



لیپوزوم بعنوان یک سیستم دارورسانی

بی جهت نیست که از زمان اختراع لیپوزومها (Liposome) در دهه ۱۹۶۰ تا کنون، علیرغم برخی محدودیتهایی که دارند، بمثابة يك سیستم مناسب و بی خطر برای انتقال دارو، مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته اند (۴، ۱).

ساختمان لیپوزوم:

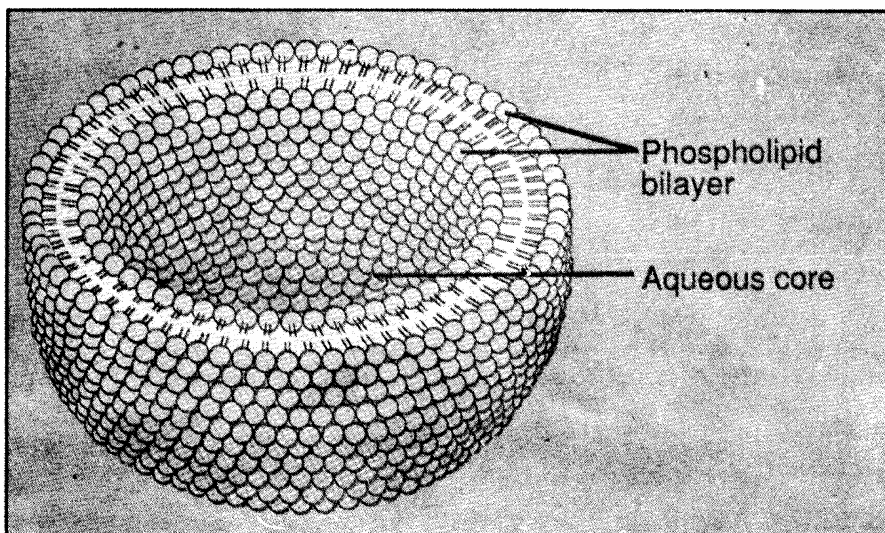
لیپوزومها اشکال دارویی میکروسکوپی و حبابی شکلی هستند که جنس جدار آنها از چربی می باشد. چربی تشکیل دهنده غشاء لیپوزوم عمدتاً فسفولیپید است (۱). فسفولیپید دارای يك سر آب دوست (هیدروفیل) و يك سر آب گریز (هیدروفوب) می باشد. هنگامی که در جریان تهیه لیپوزوم فسفولیپید در تماس با آب قرار گیرد، ملکولهای فسفولیپید بعلت دارا بودن انتهای آب دوست و آب گریز

امر درمان با دارو را به دو طریق می توان بهبود بخشید: الف - کشف داروهای جدید. ب - ساخت سیستمهای دارورسانی به اعضاء بدن، بطوریکه این سیستمها بتوانند دارو را با سرعت و میزان کنترل شده، بصورت اختصاصی در محل مورد نظر آزاد نمایند. هم اکنون بخش مهمی از تحقیقات داروسازی صرف ساخت سیستمهای دارورسانی میشود که بتواند کار آیی و سلامت داروهای موجود را افزایش دهد. بعلاوه برخی از داروهای جدید نظیر پپتیدها و ایمونو توکسینها به جهت داشتن خواصی از قبیل ناپایداری شیمیائی، قدرت اثر زیاد و عدم توانایی عبور از غشاء های بیولوژیک، نیازمند روشهای دارورسانی ویژه ای هستند (۴). لذا

* شرکت دارویی بخش هجرت

قطر لیپوزومها از ۲۵ نانومتر تا چند میکرومتر متغیر است (۱). محیط بخش داخلی لیپوزوم از جنس مائی است و در مورد لیپوزومهایی که از

تشکیل يك وزیکول یا حباب بسیار كوچك را می دهند. بسته به شرایط و روش ساخت، جدار



تصویر (۱)

چند غشا دو لایه تشکیل شده اند علاوه بر بخش داخلی مائی، قسمت بین چند غشاء نیز از جنس آب است. محیط خارجی یا محیطی که این سیستمها بهنگام استفاده در آن غوطه ور می باشند نیز از جنس مائی است. در جریان ساخت لیپوزوم، دارو اصولاً به دو صورت در داخل آن قرار می گیرد. دارو چنانچه خاصیت آب دوست (هیدروفیل) داشته باشد، در محیط مائی بخش مرکزی یا بین چند غشاء (در مورد لیپوزومهای چند غشائی) بصورت محلول در می آید و در صورتی که خاصیت چربی دوست (لیئوفیل) داشته باشد، با قرار گرفتن در میان قسمتهای چربی جدار لیپوزوم حمل می گردد (۱، ۳، ۴).

لیپوزوم ممکن است از يك غشاء دو لایه (تصویر ۱) یا چند غشاء دو لایه (تصویر ۲) تشکیل شده باشد. در هر دو حالت انتهای آب دوست ملکولهای فسفولیپید مطابق تصویر در جهت

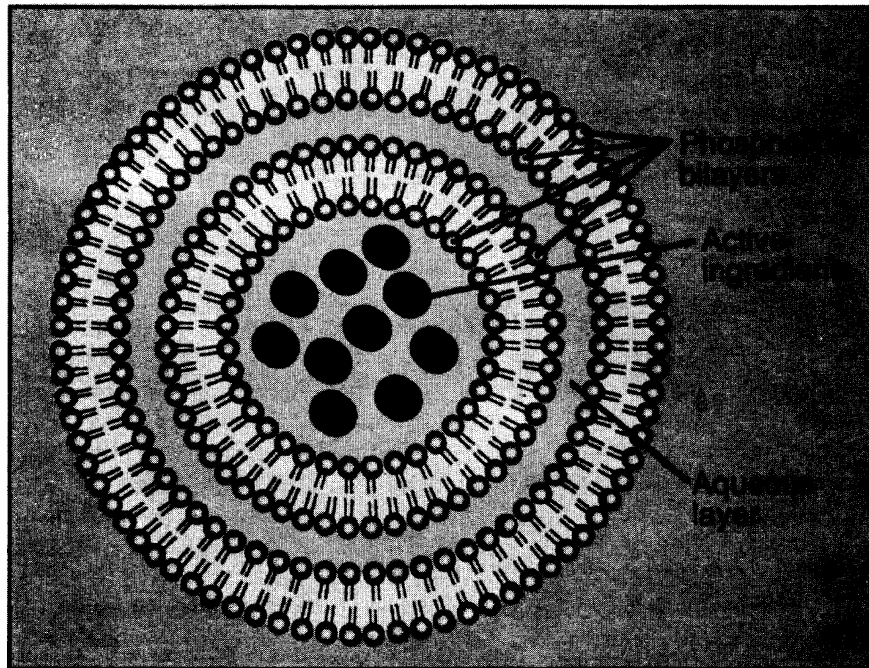
● هم اکنون بخش مهمی از تحقیقات دارورسانی صرف ساخت سیستمهای دارورسانی میشود تا بتوان کار آیی و سلامت داروهای موجود را افزایش داد.

خارجی و در تماس با محیط مائی قرار می گیرند و انتهای آب گریز در جهت داخل غشاء و نزدیک یکدیگر آرایش می یابند (۱، ۳، ۴).

اگرچه اجزای اصلی تشکیل دهنده لیپوزوم را چربی، آب و دارو تشکیل می‌دهد با توجه به شرایط ساخت، نوع لیپوزوم و کاربردی که از آن مورد نظر است، هر یک از این اجزاء می‌توانند بسیار متغیر باشند. بعنوان مثال در ویژگیهای مطلوب:

لیپوزومها را به دلایل زیر می‌توان يك سیستم ایده آل دارورسانی در نظر گرفت:

۱- از آنجا که لیپوزوم هم از قسمتهای هیدروفیل و هم لیپوفیل تشکیل شده است هر دو



تصویر (۲)

نوع مواد محلول در آب و محلول در چربی را می‌تواند با خود حمل کند.

۲- چون لیپوزومها از چربیهای مشابه غشاء های بیولوژیک تشکیل شده‌اند، با سیستم بیولوژیک بدن سازگار بوده و در بدن قابل تخریب می‌باشند.

۳- لیپوزومها دارویی را که با خود حمل می‌کنند، معمولاً از کلسترول نیز همراه فسفولیپید استفاده می‌شود. مواد دیگری نیز نظیر الکترولیتها، آنی‌اکسیدانها، مواد محافظ، مواد افزایش‌دهنده ویسکوزیته و غیره نیز در تهیه لیپوزوم ممکن است مورد استفاده قرار گیرند.

(۴)

می‌کنند می‌توانند از عوامل مختلف از جمله پدیده متابولیسم، محافظت کنند.

۴- لیپوزومها می‌توانند دارو را تقریباً با سرعت و مقدار مطلوب در محل مورد نظر آزاد سازند (۴).

● لیپوزومها اشکال دارویی میکروسکوپی و حبایی شکلی هستند که جنس جدار آنها از چربی می‌باشد.

سرنوشت لیپوزوم در بدن:

لیپوزومها را ممکن است به طرق مختلف داخل وریدی، زیر جلدی، داخل عضلانی، داخل مفاصل، داخل جلدی و خوراکی بکار برد (۱، ۳، ۴). سرنوشت لیپوزوم بسته به راه ورود به بدن، نوع و ساختمان آن و عوامل دیگر متغیر می‌باشد. لیپوزوم پس از ورود به بدن ممکن است به مدت چند ساعت تا چند روز در داخل یک بافت باقی بماند. لیپوزومهای بزرگتر با سرعت توسط سلولهای فاگوسیتوز کننده و رتیگولواندوتلیال جذب شده و در نتیجه قادر به رسیدن به بسیاری از اعضاء و نقاط بدن نیستند. این نوع لیپوزومها ممکن است تنها به نقاط با منافذ بزرگتر، نظیر سینوزوئیدهای کبد یا طحال دستیابی پیدا کنند. اگرچه لیپوزومهای کوچکتر توانایی انتشار بیشتری در بدن دارند، ولی نهایتاً در کبد و طحال بیشتر تجمع می‌یابند، لذا با توجه به انتشار و سرنوشت لیپوزومها، امکان رساندن دارو توسط لیپوزومها به نقاط مورد نظر در بدن با

محدودیت روبرو است (۳) که در مورد رفع این محدودیت نیز تمهیداتی بکار رفته است که در سطور بعد بحث خواهد شد.

در هر صورت پس از رسیدن لیپوزوم به محل مورد نظر برخوردی بین لیپوزوم و سلول ایجاد خواهد شد که منجر به آزاد شدن ماده دارویی می‌گردد. در مورد چگونگی تداخل سلول و لیپوزوم چند نظریه وجود دارد (۳):

۱- اندوسیتوز لیپوزوم توسط سلولهای

فاگوسیتوز کننده، ماکروفاژ و نوتروفیل

۲- جذب سطحی لیپوزوم به جدار سلول

۳- الحاق جدار چربی لیپوزوم به جدار

سلول

۴- انتقال چربی لیپوزوم به داخل سلول و

یا بالعکس بدون انتقال محتویات لیپوزوم.

کاربرد لیپوزوم:

چنانکه گفته شد لیپوزوم در ارگانها و مکانهای خاصی از بدن نظیر: جریان خون، کبد، طحال، ریه‌ها، مغز استخوان و سیستم ریتگولواندوتلیال تجمع می‌یابد. لذا بصورت غیر فعال (Passive) و بدون اعمال هرگونه تغییر و تنظیمی در ساختمان لیپوزوم می‌توان آنرا بسهولت برای امر دارورسانی ارگانهای فوق‌الذکر بکار گرفت (۱، ۴). بعنوان مثال گزارشهایی از درمان بسیار موفقیت آمیز لیشما - نیاز کبد و طحال و تعدادی از عفونت‌های سیستم رتیگولواندوتلیال نظیر بروسلوز، لیستریوز و سالمونلوز حاد در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد (۱).

دارو از طریق لیپوزوم محافظت گردیده و برای بدن سمیت چندانی ندارد، لذا دارو را می‌توان در غلظت‌های بسیار بالاتر از حد معمول بکار برد. بعنوان مثال در يك گزارش ، ۲۰ بیماری که بعلت تضعیف سیستم ایمنی دچار عفونت سیستمیک قارچی بودند و هیچیک از درمان‌های استاندارد نتیجه بخش واقع نشده بود، آمفوتریسین B از طریق لیپوزوم ترریق گردید که ۱۰ نفر آنها معالجه و در عده‌ای از افراد دیگر بهبودی قابل توجهی مشاهده شد (۱).

يك شكل تجارتي از آمفوتریسین B که اخیراً تحت نام AmBisome تهیه گردیده است، مراحل آزمایشات اولیه بالینی را با نتایج قابل توجهی پشت سر گذاشته است (۵،۲). ویالهای AmBisome که حاوی ۵۰ میلی‌گرم آمفوتریسین B بصورت لیوفیلیزه می‌باشد در دمای ۸-۲۰ درجه سانتیگراد و دور از نور به مدت ۱۲ ماه قابل نگهداری هستند (۵). در مطالعه‌ای بر روی ۱۲۶ بیمار مبتلا به عفونت‌های مختلف قارچی (۲/۴۸٪ کاندیدیاز،

● لیپوزومها در ارگانها و مکانهای خاصی از بدن نظیر: جریان خون، کبد، طحال، ریه‌ها، مغز استخوان و سیستم رتیکولو اندوتلیال تجمع می‌یابند.

۳۲/۴٪ آسپیژیلوزیس، ۷/۴٪ کریپتوکوکوزیس و ۱۲٪ سایر قارچها) که بعلت مسمومیت با آمفوتریسین B معمولی، پاسخ ناکافی به درمان‌های ضدقارچی دیگر و یا

نارسایی کلیوی قابل درمان نبودند از آمفوتریسین B لیپوزومی استفاده گردید. بدین ترتیب که داروی AmBisome به مقدار ۱ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز داده شد که در

● کاربرد کورتیکوسترئوئیدهای جلدی بصورت لیپوزوم، احتمال جذب سیستمیک و اثرات ناخواسته آنها را کاهش میدهد.

صورت نیاز به تدریج تا ۳ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز افزایش می‌یافت. ۸۰٪ بیماران با این نوع دارو درمان شده و یا بهبودی بالینی یافتند و در ۶۴٪ آنها از نظر آزمایشگاهی ریشه کن شدن قارچ گزارش گردید (۵،۲). در ۲۰٪ افرادی که AmBisome دریافت کرده بودند عوارض دارو مشاهده شد در حالی که این رقم در مورد مصرف آمفوتریسین B معمولی تقریباً تمام افراد، یعنی ۱۰۰٪ می‌باشد (۵).

برخی از لیپوزومها را می‌توان از طریق خوراکی مورد استفاده قرار داد. بعنوان مثال گزارش شده است که تجویز خوراکی فاکتور VIII از طریق لیپوزوم موجب افزایش طولانی مدت میزان پلاسمایی این فاکتور انعقادی در افراد هموفیل می‌گردد (۱). تجویز انسولین بصورت لیپوزوم از راه خوراکی نیز تا حدی می‌تواند موجب محافظت انسولین از تخریب بتوسط دستگاه گوارش گردد (۳).

کاربردهای سودمند جلدی فراوانی نیز برای لیپوزومها پیشنهاد شده است. مثلاً کاربرد

کورتیکواستروئیدهای جلدی بصورت لیپوزوم، احتمال جذب سیستمیک و اثرات ناخواسته آنها را کاهش می‌دهد. لیپوزومها همچنین کاندیداهای مناسبی برای برخی فرآورده‌های آرایشی می‌باشند (۴).

از کاربردهای بالقوه دیگری که برای لیپوزومها مطرح است می‌توان درمان تومورهای بدخیم و مسمومیت با فلزات را نام برد (۳).

هدایت لیپوزومها بسوی نقاط مطلوب:

از آنجا که لیپوزومها بصورت طبیعی در اعضاء و مکانهای خاصی از بدن بیشتر تجمع می‌یابند، هدایت لیپوزومها بسوی نقاط مشخص و مورد نظر در بدن نهایت اهمیت را دارد، چه در این صورت مثلاً در مورد تومورهای سرطانی می‌توان دارو را با غلظت بالا بدون اینکه سمیتی برای بدن داشته باشد اختصاصاً به سلولهای سرطانی رساند. بدین منظور باید تدابیری بکار رود که بنحوی سلول هدف قابل شناسایی بتوسط لیپوزوم باشد. راه‌حلهای چندی در این مورد پیشنهاد شده است: یک راه هدایت ایمونولوژیک می‌باشد، توضیح آنکه با اتصال آنتی‌بادیهای اختصاصی هر سلول مثلاً سلولهای سرطانی بر روی لیپوزوم می‌توان تا حدی اطمینان یافت که لیپوزوم پس از ورود به بدن خود را به سلولهای مورد نظر خواهد رساند که در سطح آنها آنتی‌ژن متناسب با آنتی‌بادی موجود در سطح لیپوزوم قرار داشته باشد (۴، ۳، ۱). راه دیگر استفاده از شاخص‌های

کربوهیدرات است. شاخص‌های کربوهیدرات از جنس گلیکوپروتئین یا گلیکولیپید می‌باشند که در تصادم و شناسایی یک سلول توسط سلول دیگر مؤثر هستند. با استفاده از این شاخص‌ها در ساختمان لیپوزومها نیز احتمال هدایت آنها بسوی سلولهای خاص وجود دارد (۳).

علیرغم پیشرفتهای فراوان در زمینه ساخت و کاربرد لیپوزومها و نتایج مطلوب مطالعات آزمایشگاهی و بالینی، هنوز این سیستمها بجز در موارد محدودی مورد کاربرد روزمره و بالینی واقع نشده‌اند، اما با توجه به نتایج نویدبخش اولیه، قطعاً باید انتظار داشت که لیپوزومها در آینده بعنوان یک سیستم دارورسانی مناسب و با کاربردهای متنوع مورد استفاده بیشتری قرار گیرند (۱).

مآخذ

1- Alpar, O., Liposomes as Drug Carriers, *The Pharmaceutical Journal*, 243: 6548, pp245-255, 1989.

2- Daniels, V.G., Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in Depp Mycoses, *Highlights from 17th Annual European Cooperan Group for Bone Marrow Transplantation*, Cambridge, Daniels Pearson, 1991.

3- Gennaro, A.R., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Pennsylvania, Mack Publishing Company, pp1691-1692, 1990.

4- Mezei, M., Delivering the Goods, *Canadian Pharmaceutical Journal*, pp132-155. March 1991.

5- 12 Questions that Phycians Treating Severe Systemic Fungal Infections are Asking about AmBisome, California, Vestar Inc., August 1991.