره دارویی خود را به‌طور مداوم طی چند ساعت تا چند روز رها می‌سازند.

سرعت رهش دارو بر خلاف انفوزیون داروی آزاد به نظر غیر خطی است. همچنین تغییر در ترکیب لیپوزوم باعث به دست آمدن فرمولاسیون‌هایی می‌شود که در آنها رهش دارو را می‌توان با توجه به تماس لیپوزوم با عوامل ناپایدار کننده غشایی از قبیل پپتیدهای فوژژنیک، هیپرترمی موقت، تغییرات موضعی pH یا اولتراسوند، روی محل اثر مورد نظر هدفگیری کرد.

## ۲-۴- مقاومت دارویی چندگانه

شواهدی در حال جمع آوری است که نشان می‌دهد داروهای متصل به لیپوزوم در غلبه بر مقاومت دارویی چندگانه در برابر داروهای

ضدسرطان موثر می‌باشند. این نوع مقاومت از پروتئین عامل مقاومت دارویی چندگانه (MRP) یا P-گلیکوپروتئین ناشی می‌شود. در برخی موارد ممکن است فسفولیپیدهای لیپوزومی از قبیل کاردیولیپین مستقیماً ترابری P-گلیکوپروتئین را تغییر دهد و در موارد دیگری نیز رهش دارو به صورت پیوسته طی یک دوره زمانی (که برخی جنبه‌های انفوزیون دارو را تقلید می‌کند) دخیل

## استفاده از لیگاندهای هدف گیر به منظور افزایش رساندن گزینشی داروهای لیپوزومی به بافت‌های هدف در دست مطالعه است.

است و هنوز در مواردی دیگر از قبیل اتصال لیپوزوم‌های حامل دارو به غشای سلول پلاسمایی یا اندوسیتوز داروهای لیپوزومی ممکن است دارو به بخشی از سلول برسد که در آنجا نمی‌تواند به راحتی توسط پمپ‌های غشایی MRP یا P-گلیکوپروتئین به خارج از سلول رانده شود.

## ۲-۵- تغییر در فارماکوکینتیک

شاید یکی از جالب‌ترین خصوصیات لیپوزوم‌ها توانایی آنها در تغییر فارماکوکینتیک و توزیع زیستی بسیاری از داروهای متصل به آنها باشد. تا هنگامی که دارو به حامل لیپوزومی متصل است، مجموع حاصل از فارماکوکینتیک حامل پیروی می‌کند و نه دارو. داروها از هنگام اتصال به لیپوزوم‌ها تا هنگامی که از لیپوزوم‌ها رها شوند از برهم کنش با محل اثر خود در بدن به دور هستند، به محض رها شدن دارو از

جدول ۲- مقایسه بین فارماکوکینتیک دوکسوروبیسین آزاد و دوکسوروبیسین لیپوزومی در انسان بعد از مصرف  $25\text{mg/m}^2$  از دارو

$t_{\frac{1}{2}} \alpha(\text{h})$	$t_{\frac{1}{2}} \beta(\text{h})$	AUC (mg.h/l)	$C_{\max}$ (mg/l)	CL (ml/min)	$V_d(\text{l})$	فرمولاسیون دارو
۰/۰۷	۸/۷	۱/۰	۳/۳	۷۵۵	۲۵۴	آزاد
۳/۲	۴۵/۲	۶۰۹	۱۲/۶	۱/۳۳	۴/۱	لیپوزومی

تمایل لیپوزوم‌های کلاسیک برای تغییر توزیع زیستی داروی متصل به آنها به سوی MPS (به ویژه ماکروفاژهای ثابت طحال و کبد) بسیار مشکل‌آفرین بود، مگر در موارد بسیار اختصاصی که در آن هدف، درمان خاصی مانند لیشمانیاز (شامل فاگوسیت‌های تک هسته‌ای) بود. در سال‌های اخیر شاهد آرایه فرمولاسیون‌های لیپوزومی جدید با پوشش سطحی از قبیل پلی اتیلن گلیکول (PEG) (شکل ۳) بوده‌ایم که گام بلندی به سوی مهار توزیع زیستی داروهای لیپوزومی به سمت MPS می‌باشد.

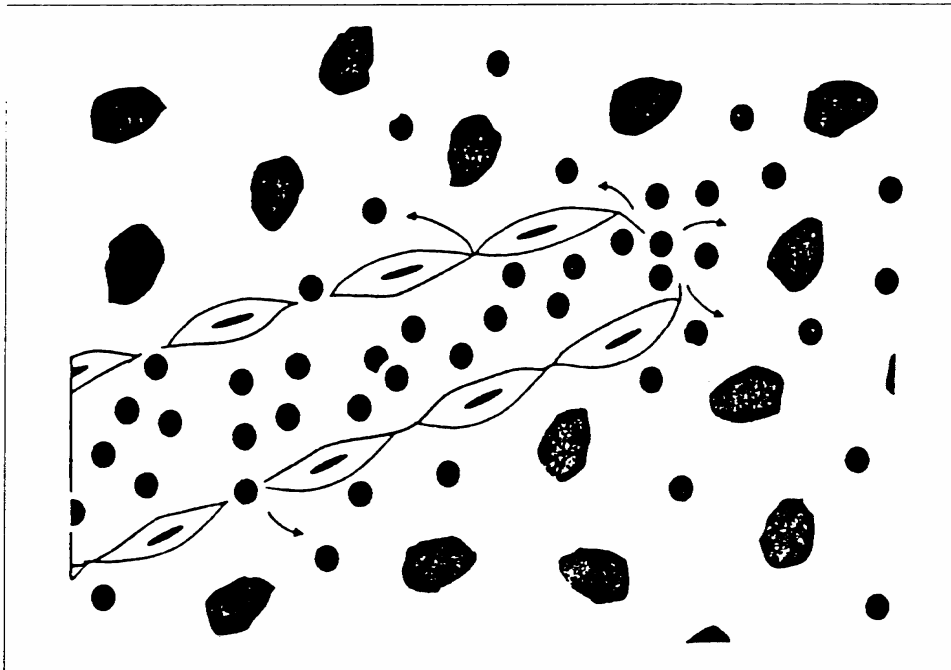
این فرمولاسیون‌ها که با نام‌های مختلفی از قبیل لیپوزوم‌های فضا-پایدار، لیپوزوم‌های طولانی‌گردش، کریپتوزوم‌ها، نینجازوم‌ها یا لیپوزوم‌های نامریی شناخته می‌شوند، آن‌گونه که از نام آنها پیدا است باعث افزایش زمان گردش داروهای لیپوزومی در بدن و تغییر در توزیع زیستی داروهای متصل به آنها به دور از دسترس MPS و در جهت برخی بافت‌های بیمار می‌گردد. اگر چه لیپوزوم‌هایی که از نظر فضای پایدارند به میزان زیادی توسط MPS پاک‌سازی می‌شوند، این پاک‌سازی از نظر سرعت و میزان به طور قابل توجهی کمتر از آن است که در مورد لیپوزوم‌های کلاسیک مشاهده می‌شد. به این

لیپوزوم، به‌عنوان داروی آزاد تلقی شده و فراسنج‌های فارماکوکینتیک آن مشابه داروی آزاد تجویز شده در موقعیت مشابه بوده و نیز غلظتی مشابه داروی رها شده دارد. به‌عنوان نمونه اگر فرض گردد که دارویی به سرعت از لیپوزوم به داخل شبکه عروقی رها می‌شود، فراسنج‌های فارماکوکینتیک آن بسیار شبیه تجویز داخل وریدی یک داروی آزاد می‌باشد.

فارماکوکینتیک داروهایی که بسیار آهسته از لیپوزوم‌ها رها می‌شوند بسیار شبیه فارماکوکینتیک خود لیپوزوم‌ها است و به دلیل ماهیت ذره‌ای حامل، از طریق حجم اندک توزیع (تقریباً برابر با حجم پلاسما)، سرعت کم پاک‌سازی و تمایل اندک برای توزیع در بافت‌های طبیعی (به استثنای MPS) مشخص خواهد شد. کینتیک برای داروهایی با سرعت رهش بینابین مجموعه‌ای از فارماکوکینتیک داروی آزاد و حامل خواهد بود. به منظور نشان دادن تفاوت ناشی از انکپسولاسیون لیپوزومی دارو، مقایسه‌ای بین فارماکوکینتیک دوکسوروبیسین آزاد و دوکسوروبیسین لیپوزومی جدول (۲) آرایه شده است.

## ۲-۶- تغییر در توزیع زیستی

آنچه از تاریخچه اولیه لیپوزوم‌ها برمی‌آید



شکل ۳- هدف‌گیری غیر فعال لیپوزوم‌ها. شکل مهاجرت غیر فعال لیپوزوم‌های کوچک (با قطر حدود ۰/۱ میکرومتر) حاوی دارو را از حلال یک مویرگ تراوای توموری به داخل بافت تومور نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد مکانیسم سمیت سلولی خروج دارو از لیپوزوم همراه با برداشت داروی رها شده توسط سلول‌های تومور باشد.

راههای موضعی و ترانسدرمال (پوست گذر) توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. کار بر روی فرمولاسیون لیپوزومی داروها به منظور تهیه اشکال خوراکی تا به امروز بی‌نتیجه بوده، به نظر می‌رسد میزان عبور لیپوزوم‌ها از سد خونی - مغزی سالم چندان زیاد نباشد ولی شواهدی وجود دارد دال بر این که در شرایط بیماری لیپوزوم‌ها قادر به عبور از این سد هستند. از آنجا که لیپوزوم‌ها و داروی متصل به آنها به صورت عمده محدود به حفرات مرکزی هستند، برداشت دارو به داخل بافت‌های سالم

ترتیب لیپوزوم‌هایی که از لحاظ فضایی پایدار هستند، در مقایسه با فارماکوکینتیک غیر خطی (میکابیلیس - منتون) لیپوزوم‌های کلاسیک که پاک‌سازی آنها را، با MPS، در دوزهای بالاتر اشباع می‌کند، از فارماکوکینتیک درجه اول و مستقل از دوز پیروی می‌کنند.

اکثر فرمولاسیون‌های دارویی لیپوزومی در حال حاضر جهت تجویز داخل وریدی تهیه و عرضه می‌شوند، با این حال راههای زیرجلدی، ریوی و داخل صفاقی نیز ممکن است برای فرمولاسیون‌های لیپوزومی مناسب باشد. اخیراً



کاهش می‌یابد که منتهی به کاهش سمیت در برخی بافت‌های حساس سالم می‌گردد. برای مثال داروهای ضد سرطان از دسته آنتراسیکلین‌ها از جمله دوکسوروبیسین و دونوروبیسین به صورت لیپوزومی سمیت قلبی بسیار کمتری نسبت به داروی آزاد دارند و از این رو امکان تجویز دوزهای تجمعی بیشتری فراهم می‌گردد. چنین تصور می‌شد که تغییر در توزیع زیستی داروها به سوی MPS (نسبت به داروی آزاد) سبب نارسایی MPS گردد. امروزه، آزمایش‌ها این موضوع را تایید نمی‌کند. سمیت مغز استخوان ضمن مصرف آنتراسیکلین‌های لیپوزومی ظاهراً مشابه یا کمتر از داروی آزاد است و سمیت کبد و طحال ضمن مصرف فرمولاسیون‌های لیپوزومی چندان مشهود نیست.

با این حال سمیت‌هایی که ضمن مصرف مداوم مقادیر زیاد داروی آزاد شرح داده شده، ممکن است ضمن مصرف داروی لیپوزومی هم مشاهده گردد. برای مثال دوکسوروبیسین طولانی اثر در رژیم‌های درمانی شامل دوزهای بالاتر سبب پوسته ریزی در نواحی تحت فشار (مثلاً دست‌ها و پاها) می‌گردد. این نوع سمیت در ضمن مصرف مقادیر زیاد دوکسوروبیسین آزاد نیز ذکر گردیده است. به دلیل مزایای ویژه لیپوزم‌ها، داروهای ضد سرطان، آنتی بیوتیک و ضدالتهاب زیادتری نسبت به سایر گروه‌های دارویی به صورت فرمولاسیون لیپوزومی در دست تهیه می‌باشند.

اگر لیپوزوم‌های کوچک (با قطری تقریباً ۱۰۰ نانومتر یا کمتر) به مدت کافی در بدن حضور داشته باشند از رگ‌ها به نواحی با

تراوایی مویرگی زیاد مانند تومورهای سفت در حال رگ زایی یا نواحی عفونت و التهاب وارد می‌شوند. این توانایی مضاعف لیپوزوم‌ها برای جای گیر شدن در بافت‌هایی با مویرگ‌های تراوا منتج به افزایش رسیدن دارو به این بافت‌ها و افزایش اثربخشی می‌گردد. به این صورت لیپوزوم‌ها قادر به افزایش شاخص درمانی داروها از طریق کاهش سمیت یا افزایش اثربخشی هستند. دسترسی لیپوزوم‌ها به محل اثر که شامل عبور لیپوزوم از شبکه عروقی سالم و غیر تراوا است، هنوز به صورت یک معضل باقی می‌باشد.

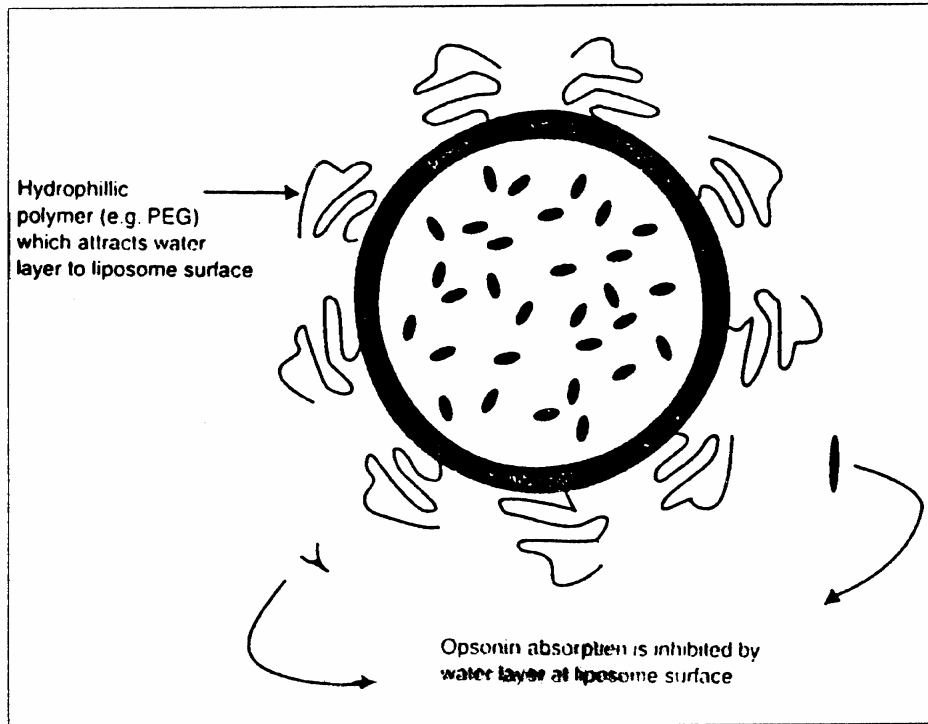
### ۳- ملاحظات آتی

حال که چندین فرمولاسیون لیپوزومی از نظر بالینی تایید شده‌اند، راه برای حضور بسیاری از داروهای لیپوزومی دیگر در بازار دارویی گشوده گردیده است. داروهای لیپوزومی ضد سرطان بیشتری تحت بررسی هستند از جمله: وین کریستین، سیس - پلاتین، پاکلی تاکسل، آنامایسین و مشتقات هیدروفوب سیس - پلاتین. با ورود داروهای جدید نئوپلاسم به بازار دارویی، مناسب بودن آنها برای تهیه به صورت لیپوزومی باید مورد توجه قرار گیرد. فرمولاسیون‌های لیپوزومی بویژه در مورد داروهایی که به سرعت تخریب می‌شوند از قبیل سیتوکین‌ها، پروتئین‌ها و پپتیدها مفید هستند و علاقه زیادی را به خود معطوف کرده‌اند. همین طور فرمولاسیون لیپوزومی داروهای ضد باکتری این اجازه را می‌دهد که داروی ضد باکتری با گزینش بیشتری به سوی مناطق عفونت هدایت شود و نیز اجازه می‌دهد که

داروی ضد باکتری به طور موثری به ارگانیزم‌های داخل سلولی برسد. حتی می‌توان برخی داروها را که قبلاً خصوصیات نامطلوب فارماکوکینتیک، حلالیت یا سمیت باعث شده که نتوان از آنها به صورت داروی آزاد استفاده کرد و در حال حاضر عملاً از رده خارج شده‌اند، دوباره مورد استفاده

قرار داد.

تاکنون مکانیسم‌های اصلی اثر فرمولاسیون‌های داروهای لیپوزومی از طریق رها شدن پیوسته دارو یا هدف‌گیری غیرفعال به سمت نواحی با تراوایی مویرگی زیاد بوده است. برای برخی موارد مصرف، این امید می‌رود که بتوان فرمولاسیون‌های داروهای لیپوزومی را

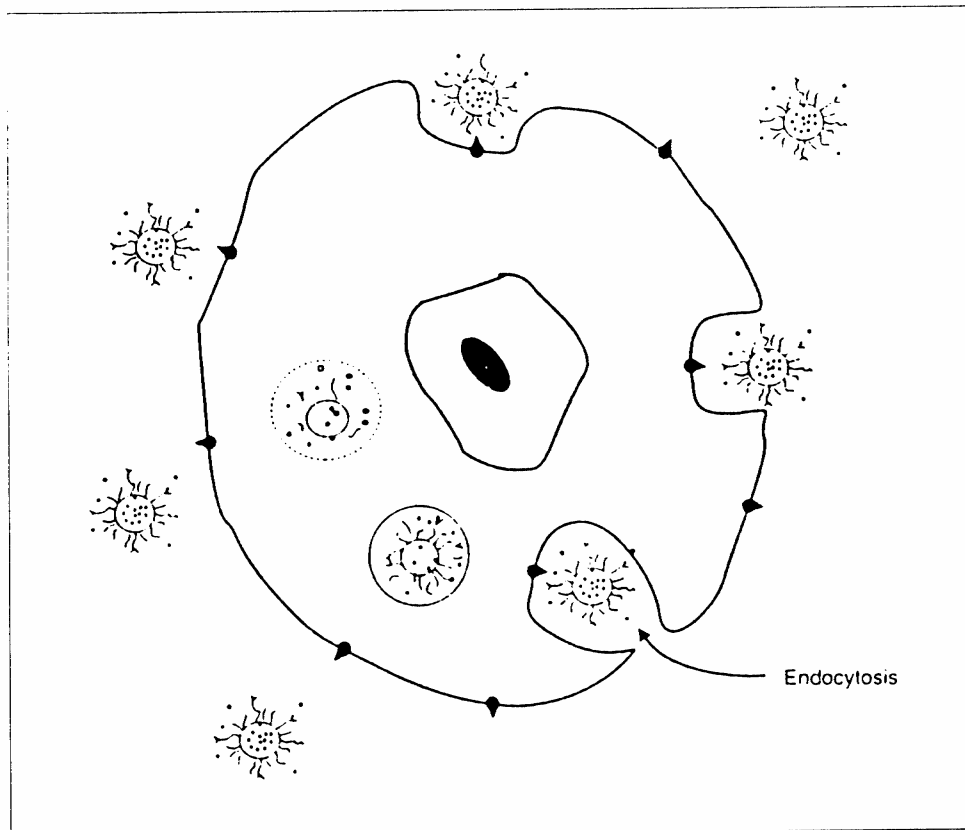


شکل ۴- لیپوزوم‌های طولانی گردش. شکل یک لیپوزوم حاوی دارو را با سطح پوشیده از یک پلیمر هیدروفیل نشان می‌دهد. این پوشش آب را به سطح لیپوزوم کشانده و مانعی در برابر اوپسونین‌های پروتئینی ایجاد می‌کند. ممانعت از اوپسونی شدن لیپوزوم‌ها به نوبه خود باعث کاهش سرعت و میزان برداشت لیپوزوم توسط سیستم فاگوسیتی تک هسته‌ای گردیده و سبب افزایش نیمه عمر داروی در گردش می‌شود. سد هیدروفیلی نیز از طریق تبادل و یا انتقال فسفولیپیدهای لیپوزومی به لیپوپروتئین‌های با تراکم زیاد، سبب تاخیر تلاشی لیپوزوم‌ها می‌گردد.

لیپوزوم متصل شده‌اند، مورد بررسی قرار داده‌اند (شکل ۴- صفحه قبل).

تا امروز نتایج حاصل نشان می‌دهد که این رهیافت به ویژه در مورد اهداف درون شبکه عروقی، برای مثال ناهنجاری‌های خون شناختی که در آنها لیپوزوم هدف‌گیری شده دسترسی

به منظور افزایش گزینشی بودن بر هم کنش بین حامل دارو و سلول هدف تغییر داد. برخی محققان لیپوزوم‌هایی از نوع لیگاند-هدف را که در آنها پادتن‌ها یا سایر لیگاندها جهت افزایش اتصال لیپوزوم به اپی‌توپ‌ها یا گیرنده‌های ویژه در سطح سلول هدف، به سطح



شکل ۵- داروهای لیپوزومی پادتن-هدف. شکل اتصال لیپوزوم‌های پادتن-هدف (ایمونولیپوزوم‌ها) را به یک اپی‌توپ ظاهر شده در سطح سلول هدف نشان می‌دهد. در وضعیتی که اپی‌توپ از نوع «درونی شونده» است، اتصال لیپوزوم پادتن-هدف به اپی‌توپ باعث آغاز درونی گردیدن مجموعه دارو-لیپوزوم به داخل لیزوزوم‌های سلولی می‌شود. با گذشت زمان اگر دارو در محیط لیزوزوم دوام داشته باشد، به داخل سلول رها گردیده و محل اثر خود را در سلول پیدا خواهد کرد.

راحتی به سلول دارد، بسیار مفید است. به‌کارگیری پادتن‌ها، اجزای پادتن‌ها یا لیگاند‌ها بر علیه «اپی‌توپ‌های درونی شونده» به نظر دارای مزیت ویژه‌ای است، چرا که اتصال لیپوزوم به هدف باعث ورود کل مجموعه دارویی به داخل سلول هدف می‌شود (شکل ۵- صفحه قبل).

سوالی که اهمیت زیادی دارد این است که چگونه می‌توان سرعت و میزان رهش دارو از لیپوزوم را به محض رسیدن آنها به محل اثر تغییر داد؟ تحقیق در مورد روش‌های مختلف آغاز رهش داروهای لیپوزومی در بافت هدف هم اکنون در جریان است و ممکن است منتهی به پیشرفت‌های بیشتری در اثربخشی داروهای لیپوزومی گردد.

توجه زیادی به حامل‌های لیپوزومی به منظور کاربرد در تهیه واکسن‌ها یا به عنوان ناقل‌های غیر ویروسی در ژن درمانی، جلب شده است، اما این مباحث از موضوع این مقاله حاضر خارج است.

به عنوان نتیجه‌گیری باید گفت فهم چگونگی تغییر فارماکوکینتیک دارو به وسیله حامل جهت تهیه موفقیت‌آمیز فرمولاسیون‌های داروهای لیپوزومی حایز اهمیت می‌باشد. همین طور به منظور دستیابی به مناسب‌ترین کاربرد لیپوزوم‌ها، آن‌گونه که از بحث برمی‌آید، باید اطلاع کافی از مشخصات و خصوصیات فیزیکی حامل لیپوزومی و دارویی که باید به محل اثر برسد، داشت و همین طور از اشراف کافی نسبت به بیولوژی و فیزیولوژی بیماری برخوردار بود. فرمولاسیون داروهای لیپوزومی نوین داروی همه دردها نیست اما اگر با خلاقیت و درک کافی، در شرایط مناسب به کار گرفته شود، ممکن است از طریق افزایش اثربخشی یا کاهش سمیت داروهای متصل به لیپوزوم باعث افزایش شاخص درمانی انواع مختلفی از داروها شود.

منبع:

Allen TM. Liposomal drug formulations. *Drugs*. 1998; 56: 747 - 756.

