

# لیپوزوم‌ها

## به‌عنوان یک سیستم نوین دارورسانی

دکتر بیژن ملائکه

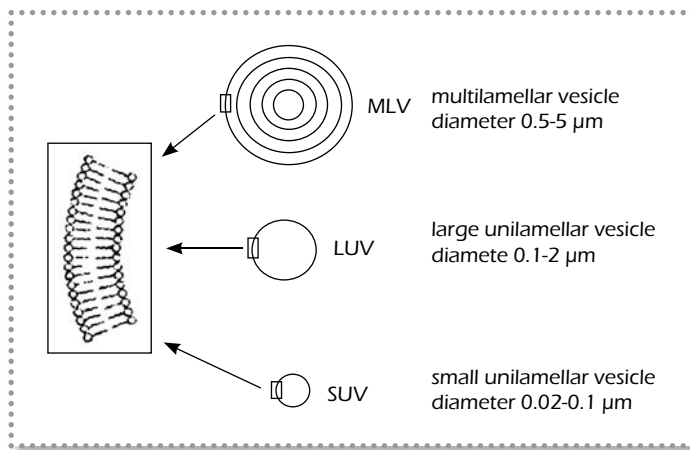
گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

### ■ مقدمه

لیپوزوم‌ها وزیکول‌های کروی متشکل از دو لایه‌های فسفولیپیدی هستند که فضاهای مایی را احاطه می‌نمایند و سایز آن‌ها از ۲۵ نانومتر تا چندین میکرون متغیر است. لیپوزوم‌ها در حدود چهل سال پیش به‌عنوان مدل جهت مطالعات بیولوژی غشا سلول به وسیله Alec Bangham معرفی شدند و امروزه کاربردهای متعددی در داروسازی، پزشکی، روش‌های تشخیصی، صنایع آرایشی و بهداشتی پیدا کرده‌اند. لیپوزوم‌ها بر حسب سایز و تعداد دولایه‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند (شکل ۱) که عبارتند از: وزیکول‌های چندلایه، وزیکول‌های

تک لایه بزرگ و وزیکول‌های تک لایه کوچک. وزیکول‌ها از چندین دولایه فسفولیپیدی تشکیل شده‌اند و سایز آن‌ها بین ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ نانومتر متغیر است. ساختمان LUV‌ها و SUV‌ها از یک دولایه فسفولیپیدی تشکیل شده است و به ترتیب سایزی بین ۱۰۰ تا ۲۰۰۰ نانومتر و در حدود ۲۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند.

بررسی‌های انجام شده در ۳۰ سال اخیر بر روی لیپوزوم‌ها سبب شده است که امروزه به‌عنوان یک سیستم دارورسانی موثر و مناسب جایگاه ویژه‌ای پیدا نمایند به‌طوری که فرم لیپوزومی چندین دارو مانند آمفوتریسین B،



▲ شکل ۱- انواع لیپوزوم‌ها بر حسب سایز و تعداد دولایه‌های فسفولیپیدی

فسفولیپیدهای طبیعی حاصل از تخم‌مرغ و یا سویا بوده و یا از فسفولیپیدهای نیمه سنتزی نظیر Dimyristoylphosphatidylcholine (DMPG) Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) Dipalmitoylphosphatic acid (DPPA) و تشکیل گردد که خود بر روی پایداری و سرنوشت لیپوزوم در بدن موثر است. فسفولیپیدها یک سر قطبی دارند که به یک زنجیره هیدروکربنی متصل می‌شود. در واقع این ساختار دوگانه سبب می‌شود که در محیط‌های مایه سرهای قطبی به سمت آب و زنجیره‌های هیدروکربنی به سمت داخل جهت‌گیری کند. همچنین افزودن ترکیباتی مانند کلسترول به ساختار دو لایه سبب افزایش استحکام آن‌ها شده و میزان نشت از لیپوزوم‌ها را کاهش می‌دهد (شکل ۲). همچنین در موارد خاص امکان تهیه لیپوزوم‌های با بار مثبت یا منفی با

دوکسوروبیسین (doxorubicin) و دانوروبیسین (daunorubicin) مورد تایید قرار گرفته و وارد بازار دارویی شده و چندین فرمولاسیون لیپوزومی دیگر نیز در فازهای مختلف کلینیکی در حال بررسی هستند (جدول ۱).

ساختار ویژه لیپوزوم‌ها سبب می‌شود که امکان بارگیری داروهای محلول در چربی (لیپوفیل) در دو لایه فسفولیپیدی و محلول در آب (هیدروفیل) در فضاهای مایه میانی فراهم گردد. LUVها به علت بالا بودن حجم فاز مایه جهت داروهای محلول در آب و MLVها به علت تعداد زیاد دو لایه فسفولیپیدی جهت داروهای محلول در چربی مناسب هستند.

#### □ ساختمان لیپوزوم‌ها

فسفولیپیدها جزء اصلی ساختمان دو لایه لیپوزوم‌ها هستند که می‌تواند متشکل از

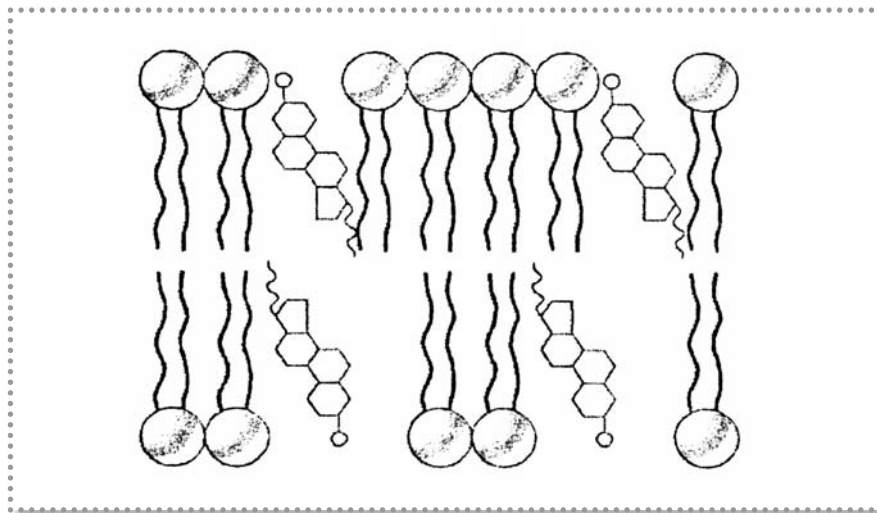
### □ کاربرد لیپوزوم‌ها

عدم سمیت، زیست تجزیه پذیری و ایمونوژنیسیته پایین سبب شده است که لیپوزوم‌ها در زمینه‌های مختلف درمانی مورد توجه قرار گیرند. به طوری که مطالعات حیوانی و کلینیکی توانایی لیپوزوم‌ها را جهت احتباس و دارورسانی داروهای نظیر آنتی بیوتیک‌ها، داروهای ضدقارچ، داروهای ضدسرطان، استروئیدها، هورمون‌ها، گشادکننده‌های برونش، آنزیم‌ها، نوکلئوتیدها و پپتیدها نشان می‌دهد. لیپوزوم‌ها توانایی انتقال دارو به محل اثر خود را داشته و یا سبب آزادسازی طولانی مدت دارو می‌گردند. همچنین آن‌ها باعث محافظت دارو در برابر تجزیه شدن و همچنین عوارض جانبی

افزودن فسفولیپیدهای باردار وجود دارد. با افزایش دما فسفولیپیدها، از حالت منظم آن‌ها که تحت عنوان جامد شبه ژل (gel state) نامیده می‌شود به حالت کریستال مایع (liquid crystalline state) تبدیل می‌شوند. در این حالت فسفولیپیدها نظم خود را از دست داده و میزان نشت از لیپوزوم افزایش می‌یابد. بیشترین نشت در دمای (Tm) تغییر فاز دیده می‌شود. در نتیجه نوع فسفولیپید و شرایط نگهداری در پایداری فرمولاسیون لیپوزومی نقش مهمی ایفا می‌کنند. باید توجه داشت که فسفولیپیدها نسبت به هیدرولیز و اکسیداسیون حساس هستند و این نکته در فرمولاسیون‌های لیپوزومی مدنظر قرار گیرد.

جدول ۱ - فرم‌های لیپوزومی داروهای مختلف که به صورت تجارتي در دسترس می‌باشند و یا در فازهای کلینیکی تحت بررسی هستند.

کاربرد درمانی	دارو در فرم لیپوزومی
درمان سارکومای کاپوسی	دانوروبیسین (Daunorubicin)
درمان سرطان پستان	دوکسوروبیسین (Doxorubicin)
درمان عفونت‌های قارچی	آمفوتریسین (Amphotericin B)
درمان مننژیت لنفوییدی	سیتارابین (Cytarabine)
درمان لنفوم غیرهوچکینی	وین کریستین (Vincristine)
درمان موضعی عفونت‌های قارچی	نیستاتین (Nystatin)
درمان لنفوم‌ها، سارکومای کاپوسی	رتینوئیک اسید (All-trans retinoic acid)
درمان تومورهای مقاوم به دوکسوروبیسین	آنامایسین (Annamycin)



▲ شکل ۲- ساختمان دولایه فسفولیپیدی که از فسفولیپید و کلسترول تشکیل شده است

هدفمند و یا افزایش زمان حضور آن‌ها در گردش خون به سطح لیپوزوم‌ها متصل نمود. به‌عنوان مثال اتصال پلی‌اتیلن گلیکول به سطح لیپوزوم سبب افزایش چندین برابری نیمه عمر لیپوزوم در جریان خون می‌شود. اثبات شده است که آزادسازی دارو از لیپوزوم‌ها وابسته به دما، pH، ترکیب لایه دوگانه، نوع و سایز لیپوزوم و خصوصیات دارو نظیر وزن مولکولی و میزان محلولیت آن در آب می‌باشد.

#### □ لیپوزوم‌ها جهت مصرف خوراکی

با توجه به حساسیت لیپوزوم‌ها به شرایط اسیدی معده و حضور آنزیم‌های لیپاز در روده، جهت مصرف خوراکی تهیه لیپوزوم‌های بسیار پایدار ضروری است تا امکان انتقال آن‌ها از دستگاه گوارش به دستگاه گردش خون فراهم گردد. به این منظور استفاده از لیپوزوم‌های پلیمریزه شده، لیپوزوم‌های روکش‌یافته با کیتوزان، پلی‌اتیلن گلیکول و یا

بعضی از داروهای خاص را کاهش می‌دهند که به‌عنوان نمونه می‌توان به کاهش سمیت قلبی داروهای سیتوتوکسیک دوکسوروبیسین بعد از استفاده از فرم لیپوزومی اشاره کرد. این دارو با نام‌های تجاری مختلف (Caelyx®، Doxil® و Daunoxome®) در اروپا و آمریکا به فروش می‌رسد. همچنین نشان داده شده است که سمیت کلیوی آمفوتریسین B به دنبال استفاده از فرم لیپوزومی به مراتب کاهش می‌یابد. این دارو در فرم لیپوزومی با نام تجاری Ambiosome® موجود است. توانایی لیپوزوم‌ها در بارگیری داروهای محلول در چربی سبب می‌شود که امکان تزریق داخل وریدی آن‌ها در شکل لیپوزومی فراهم گردد.

همچنین می‌توان سایز و بار سطحی لیپوزوم‌ها را تغییر داده و یا لیگاندهای خاصی را جهت دارورسانی

مایوکسیدیل و بی‌حس‌کننده‌های موضعی در فرم لیپوزومی اشاره کرد.

#### □ لیپوزوم‌ها جهت تزریق زیرجلدی

تزریق زیرجلدی لیپوزوم‌ها سبب جذب آن‌ها به وسیله عروق لنفاوی در ناحیه تزریق می‌گردد که افزایش فاگوسیت شدن آن‌ها به وسیله ماکروفاژها در سیستم لنفاوی را به دنبال دارد. در واقع در این حالت استفاده زیرجلدی لیپوزوم‌ها می‌تواند جهت اهداف درمانی، تشخیصی در سیستم لنفاوی و واکسیناسیون کاربرد داشته باشد.

#### □ لیپوزوم‌ها جهت تزریق داخل وریدی

امکان حذف لیپوزوم به دنبال تزریق داخل وریدی به وسیله ماکروفاژهای سیستم رتیکوآندوتلیال در کبد و طحال از گردش خون وجود دارد. در این حالت سائز لیپوزوم، تعداد لایه‌های موجود در لایه‌های موجود در دو لایه فسفولیپیدی، استحکام لایه دوگانه، بار و ویژگی‌های سطحی آن‌ها پارامترهایی هستند که بر روی سرنوشت لیپوزوم‌ها موثر است. به‌عنوان مثال، کاهش سائز و افزایش استحکام لایه دوگانه سبب کاهش حذف لیپوزوم‌ها به وسیله ماکروفاژها می‌شود. توجه به این نکته ضروری است که لیپوزوم‌ها (به جز هنگامی که سائز آن‌ها از ۱۰۰ نانومتر کمتر باشد) بعد از تزریق داخل وریدی امکان خروج (عبور) از جدار عروق خونی سالم را ندارند و این امکان تنها در بافت‌های ملتهب و یا تومورها وجود دارد که اندوتلیوم عروق از نفوذپذیری بیشتری برخوردار می‌باشد (شکل ۳). این وضعیت سبب می‌شود که لیپوزوم‌ها در درمان سرطان‌ها از جایگاه ویژه‌ای برخوردار شوند

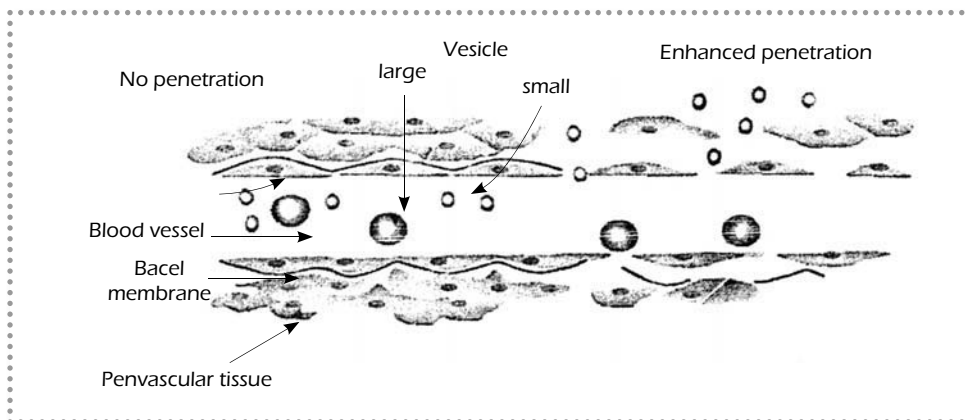
گانگلیوزیدها پیشنهاد شده است. تاکنون چندین مطالعه در این زمینه انجام شده است که می‌توان به کاهش قند خون به دنبال مصرف لیپوزوم‌های حاوی انسولین و یا اثرات هیپوکلسمیک لیپوزوم‌های حاوی کلسیتونین اشاره کرد. همچنین نشان داده شده است که لیپوزوم‌ها توانایی افزایش نفوذپذیری از اپیتلیوم دستگاه گوارش را دارند.

#### □ لیپوزوم‌ها جهت استفاده استنشاقی

به دنبال بهبود روش‌های خشک کردن لیپوزوم‌ها، امکان تهیه لیپوزوم‌های استنشاقی جهت دارورسانی به ریه نیز فراهم شده است که به‌عنوان مثال می‌توان به انجام مطالعاتی در جهت تهیه لیپوزوم‌های استنشاقی جهت ریفامپین در درمان سل و یا budesonide در درمان آسم اشاره کرد.

#### □ لیپوزوم‌ها جهت استعمال موضعی

در سال‌های اخیر، استفاده از لیپوزوم‌های موضعی با اهداف مختلف و جهت بیماری‌های گوناگون مورد توجه قرار گرفته است. به‌عنوان نمونه می‌توان به نوع خاصی از لیپوزوم‌ها تحت عنوان ترانسفرزوم (transfersome) اشاره کرد که سبب افزایش قابل توجه رطوبت در ناحیه ترانس اپی‌درم می‌گردد و با افزایش انعطاف‌پذیری پوست به دنبال استفاده از لیپوزوم‌های حاوی peroolide اشاره کرد. مطالعات نشان داده است که لیپوزوم‌ها به دنبال استعمال موضعی سبب افزایش اثر دارو و کاهش عوارض جانبی می‌گردد که می‌توان به بهبود تاثیر موضعی داروهای ضدالتهاب استروئیدی و غیراستروئیدی، پروژسترون، رتینوئیدها،



▲ شکل ۳ - تجمع لیپوزومها در بافت‌هایی نظیر تومورها که عروق آنها از نفوذپذیری بالاتری برخوردار است.

آن‌ها به عنوان مدل جهت مطالعات مولکولی نیز پیدا کرده‌اند.

با توجه به مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر، پیشرفت در روش‌های تهیه لیپوزومها و عرضه فسفولیپیدهای خاص در آینده نزدیک شاهد آرایه فرمولاسیون‌های مختلف لیپوزومی بیشتری در بازار دارویی خواهیم بود.

به طوری که با تجمع دارو در محل اثر عوارض داروهای مربوطه به حداقل می‌رسد.

البته این روزها کاربرد لیپوزومها از یک حامل جهت داروهای فراتر رفته و کاربردهای دیگری نظیر حامل مواد تشخیصی، به عنوان ایمن‌یار (adjuvant) در واکسیناسیون، افزایش دهنده جذب در فرآورده‌های آرایشی و بهداشتی و استفاده از

#### منابع

1. Trochilin V. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Rev.* 2005; 4: 145-160.
2. Crommelin DJA, Storm G. Liposomes from the bench to the bed. *J Liposome Res.* 2003; 13(1): 33-36.
3. Crommelin DJA. Liposomes - successful carrier systems for targeted delivery of drugs; *Business Briefing. Pharmatech.* 2003; 209-213.
4. Barenholz Y. Relevancy of drug loading to liposomal formulation therapeutic efficacy. *J Liposome Res.* 2003; 13(1): 1-8.

یادآوری: همکارانی که علاقه‌مند به استفاده از سایر منابع این مطلب هستند، می‌توانند به دفتر مجله رازی مراجعه فرمایند.