(مقالهٔ مروری)

نانولیپوزوم ها به عنوان حامل های دارورسان جدید

اسکندر مقیمی پور[1]، مریم کوچک[1]، رضا بهمندار[2*]

۱-دانشیار فارماسیوتیکس.
۲-دانشجوی دکتری عمومی داروسازی.

۱-دانشیار فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات فناوری نانو، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.
۲-دانشجوی دکتری عمومی داروسازی، مرکز تحقیقات فناوری نانو، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

* نویسنده‌ی مسؤول:
رضا بهمندار؛ دانشجوی دکتری عمومی داروسازی، مرکز تحقیقات فناوری نانو، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۹۳۶۱۴۳۹۴۱۶
Email: bahmandar@gmail.com

چکیده

نانولیپوزوم ها ساختارهای کلوئیدی متشکل از یک غشای دو لایه هستند. در محلول های آبی گروه های آبگریز فسفولیپید به سمت داخل کره و گروهای آب دوستشان به سمت خارج کره جهت گیری می کنند. در نتیجه یک غشاء کروی کاملا بسته تشکیل شده از دولایه مولکولهای چربی بوجود می آید. امروزه این نانوساختارها به عنوان حامل های رسانش دارو، ژن و همچنین مدلسازی غشاهای سلولی چه در حیوان و چه در انسان مورد استفاده قرار می گیرند. توانایی این نانوساختارها در کپسوله نمودن مقدار زیاد دارو، به حداقل رساندن عوارض جانبی ناخواسته، اثربخشی بالا و سمیت پایین توانسته علاقه محققین را به آن جلب کند. محققین حمل داروهای ضد سرطان توسط این نانوحامل‌ها را مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج این تحقیقات نشان داده است که با استفاده از نانولیپوزوم‌ها، دارورسانی به سلول‌های هدف بهبود یافته و اثربخشی داروها افزایش یافته است. در این مقاله مروری سعی شده علاوه بر معرفی اجمالی این نانوساختارها، به روش های متنوع ساخت آنها و همچنین کاربرد آنها به عنوان حامل های دارورسان پرداخته شود.

کلید واژگان: نانولیپوزوم، نانوحامل، نانوساختار، دارورسانی.

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۲/۱۲ دریافت مقاله‌ی اصلاح‌شده: ۱۳۹۲/۲/۲۱ اعلام قبولی: ۱۳۹۲/۴/۴

مقدمه

نانولیپوزوم ها، نانوساختارهای خود تشکیل شونده ای هستند که از کنار هم قرار گرفتن مولکول های لیپیدی، در محلول آبی حاصل می‌شوند. مولکلول‌های چربی دوست فسفولیپید، به گونه ای در کنار هم قرار می گیرند که، گروهای آب گریزشان به سمت داخل کره و گروه های آب دوستشان به سمت خارج کره جهت گیری کرده باشد. به این ترتیب یک غشای کروی دولایه تشکیل می شود. این نحوه جهت گیری، امکان بارگیری داروهای آب دوست در هسته، و داروهای آب گریز در پوسته لیپوزوم ها را امکان پذیر می سازد (شکل ۱).

اولین بار لیپوزوم توسط آلک بنگهام(Alec Bangham) در سال ۱۹۶۰ کشف و معرفی شد.او لیپوزوم ها را وزیکولهای چند جداره متشکل از ترکیبات لیپیدی می-دانست که در یک محیط آبی پراکنده هستند. بعدها این ساختمان، لیپوزوم نامگذاری شد (۱).

امروزه این نانوساختارها به عنوان حامل های دارو، ژن و همچنین مدلسازی غشاهای سلولی چه در حیوان و چه در انسان مورد استفاده قرار می گیرد. توانایی این نانوساختارها در کپسوله نمودن مقدار زیاد دارو، به حداقل رساندن عوارض جانبی ناخواسته، اثربخشی بالا و سمیت پایین توانسته علاقه محققین را به این نانوساختار جلب کند. علاوه بر این از دیگر مزایای نانولیپوزوم ها می توان به سهولت تولید در حجم های صنعتی، کیفیت عالی ساخت، تنوع در اندازه ی ذره ای، ترکیب شیمیایی و بار الکتریکی اشاره کرد (۲).

لیپوزوم ها دارای دامنه اندازه ذره ای گسترده ای هستند که شامل ماکرولیپوزوم های با اندازه میکرونی تا لیپوزوم های با اندازه نانو می شود. در صنعت داروسازی عمدتا از نانولیپوزوم (لیپوزوم های با اندازه کمتر از ۲۰۰ نانومتر) استفاده می شود. این لیپوزوم ها قادر خواهند بود براحتی از انواع سدها و موانع پیش رویشان از جمله سدهای خونی عبور کنند.علاوه بر آن، این لیپوزوم ها قادر خواهند بود تا از فیلترهایی که مخصوص جدا نمودن باکتری ها و اسپورهای کپکی هستند براحتی عبور کرده، در نتیجه قابلیت جداسازی از این میکروارگانیسم ها را خواهند داشت (۳).

براساس اندازه ی ذره ای، لیپوزوم‌ها به گروه های مختلف تقسیم می شوند که عبارتند از : لیپوزومهای تک جداره کوچک(SUV)(Small unilamellar vesicles)، لیپوزوم‌های تک لایه بزرگ(LUV)(Large unilamellar vesicles)، لیپوزوم‌های چند لایه بزرگ(MLV)(Multilamellar large vesicles)، لیپوزوم های تک لایه ای متوسط(MUV)(Medium unilamellar vesicles)، لیپوزوم تبخیر فاز معکوس(REV)(Reverse-phase evaporation vesicles) و لیپوزوم چند لایه پایدار(SPLV)(Stable plurilamellar vesicles) (۴).

در این مقاله مروری سعی شده علاوه بر معرفی ویژگی های این نانوساختارها، به روش های متنوع ساخت آنها و همچنین کاربرد آنها به عنوان حامل های داورسان پرداخته شود.

ویژگی های نانولیپوزوم ها

از مهمترین ویژگیهای نانولیپوزومها می توان به اندازه ذره ای و توزیع اندازه ذره ای، پایداری و توانایی محصور سازی آنها اشاره کرد. روش های مختلفی برای بررسی و اندازه گیری این ویژگی ها وجود دارد. از مرسوم ترین این روش ها، استفاده از روش های میکروسکوپ الکترونی، اسپکتروسکوپی و ترمودینامیکی است (۵).

از مهمترین فرایندها و تغییرات مورد توجه در بحث پایداری نانولیپوزوم ها میتوان تغییر در ساختار لیپیدی لیپوزوم، توانایی و میل به همجوشی و چسبیدن لیپوزوم‌ها به یکدیگر و همچنین توانایی در محصورسازی لیپوزوم‌ها را نام برد (۶).

امروزه تاثیر استفاده از پوشش بر روی لیپوزوم ها و نانولیپوزوم‌ها بر پایداری فیزیکی آنها مورد تحقیق محققان

قرار دارد. از جمله این پوشش ها میتوان به پوشش های کیتوزانی و همچنین پلی اتیلن گلیکولی اشاره داشت (۷).
دریک تحقیق، لیپوزوم های حاوی میتوکسانترون با کیتوزان پوشش داده شد و خواص فیزیکی و رفتارهای فارماکوکینتیکی آن، مورد بررسی قرار گرفت. بررسی های درون تن حاکی از پایداری بیشتر ساختار های لیپوزوم های پوشش داده شده با کیتوزان و همچنین طولانی شدن رهاسازی دارو در مقایسه با لیپوزوم های فاقد پوشش داشت (۸).
همچنین در تولید نانولیپوزومهای با زمان ماندگاری طولانی در دستگاه گردش خون، معمولا از لیپوزوم های پگیله شده(Pegylated liposomes)(پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول) استفاده می شود(۹) (شکل ۲).
در مورد پایداری شیمیایی نانولیپوزومها، پایداری ترکیبات فسفولیپیدی به کار رفته در ساختمان نانولیپوزوم نقش مهمی ایفا می کند.پرکاربرد ترین فسفولیپید در ساختار لیپوزوم ها و نانولیپوزوم ها، فسفاتیدیل کولین است که دارای یک سر قطبی آبدوست به نام فسفوکولین، یک پل گلیسرولی و یک زنجیره آسیل هیدروکربنی آب گریز است. در صورت قرار گرفتن این فسفولیپیدها در غشای لیپوزوم به تنهایی، غشا حالت سفت و محکم به خود می گیرد. بهمین خاطر از جزء دیگری به نام کلسترول به منظور افزایش انعطاف غشا بهره می گیرند (۶).

روش های تهیه نانولیپوزوم ها

جهت ساخت لیپوزوم ها و نانولیپوزوم ها از دو روش مکانیکی و غیر مکانیکی استفاده می شود. روش های مکانیکی شامل: سونیکاسیون، هموژنیزاسیون، اکستروژن و ریز سیال سازی است. همچنین روش های غیر مکانیکی به انواع تبخیر فاز معکوس، تخلیه ترکیب میسلی لیپید-دترجنت، خشک کردن با انجماد، تزریق حلال، آبگیری لایه نازک و روش حرارتی(روش مظفری) تقسیم می شود (۱۰).
در جدول ۱ به طور خلاصه اساس روش های مذکور و همچنین مزایا و معایب آنها آورده شده است:

سونیکاسیون: اساس این روش استفاده از انرژی صوتی برای ایجاد حفره و بر هم زدن ذرات می باشد. حفره های ایجاد شده ناشی از اثر صوت باعث انبساط و انقباض حباب های گاز موجود در مایع می شود. با افزایش شدت امواج تولید شده حباب ها شروع به نوسان نموده و در نهایت می ترکند. در نتیجه وزیکول های کوچک تشکیل می شوند. از این روش در تهیه نانولیپوزوم های تک لایه استفاده می شود. این روش خود به سه نوع سونیکاسیون با پروب، سونیکاسیون در حمام آب و اولتراسونیکاسیون تقسیم می شود (۱۱).
در سونیکاسیون با پروب، میله درون محلولی که باید سونیکیت شود قرار می گیرد، و این میله موجب پخش انرژی صوتی در محلول می گردد. از مهمترین مشکلات این روش گرم شدن محلول در اثر تماس مستقیم با پروب و همچنین احتمال آلوده شدن نمونه توسط ذرات جدا شده از سطح پروب می باشد. به منظور جلوگیری از گرم شدن محلول می توان ظرف نمونه را درون یخ قرار داد (۱۰).
در روش سونیکاسیون حمام آب، ظرف حاوی نمونه درون حمام آب قرار می گیرد. در نتیجه نمونه بطور مستقیم با منبع تولید کننده امواج صوتی در تماس نخواهد بود. از طرف دیگر، حمام آب مانع از بالا رفتن دمای نمونه خواهد شد. بهمین خاطر امروزه این روش بر سونیکاسیون با پروب ارجحیت دارد. با استفاده از این روش می توان نانولیپوزوم های کوچک تک لایه بین ۱۵ تا ۱۵۰ نانومتر تولید کرد (۱۰).
روش اولتراسونیکاسیون موجب تشکیل وزیکولهای لیپیدی با اندازه کوچک می شود. امواج صوتی تشکیل شده در این روش موجب تولید خودبخود و تشکیل گردابهای کوچک در محلول لیپیدی می شود، پدیده ای که تحت عنوان کاویتاسون شناخته می شود. جریان های متلاطم تشکیل شده در این روش پرولیپوزوم های بزرگ را شکسته و لیپوزومهای کوچکتر و یکنواخت تری،تولید می کند (۱۰).

هموژنیزاسیون: امروزه از این روش در تهیه لیپوزوم های چند لایه استفاده می شود. از مهمترین روش‌های هموژنیزه کردن می توان به افشره فرانسوی و هموژنیزاسیون با فشار بالا اشاره کرد. در روش افشره فرانسوی، برخلاف روش سونیکاسیون، لیپوزوم های اولیه تخریب نمی شوند، بلکه سوسپانسیون لیپوزوم هزاران بار از منافذ بسیار ریزی تحت فشار عبور داده می شود و نانولیپوزوم‌های با اندازه ۵۰ تا ۱۰۰ نانومتر تولید می‌گردد. امروزه این روش در تهیه محصولات استریل مورد استفاده قرار می‌گیرد. از مزیتهای آن در مقابل روش سونیکاسیون می‌توان به سرعت و آسانی عمل، تکرار پذیری و یکنواختی بیشتر محصول نهایی اشاره کرد (۱۰و۱۲).

در هموژنیزاسیون با فشار بالا، محلول پرولیپوزومی از دریچه ای به داخل، با فشار ۱۰ تا ۱۰۰ مگاپاسکال، پمپ می شود. سرعت عبور نمونه در دستگاه تا ۲۰۰ متر بر ثانیه نیز می‌رسد. در نتیجه این سرعت و پایین آمدن فشار هیدروستاتیک به زیر فشار بخار مایع، حباب‌های هوا تشکیل می شوند که موجب تخریب پرولیپوزوم ها می-شوند. سپس لیپوزوم ها و نانولیپوزوم های تشکیل شده از دستگاه خارج می گردند. از مهمترین مزایای این روش صنعتی بودن نسبت به روشهای مذکور است (۱۲).

اکستروژن: در این روش مخلوط پرولیپوزومی از میان یک غشا یا فیلتر با اندازه سوراخ های یکنواخت عبور داده می شود و نانولیپوزوم تولید می کند. این فرایند چندین مرتبه تکرار می شود تا تمام لیپوزوم های تهیه شده از اندازه تقریبا یکسانی برخوردار شوند. رقیق سازی نمونه اولیه، انتخاب غشای با قطر منافذ مناسب، دمای کار مناسب و مدت زمان اکسترود کردن درنتیجه نهایی تاثیر گذار خواهد بود. عمده ترین عیب این روش مراحل آماده سازی طولانی و بالا بودن قیمت مواد بکار رفته در آن می باشد (۱۳).

ریزسیال سازی (Tiny fluidization) : در این روش دو جریان مایع(محلول آبی و لیپیدی) به صورت جداگانه، از مجاری بسیار باریکی عبور کرده و با فشار بسیار زیاد به یکدیگر برخورد می کنند. نیروی ناشی از برخورد این دو جریان موجب ریز شدن لیپوزوم های اولیه می شود. با اینکه این روش امکان صنعتی شدن را دارد اما به علت از دست رفتن مواد کپسوله شده، آلودگی مواد، صدمه به ساختار مواد حساس که همگی ناشی از بکارگیری فشارهای بالا هستند تاکنون به صورت گسترده مورد استفاده قرار نگرفته است (۱۴).

تبخیر فاز معکوس: در این روش مواد لیپیدی تشکیل دهنده ساختار نانولیپوزوم درون مخلوطی از حلال های آلی(کلروفرم و متانول) حل شده و تحت فشار پایین موجود در دستگاه روتاری تولید فیلم نازک لیپیدی می کنند. سپس محلول آبی به آن اضافه و توسط ورتکس و هم زدن شدید، مخلوط امولسیون مانند تشکیل می شود. این امولسیون مجددا تحت فشار پایین حلال های آلی خود را از دست می دهد و وزیکول هایی برجای می مانند که نقش پرولیپوزوم را ایفا می‌کنند. این پرولیپوزوم-ها توسط روشهایی چون اکستروژن، سونیکاسیون و هموژنیزاسیون به نانولیپوزوم تبدیل می شوند. با اینکه درصد انکپسوله شدن مواد در این روش بالاست و جزو روشهای مرسوم تهیه لیپوزوم می باشد، ولی دارای معایبی چون امکان باقی ماندن حلال آلی در محصول نهایی خواهد بود. این نکته از این جهت اهمیت دارد، که برخی از حلال های بکار رفته در این روش به شدت برای موجودات زنده و انسان، سمی و خطرناک است(۱۰و ۱۵).

تخلیه ترکیب میسلی لیپید-دترجنت: این روش بر مبنای تولید میسل های قطبی به بهره‌گیری از مقادیر اندک سورفکتانت می باشد. میسل های تولید شده در این روش بسیار هموژن بوده و برای تولید نانولیپوزوم های قطبی مناسب است. از معایب این روش می توان به وقت گیر بودن و باقی ماندن مقادیری از سورفکتانت در محصول نهایی اشاره داشت (۱۰).

خشک کردن با انجماد: در این روش از یک ماده محافظ در مقابل انجماد استفاده می شود.این ماده محافظ به نمونه اضافه شده و به خوبی با هم مخلوط می شوند. سپس محلول از منافذ ریزی گذشته و تحت شرایط مناسبی به صورت انجمادی خشک می شوند. از این روش میتوان برای نگهداری طولانی مدت لیپوزوم ها استفاده کرد. پس از انجماد در مرحله آب گیری مجدد، مقدار بسیار کمی آب افزوده و مخلوط به خوبی با ورتکس هم زده می شود تا محصولی کاملا یکنواخت تولید شود. بهره گیری از دستگاه های منجمد کننده و گران بودن هزینه های این روش از مهمترین معایب آن می باشد (۱۰و ۱۶).

روش تزریق حلال: اساس این روش بر پایه جایگزینی حلال های آلی با محیط آبی است. این جایگزینی به روش تزریق حلال حاوی ترکیبات لیپیدی به داخل فاز آبی است. از مهمترین متدهای این کار، روش تزریق اتانول و تزریق اتر است. روش تزریق اتانول اولین بار در سال ۱۹۷۰ توسط توسط کورن(Korn)و باتزری (Batzri) مورد استفاده قرار گرفت. با ورود سریع اتانول در محیط آبی و رقیق شدن آن مولکول های لیپید رسوب کرده و ساختارهای کوچک و تک لایه ای غشا مانندی تشکیل می دهند که بخشی از فاز آبی را در خود کپسوله می کنند. در این روش تنها نکته تاثیر گذار غلظت لیپید در اتانول است. در روش تزریق اتر نیز تمامی مراحل شبیه به روش تزریق اتانول است، با این تفاوت که تزریق آهسته تر صورت می گیرد. البته لیپوزوم های تهیه شده توسط این روش نسبت به روش تزریق اتانول از همگونی کمتری برخوردار است (۱۰و ۱۶).

آبگیری لایه نازک: این روش تا حدودی شبیه به روش تبخیر فاز معکوس است. با این تفاوت که لایه نازک لیپیدی تشکیل شده در ته فلاسک در دمایی بالاتر از نقطه ذوب اجزای لیپیدی، ورتکس شده و آبگیری می شود. با این حال کپسوله شدن ناقص، ناهمگونی توزیع اندازه ذره ای و حجم کم لیپوزوم ها از معایب این روش محسوب می شود (۱۰).

روش حرارتی: در این روش که به روش مظفری نیز معروف است، برای تولید لیپوزوم ها از حرارت ضمن مخلوط نمودن اجزاء استفاده می‌شود. حرارت موجب نظم آرایش در مولکول‌های لیپیدی و درنتیجه ایجاد غشای تک لایه و چند لایه می شود. نتایج بررسی ساختارهای تشکیل شده توسط میکروسکوپ های الکترونی حاکی از توزیع اندازه ذره ای همگون این ساختارها است. در این روش بر خلاف روشهای مرسوم که از حلال های آلی استفاده می شود، خطر باقی ماندن این حلال ها در محصول نهایی وجود نخواهد داشت. این مسئله در مورد محصولات بالینی حائز اهمیت است. از دیگر مزایای این روش استریل شدن محصول در دمای بالای ۱۰۰ درجه سانتیگراد است (۱۷و ۱۸).

نانولیپوزوم ها به عنوان حامل های دارورسان

در سیستم های کلاسیک دارورسانی، دارو بی هدف و به طور عمومی در بدن توزیع می شود و سلول ها بر اساس موقعیتی که نسبت به دارو دارند، بخشی از دارو را از خون می گیرند. در نتیجه بخشی از دارو بدون استفاده از بدن حذف می شود. از مهمترین معایب روشهای قدیم، به هدر رفتن دارو، بروز عوارض ناخواسته مرتبط با دوز، هزینه‌های بالای مواد اولیه، ناسازگاری‌های فیزیکوشیمیایی و همچنین تداخلات بالینی داروها هستند. به منظور جلوگیری و کاهش این معایب، صنعت داروسازی نوین قدم در تولید و استفاده از سیستمهای نوین دارورسانی نمود. از مهمترین این سیستم‌ها که امروزه تحقیقات گسترده‌ای روی آنها انجام می‌شود، میتوان به هیدروژل ها، نانوفیبرها، نانولیپوزوم ها، نیوزوم ها، نانودرخت سان (Nano-dendrimer) و غیره اشاره کرد (۴ و ۱۹).

در روشهای نوین دارورسانی، می توان مقادیر کمی از ماده موثره را توسط حامل‌های مناسب که به منظور رسیدن به سلول‌های هدف تولید شده‌اند، با حداقل عوارض و حداکثر کارایی به نقطه هدف رساند.

استفاده از سامانه های لیپوزومی نیز به عنوان یکی از بهترین حامل های داروسان مورد توجه محققان قرار گرفته است. استفاده از لیپوزوم ها و نانولیپوزوم ها برای تجویز دارو از طریق خوراکی، پوست، چشم و عروق خونی بررسی شده است. نانولیپوزوم هایی که به این منظور تولید شده اند یا بطور اختصاصی دارو را به بافت هدف می رسانند که به آنها نانولیپوزومهای هدف گذاری شده می گویند یا اینکه نانولیپوزوم صرفا به عنوان فقط یک حامل و مخزن عمل می‌کند (۲۰).

لیپوزوم‌ها و نانولیپوزوم های پوشش داده شده با پلیمرهای فعال، موجب خواص مناسبی از جمله مخاط چسبی بهتر و نفوذپذیری بهتر از دیواره دستگاه گوارش می‌شود. تحقیقات صورت گرفته روی داروی کلسی تونین گواه بر این ادعا بوده است (۲۱).

دارورسانی چشمی: دارورسانی چشمی یکی از انواع سیستم های داروسان که از جایگاه مهمی برخوردار است. این جایگاه ویژه ناشی از مهم بودن این عضو از بدن و حساسیت بالای آن در تماس با مواد مختلف است. فرمولاسیون های چشمی علاوه بر اینکه باید بتوانند مدت زمان معینی را در چشم بمانند، باید با محیط چشم و ترشحات چشمی نیز سازگاری داشته و خود ایجاد حساسیت نکنند. سامانه های نوین دارورسانی نیز به این نکته توجه فراوانی داشته و در تحقق این هدف گام بر می دارد. از نمونه سیستمهای نوین دارورسانی چشمی میتوان ژلهای پلیمری، هیدروژلهای مخاط چسب، سیستمهای کلوئیدی همانند لیپوزوم ها، نیوزوم ها، میکروامولسیون ها و نانوامولسیون ها اشاره کرد (۲۲ و ۲۳).

امروزه عفونت های چشمی ناشی از باکتریها، ویروس ها و قارچ ها جمعیت بزرگی از مردم در سراسر جهان را درگیر میکند، و به منظور درمان آن ترکیبات متنوعی به کار گرفته می شوند. از جمله آنتی بیوتیک های موثر در عفونت های چشمی فلوروکینولون ها، ونکومایسین، ترکیبات ضد ویروسی مانند گانسیکلوویر و اسیکلوویر و ترکیبات ضد قارچ چون فلوکونازول است. امروزه به مدد نانوحامل های داروسان همچون نانولیپوزوم ها امکان فرستادن این دارو ها به درون چشم با مزایایی چون استفاده از دوز کم این داروها، تعداد دفعات مصرف کمتر در طول روز و اثربخشی بالاتر فراهم شده است (۲۴ و ۲۵).

در یک کار تحقیقی، هیدروژل حاوی نانولیپوزوم های سیپروفلوکساسین تولید شد. مطالعات درون تنی نشان از رهاسازی طولانی مدت دارو و بالا رفتن فراهمی زیستی دارو داشت (۲۵).

در تحقیق دیگری نانولیپوزوم ها، به عنوان سیستم دارورسانی چشمی برای فلوکونازول در برون تن مورد بررسی قرار گرفت. یافته ها نشان می داد، درمان با فلوکونازول لیپوزومی می تواند در حذف عفونت های قرنیه چشم خرگوش نسبت به محلول فلوکونازول موثرتر باشد (۲۶).

در مطالعه ای دیگر خصوصیات و جذب چشمی لیپوزومهای اسیکلوویر بصورت درون تن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از توانایی بالای این سامانه در محصورسازی نمودن دارو داشت. بطوریکه این فرمولاسیون لیپوزومی توانست مقدار بیشتر از دارو را در مقایسه با محلول نمکی اسیکلوویر و یا مخلوط فیزیکی دارو/لیپوزوم حمل کند (۲۷).

همچنین در مطالعه ای دیگر، نانولیپوزومهای حاوی مولکولهای درمانی از جمله پپتیدهای وازواکتیو روده‌ای (Vasoactive intestinal peptide)(VIP)، به عنوان روشی برای درمان التهابات چشمی، طراحی و تولید شد. VIP یک نوروپپتید مهار کننده سیستم ایمنی است. نانولیپوزومهای حاوی VIP به فضای داخلی چشم موش صحرایی تزریق شد. مشاهدات حاکی از تاثیر نانولیپوزومهای مذکور بر التهاب چشمی از طریق کنترل عملکرد ماکروفاژها و سلول های T ناحیه درگیر داشت (۲۸).

گلوکوم بیماری چشمی است که در آن فشار مایع داخلی چشم زیادتر از حد معمول شده و در صورت عدم کنترل

آن، منجر به تحلیل عصب بینایی و کاهش بینایی و در مواردی کوری فرد می گردد. از مهمترین داروهایی که امروزه در درمان و کنترل این بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توان مهار کننده‌های کربنیک انهیدراز همانند استازولامید (Acetazolamide) و دورزولامید (Dorzolamide)، بتا بلاکرهایی همانند تیمولول (Timolol) و همچنین لاتانوپروست (Latanoprost) را نام برد. نانوتکنولوژی و استفاده از نانوحاملهایی همانند لیپوزوم‌ها و نانولیپوزوم‌ها توانسته است در حمل هرچه بهتر این داروها به فضاهای چشمی کمک کند (۲۹، ۳۰ و ۳۱).

در یک مطالعه، سیستم لیپوزومی برای دارورسانی چشمی استازولامید در بیماران مبتلا به گلوکوم و فشار بالای داخل چشمی طراحی شد. لیپوزوم های چند لایه با بار مثبت تولید شده توانستند فشار داخل چشمی خرگوش های مورد آزمایش را در حدود ۷/۸ میلی متر جیوه بعد از گذشت ۳ ساعت از استفاده از فرمولاسیون کاهش دهند (۳۲).

در بررسی صورت گرفته در اثبات اثربخشی فرمولاسیون لیپوزومی برای آزادسازی پیوسته داروی ضد گلوکومی لاتانوپروست، معلوم شد اثر کاهش فشار داخل چشمی توسط فرمولاسیون لیپوزوم ها بیش از ۵۰ روز نیز مشاهده می شود. در حالی که قطره های موجود در بازار باید بطور روزانه مورد مصرف قرار گیرند. تزریق لیپوزوم ها به فضای زیر ملتحمه می تواند سیستم رهایش کنترل شده برای داروهای چشمی، نسبت به قطره های چشمی کنونی فراهم کند (۳۳).

دارورسانی خونی: هموفیلی نوع A بیماری خونریزی دهنده‌ای است که به علت نقص در ساخت فاکتور انعقادی ۸ بوجود می آید. بیماران مبتلا به این بیماری مجبورند این فاکتور را به صورت فعال دریافت کنند. اما عمر بسیار پایین این فاکتورها، به دلیل ماهیت پروتئینی و تخریب توسط سیستم ایمنی، موجب می‌شود که دفعات تزریق زیاد شده که این عذاب آور می باشد. استفاده از اشکال طولانی اثر این فاکتورهای پروتئینی می تواند در کاهش دفعات تجویز، بهبود پذیرش بیمار و کاهش عوارض موثر باشد. در این مورد تحقیقات روی استفاده حامل های لیپوزومی پگیله شده که فاکتورهای پروتئینی و پپتیدی روی سطح خارجی آنها نصب شده است، صورت گرفته است. پگیله کردن این لیپوزوم ها موجب در امان ماندن آنها از سیستم ایمنی بدن می‌شود (۳۴).

آمفوتریسین B(Amphotericin B)از جمله داروهای ضد قارچی است که در بیماریهای قارچی گسترده و سیستمیک مورد استفاده قرار میگیرد. مصرف این دارو بصورت تزریقی است و از مهمترین عوارض آن تب و لرز و سمیت کلیوی میباشد. استفاده از لیپوزوم های حاوی آمفوتریسین علاوه بر کاهش سمیت کلیوی، بواسطه تشکیل کمپلکس آمفوتریسین-لیپید، غلظت پلاسمایی دارو را افزایش، حجم توزیع و کلیرانس را کاهش و درنتیجه نیمه عمر حذف دارو را طولانی تر نموده است. لیپوزوم حاوی آمفوتریسین B بواسطه ماهیت لیپیدی دیواره خویش با غشای لیپیدی قارچ ادغام شده و دارو را آزاد می کند (۳۵).

هدفمندسازی با نانولیپوزوم ها: منظور از هدفمندسازی رساندن لیپوزوم حاوی دارو به سلولهای خاص است، بطوریکه دارو به دیگر نقاط بدن نرسیده و آسیبی متوجه دیگر قسمتهای بدن نشود. یکی از انواع هدفمندسازی، هدفمندسازی طبیعی یا غیر فعال است. مبنای این روش محدوده اندازه ذره ای خاص مولکولهای دارویی است. رگهای خونی دارای منافذی با قطر خاص در بدنه خود می باشند. درصورت استفاده از نانولیپوزوم های حاوی دارو که بتواند از این منافذ رد شود، می توان از رسیدن دارو به نقاط مورد نظر مطمئن شد. البته باید از قبل نانولیپوزومهای مورد نظر را از بقیه لیپوزومهای با اندازه ذره ای متفاوت جدا نمود. چون لیپوزومهای بسیار بزرگ و بسیار کوچک به ترتیب در رگهای کوچک ناحیه ریه و هپاتوسیت‌ها به دام می‌افتند که خود می‌توانند ایجاد مشکل کنند (۳۶ و۳۷).

در هدفمندسازی فعال برخلاف روش قبل، حرکت مستقیم نانولیپوزوم به اندام، بافت و یا سلول هدف قبل از رهایش دارو صورت می‌گیرد. در این روش‌ها از نانولیپوزومهای حساس به حرارت، نور و pH استفاده می‌شود. هدفمندسازی فعال توسط لیگاندهایی که به سطح آنها می‌چسبد صورت می گیرد. یعنی لیپوزوم حامل مولکولهایی بر سطح خود است که قادر به واکنش با گیرنده های خاصی هستند. از لیگاندهایی که به این منظور استفاده می‌شوند می‌توان به پادتن ها، کربوهیدرات ها، هورمون ها، فاکتورهای رشد، پلی پپتیدها، داروها، گلیکوپروتئین ها و لکتین ها اشاره کرد (۳۸).

به علت اینکه داروهای ضد سرطان دارای سمیت سلولی می باشند، امروزه تحقیقات وسیعی در مورد استفاده از این حامل های برای حمل داروهای مذکور به بافتهای سرطانی صورت گرفته است. از جمله این تحقیقات هدفمندسازی نانولیپوزوم ها با فولات است. فولیک اسید از ویتامین های مهم در رشد و نمو سلول ها به شمار می آید. از آنجا که سلول های سرطانی نیز به دلیل رشد و نمو بالایی که دارند گیرنده های حساس به فولات در آنها افزایش پیدا می کند، بهمین خاطر میتوان داروها را توسط نانولیپوزومهایی که به سطح آنها فولات متصل است به سلول ها و توده های سرطانی رساند. تحقیقات حاکی از تاثیر ۴۵ برابری استفاده از این حامل ها در رسانش دارو به سلول های سرطانی نسبت به روشهای رایج است (۳۹، ۴۰ و ۴۱).

توده های سرطانی به منظور رشد و نمو نیازمند مواد خاصی می باشند که در خون موجود می باشند. در نتیجه حضور این مواد، سلولهای سرطانی شروع به رگ سازی می کنند. از جمله موادی که در شرایط رگ سازی ظاهر می شود، اینتگرین ها هستند. اینتگرین $\alpha_V\beta_3$(integrin $\alpha_V\beta_3$)در این مورد به طور اختصاصی فعالیت می کند. این اینتگرین به ساختارهای تری پپتید و پنتاپپتید در بدن متصل و روند رگ‌سازی را به جلو می‌برد. با تهیه نانولیپوزومهای نشان دار شده با این پپتیدها، اتصال به بافت سرطانی برقرار و دارو آزاد می گردد (۴۲ و۴۳) (شکل ۳).

از داروهای جدید ضد سرطان که امروزه مورد بررسی-های متعدد قرار گرفته است، دوکسوروبیسین (Doxorubicin) است. این دارو در درمان سرطان ریه مورد استفاده قرار می گیرد، اما به علت اثرات جانبی متعددی که بر استخوان و قلب می گذارد، نگرانی هایی در مورد آن وجود دارد. امروزه به منظور کاهش این عوارض، تحقیقاتی در زمینه استفاده از نانوحاملهای لیپوزومی برای رسانش هدف دار آنها صورت گرفته است.استفاده از پادتن KLN-205 در سطح این لیپوزوم ها، پگیله کردن نانولیپوزوم ها، استفاده از نانولیپوزوم های مخفی ترکیب با والسپودار(Valspodar)و همچنین باردار نمودن این نانولیپوزوم ها از جمله تمهیدات صورت گرفته برای هر چه بهتر شدن کارایی و اثربخشی دوکسوروبیسین بوده است (۴۴، ۴۵ و ۴۶).

استفاده از نانولیپوزوم ها در درمان تومور روز به روز در حال افزایش است. تولید واکسنهای حاوی نسلهای لنفوسیت T سیتوتوکسیک و انتقال آن از طریق لیپوزومهای پوشش داده شده با کربوهیدرات، امید تازه ای در پیشگیری از بروز سرطان بوجود آورده است. فعالیت سلول کشی عامل نکروز تومور محصور شده در این نانولیپوزوم های حاوی پادتن با هدف گیری اختصاصی در تحقیقات مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج نشان دهنده ی حساسیت سلول ها به عوامل نکروز تومور همانند MT-2 و MT-24 است (۴۷).

دارورسانی فعال کننده آپوپتوز ۲ (Apoptosis activator 2) به سلول های AGS(Gastric adenocarcinoma cell line) توسط نانولیپوزوم های کنژوگه شده با آنتی بادی Anti-TROP2، از جدیدترین تحقیقات صورت گرفته روی هدف گذاری نانولیپوزوم ها در بحث درمان تومور است. آنتی ژن TROP2(Tumor-associated calcium signal transducer 2) روی سطح سلول‌های سرطانی

آدنوکارسینومای روده ی انسان وجود دارد. با اتصال آنتی بادی مخصوص آن روی لیپوزوم هایی که حاوی داروی مورد نظر برای نابودی این سلول ها است، میتوان بطور هوشمندانه سلول‌های مورد نظر را از بین برد. نتایج بررسی های این تحقیق، این نظریه را تایید می کند (۴۸).

در چند سال اخیر، بحث کاربرد لیپوزوم ها و نانولیپوزوم ها در درمان سرطان ریه نیز مورد توجه محققین قرار گرفته است. در تازه ترین تحقیقات صورت گرفته، داروی اتوپوساید(Etoposide) که یک ترکیب نیمه سنتتیک ضد سرطان است، درون سیستم لیپوزومی وارد شده و از طریق استنشاق به سلولهای سرطانی ریه فرستاده شده است (۴۹).

ملانوما یک بیماری پیشرونده پوستی است. در این بیماری سلولهای موجود در خال تغییر یافته و به صورت نامیرا در آمده و توده ای سرطانی ایجاد میکند. امروزه موثرترین درمان برای آن برداشتن توده توسط جراحی است. درمان دارویی نیز باید به گونه ای باشد که حداقل سمیت را برای دیگر سلول ها داشته باشد.تکنولوژی نانو توانسته با محصور نمودن این داروها در حامل های گوناگون به بهبود زمان گردش دارو در خون، افزایش نفوذ به سلولهای سرطانی، گذر از سیستم رتیکولو اندوتلیال(Reticuloendothelial system) و کاهش سمیت کمک کند. در این بین، لیپوزوم ها و نانولیپوزوم ها نسبت به سایر حامل ها اثربخشی بالاتری از خود نشان داده اند (۵۰).

استفاده از لیپوزوم ها و نانولیپوزوم های پارامغناطیسی و فلوئورسنتی این امکان را بوجود آورده است که براحتی بتوان از توده های سرطانی عکس برداری به عمل آورد. این لیپوزوم ها با توجه به اینکه سلولهای توموری برای بقا و رشد خود نیازمند رگ سازی هستند، هدف گذاری شده و پس از اینکه به موضع هدف رسیدند توسط روشهای عکس برداری از جمله MRI(Magnetic resonance imaging) شناسایی می شوند (۵۱).

از دیگر نانولیپوزوم های نشانه گذاری شده ایمونولیپوزوم ها (Imuno-liposomes) هستند. این نانولیپوزوم ها حاوی لیگاندهایی مانند پادتن، کربوهیدرات و یا هورمون هایی در سطح خارجی خود هستند. این نوع از نانولیپوزوم ها از اتصال یک مولکول ایمنی به کمک یک مولکول رابط به سطح لیپوزوم ها تهیه می شوند. ایمونولیپوزوم ها می توانند سطوح رگی و یا سلول های خارج سامانه های رگی و روی غشای توده های سرطانی را نشانه گیری کرده و به آنها متصل شوند. از جمله مطالعات صورت گرفته در این مورد، بررسی انجام شده در مورد فرمولاسیون ژل لیپوزومی تریامسینولون استونايد و بررسی عبور پذیری آن در محیط برون تن است. نتایج این تحقیق حاکی از محصورسازی بالای نانولیپوزوم ها و همچنین عبور پذیری مناسب و قابل قبول از غشاء و در نتیجه پوست داشت (۵۲).

دسته دیگری از نانولیپوزومهای هدف گذاری شده، ویروزوم ها(Virosomes) هستند. این ساختارها دارای پروتئین ویروسی هستند و چون این پروتئین ها توانایی ادغام با سلول و رهایش اسیدهای نوکلئیک به درون سلول را دارند، می توان با چسباندن این پروتئین ها به سطح لیپوزوم ها امکان آزادسازی مستقیم محتویات لیپوزوم به داخل سلول را فراهم آورد. از ویروسهایی که در ساخت ویروزوم ها مورد استفاده قرار می گیرد میتوان سندای(Sendai)، آنفولانزا و هرپس سیمپلکس را نام برد (۵۳) (شکل ۴).

در یک مطالعه دیگر لیپوزوم های حاوی آدرامایسین نشانه گذاری شده با پادتن ضد گلیکوپروتئین gP80 ویروس ، در مقایسه با داروی آزاد و محصور شده در لیپوزوم بدون لیگاند، هدف یابی بهتر و عوارض جانبی کمتری از خود نشان داد (۵۴).

در برخی از بیماریها که ناشی از تخریب یا عدم کارایی ژن های تشکیل دهنده پروتئین های حیاتی است، می توان با جایگزین نمودن ژن های سالم، بیماری را درمان نمود. در ضایعات ماهیچه ها نیز میتوان با انتقال ژن های

سالم به استفاده از وکتورهای ویروسی و غیر ویروسی با ماهیچه ها زمینه را برای تولید پروتئینهای مورد نیاز فراهم کرد. اما استفاده از وکتورهای ویروسی علاوه بر ایجاد آلودگی، هزینه بر نیز می باشد.

در تحقیقات صورت گرفته، لیپوزوم های پگیله شده در انتقال ژن به ماهیچه های اسکلتی مورد بررسی قرار گرفته اند. این لیپوزوم ها که به روش اولتراسوند تشکیل شده-اند، به لیپوزومهای حبابی(Bubble liposomes) معروفند (۵۵).

علاوه بر تحقیقات مذکور، امروزه داروهای تایید شده به شکل لیپوزومی و نانولیپوزومی وارد بازارهای تجاری شده است. در جدول ۲ بطور خلاصه به تعدادی از این داروها اشاره شده است (جدول ۲).

کنترل رهایش دارو

منظور از کنترل رهایش دارو استفاده از یک سری عوامل خارجی مانند دما، نور و pH بعنوان محرک خارجی برای رهاسازی دارو در محل خاصی می باشد (۵۷).

تغییر pH: در این روش نانولیپوزوم حامل دارو به سلول هدف رسیده، جذب سلول شده و در درون سلول بر اثر اسیدی شدن محیط که ناشی از اندوزوم ها و لیزوزم های درون سلول سرطانی است، محتوای دارویی خود را آزاد می کند. به این منظور در ساخت نانولیپوزوم ها از مواد حساس به تغییرات pH استفاده می شود. از جمله این مواد میتوان به اولئیک اسید، کلسترول همی سوکسینات و دی اسیل فسفاتیدیل اتانول آمین اشاره کرد (۵۸).

تحریک با نور: دسته ای از لیپوزوم های حساس به نور فرابنفش، هنگامی که در معرض این نور قرار می گیرند اتصالات عرضی موجود در ساختار خود را از دست می-دهند و داروی موجود در خود را آزاد می کنند. البته به علت اثرات بدی که نور فرابنفش بر سلول‌ای بدن انسان دارد، این روش تا بحال جنبه تحقیقاتی داشته است. برخی از محققین به منظور رفع این مشکل پیشنهاد استفاده از نور مرئی و یا نور با طول موجهای بالا را داده اند. به این منظور در ساخت نانولیپوزوم‌ها از رنگهای سیانینی استفاده می شود. مزیت این روش عدم بروز اثرات جانبی ناشی از تابش نور فرابنفش است. با اینحال این نکته را هم باید در نظر گرفت که نور مرئی و نور های با طول موج بالا قادر به عبور از پوست و رسیدن به اعماق بدن انسان نیستند و این جنبه از تحقیقات محدود به سطوح خارجی بدن می باشد (۵۹).

تحریک با حرارت: در این روش نانولیپوزوم باید به نوعی طراحی شود که بتواند با کمترین تغییرات حرارت محیط، داروی خود را آزاد کند. از موادی که با بکار گرفتن آن در ساختمان نانولیپوزوم، می توان به این هدف رسید ۱-۲ پالمیتوئیل گلیسرو ۳- فسفوکولین است.این ماده لیپوزوم را قادر به رهاسازی دارو در گستره دمایی ۴۱ تا ۴۳ درجه سانتی گراد می کند. این روش نسبت به دو روش قبل برای اهدافی که در بخش های عمقی بدن می باشند، مناسب‌تر است. از سایر موادی که در ساخت نانولیپوزوم های حساس به حرارت مورد استفاده قرار می گیرد لیزو فسفولیپید است. نانولیپوزوم تهیه شده از آن به منظور حمل دوکسوروبیسین تولید شده است. این نانولیپوزوم قادر به رهاسازی دارو در محدوده دمایی ۴۰-۳۹ بوده است. وقتی لیپوزوم در این دما قرار می گیرد، غشای لیپوزوم به حالت ژل درآمده و لیزو فسفولیپید از حالت دو لایه خارج شده و نفوذپذیری غشا افزایش یافته و از حالت ژل به مایع تبدیل می‌گردد و دارو از غشا تراوش شده و در اختیار سلول هدف قرار می‌گیرد (۶۰ و ۶۱).

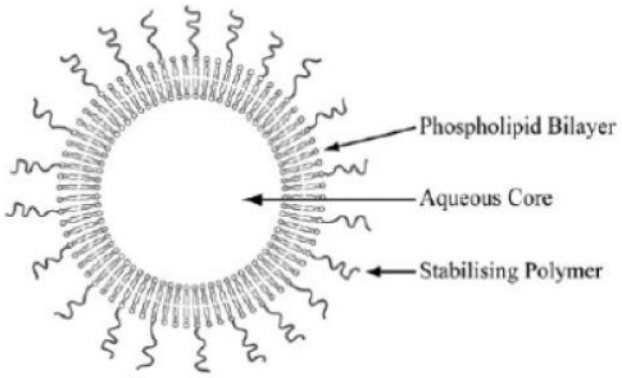
از نمونه کارهای صورت گرفته روی نانولیپوزوم های حساس به حرارت، میتوان به تولید لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین اشاره کرد. نانولیپوزوم های تولید شده به بدن خرگوش تزریق و توسط MRI رفتار آن در بدن مورد بررسی قرار گرفت. حرارت توسط امواج اولتراسوند تامین شد. یافته ها حاکی از حدود ۲۷ برابر بودن غلظت دوکسوروبیسین در سلولهای حرارت دیده تومور نسبت به سلول‌های حرارت ندیده بود. نمونه این کارها امید به طراحی و تولید سیستم‌های نوین دارورسانی به بافت‌های سرطانی را افزایش می‌دهد (۶۲).

جدول ۱: روش‌های ساخت لیپوزوم و نانولیپوزوم ها(اساس، مزایا و معایب (۱۸-۱۰)

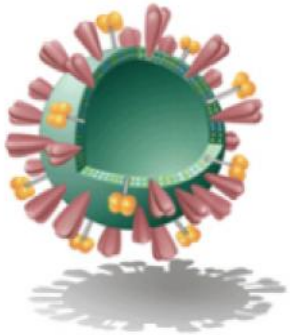
روش ساخت	اساس روش	مزایا	معایب
سونیکاسیون - سونیکاسیون با پروب	ایجاد حفره و برهم زدن ذرات در اثر انبساط و انقباض حباب های گاز موجود	تهیه نانولیپوزوم های تک لایه سرعت و آسانی عمل، عدم تماس مستقیم مواد با آب موجود در حمام	گرم شدن محصول نهایی و نامناسب بودن برای مواد حساس به حرارت، احتمال آلوده شدن محصول نهایی در اثر جداشدن لایه های سطحی پروب عدم امکان صنعتی شدن
- سونیکاسیون در حمام آب		تهیه لیپوزوم های یکنواخت، امکان صنعتی شدن	گران بودن تجهیزات
- اولتراسونیکاسیون			
هموژنیزاسیون	عبور سوسپانسیون لیپوزومی از منافذ بسیار ریز به منظور تولید نانولیپوزوم	سرعت و آسانی عمل،تکرارپذیری، یکنواخت بودن محصول نهایی و امکان صنعتی شدن	هزینه بر بودن و استفاده از ابزارهای بسیار حساس
اکستروژن	عبور مخلوط پرولیپوزمی از یک غشای با منافذ یکنواخت	یکنواختی محصول نهایی	بالا بودن قیمت و مراحل آماده سازی طولانی
ریزسیال سازی	برخورد دو جریان آبی و لیپیدی با فشار بسیار زیاد به هم	امکان صنعتی شدن	از دست رفتن مواد کپسوله شده، آلودگی مواد،صدمه به ساختار مواد حساس ناشی از بکارگیری فشارهای بالا
تبخیر فاز معکوس	مخلوط کردن فاز آبی در فاز لیپیدی حل شده در حلال آلی و سپس تبخیر حلال آلی و باقی ماندن لیپوزوم های تشکیل شده	سرعت و آسانی عمل،درصد انکپسولاسیون بالا و امکان صنعتی شدن	امکان باقی ماندن حلال در محصول نهایی
تخلیه ترکیب میسلی لیپید- دترجنت	تولید میسل های قطبی با بهره گیری از مقادیر بسیار کم سورفکتنانت	هموژن بودن نانولیپوزوم های تهیه شده	وقت گیر بودن و احتمال باقی ماندن مقداری سورفکتانت در محصول نهایی
خشک کردن انجمادی	استفاده از مواد محافظ در برابر یخ زدن در مخلوط لیپوزومی تشکیل شده	تولید نانولیپوزوم های با ماندگاری طولانی	هزینه بر بودن
تزریق حلال	جایگزینی حلال های آلی با محیط آبی	تولید لیپوزوم ها و نانولیپوزوم های نسبتا همگون	هزینه بر بودن، احتمال باقی ماندن حلال در محصول نهایی
آبگیری لایه نازک	افزودن فاز آبی به فیلم لیپیدی تهیه شده و ورتکس نمودن آن	امکان صنعتی شدن، درصد محصورسازی نسبتا خوب	محصورسازی ناقص، ناهمگونی توزیع اندازه ذره ای و حجم کم لیپوزوم ها
حرارتی	ایجاد نظم در مولکولهای لیپیدی غشای لیپوزوم ها ناشی از بکارگیری حرارت در حین مخلوط نمودن اجزای لیپوزوم ها	توزیع اندازه ذره ای همگون، عدم خطر باقی ماندن حلال آلی در محصول نهایی و استریل شدن محصول	نامناسب بودن برای مواد حساس به حرارت

جدول ۲: فهرست برخی از داروهای لیپوزومی تایید شده(۵۶)

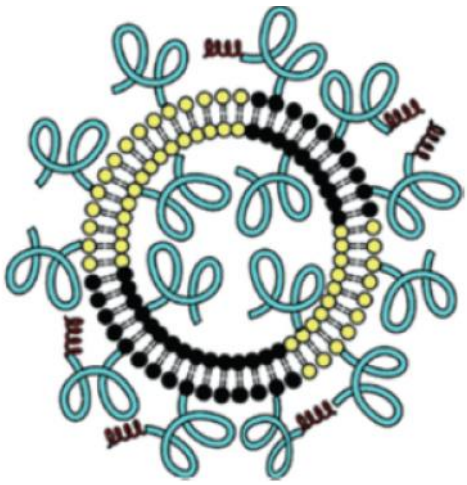
نام ژنریک	نام تجاری	شرکت تولید کننده	موارد مصرف
آمفوتریسین B لیپوزومی	Abelcet®	Enzon	عفونت های قارچی
آمفوتریسین B لیپوزومی	Ambisome®	Gilaed Science	عفونت های قارچی و پروتوزوآیی
سیتارابین لیپوزومی	Depocyt®	Pacira	منتژیت لنوفومای بدخیم
دانوروبیسین لیپوزومی	DaunoXome®	Gilaed Science	سارکوما کاپوسی مرتبط با HIV
واکسن IRIV لیپوزومی	Epaxal®	Barna Biotech	هپاتیت A
واکسن IRIV لیپوزومی	Inflxal V®	Barna Biotech	آنفولانزا
دوکسوروبیسن لیپوزومی	Myocet®	Zeneus	سرطان متاستاز دهنده سینه
مورفین لیپوزومی	DepoDur®	SkyePharma, Endo	آنالژزی پس از جراحی
ورتپورفین لیپوزومی	Visudyne®	QLT, Novartis	هیستوپلاسموز چشمی
دوکسوروبیسن پگیله شده ی لیپوزومی	Doxil®/Caelyx®	Ortho Biotech, Schering-Plough	سارکوما کاپوسی مرتبط با HIV، سرطان متاستاز دهنده سینه و تخمدان
استرادیول میسلی	Estrasorb®	Novavax	درمان یائسگی



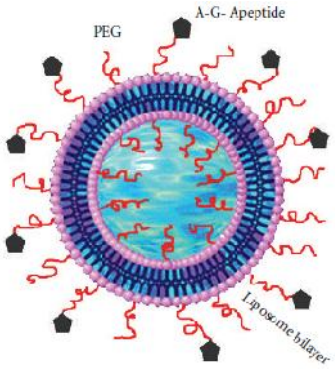
شکل ۱: تصویری ساده از یک لیپوزوم. دو لایه فسفولیپیدی در کنار هم قرار گرفته و کره ای متشکل از یک هسته آبی و یک غشای دو لایه چربی بوجود می آورد. داروهای آب دوست قادر به بارگیری در هسته و داروها چربی دوست و پلیمر ها قادر به بارگیری از طریق اتصال به فسفولیپیدهای غشا هستند.



شکل ۲: تصویری از یک لیپوزوم پگیله شده. مولکول های درشت پلی اتیلن گلیکول قادرند با اتصال به مولوکول های فسفولیپیدی جداره لیپوزوم، حامل های اختصاصی ایجاد کنند.



شکل ۳: تصویری از یک نانولیپوزوم هدف گذاری شده با گیرنده های اینتگرین $\alpha_V\beta_3$. با اتصال این نانولیپوزوم ها به سلول های سرطانی، داروی محصور در آن آزاد شده و باعث تخریب سلول سرطانی می شود.



شکل ۴: تصویری از یک ویروزوم. ساختار پروتئینی ویروزم ها این امکان را بوجود می آورد که به گیرنده های درون سلولی بچسبند و داروی خود را درون سلول آزاد کنند.

نتیجه گیری

استفاده از علم نانوتکنولوژی در زمینه پزشکی و داروسازی توانسته پنجره امیدی در درمان بیماری های صعب العلاج به روی محققین باز کند. امروزه این مسئله در دو جنبه سنتز داروهای نوین و تولید نانوحامل ها مشهود است. در سامانه های نوین داروسازی، لیپوزوم ها و نانولیپوزوم ها توانسته اند بخش وسیعی از تحقیقات را به خود اختصاص دهند. به کار گرفتن چنین ساختارهایی با توجه به شباهت فراوانی که با غشاهای زیستی دارند و همچنین هدف گذاری آنها توانسته در کنار بهبود اثربخشی دارو کاهش قابل توجهی در زمینه عوارض دارویی نیز داشته باشد. از سوی دیگر با رهایش کنترل شده دارو در بافت های هدف، میزان داروی بیشتری به سلول های هدف رسیده و روند درمانی با سرعت بیشتری صورت خواهد پذیرفت.

منابع

1-Davies JC, Geddes DM, Alton EW. Prospects for gene therapy in lung disease. Curr Opin Pharmacol 2001;1(3):272-8.

2-Moghimipour E, Aghel N, Mahmoudabadi AZ, Ramezani Z, Handali S. Preparation and Characterization of Liposomes Containing Essential Oil of Eucalyptus camaldulensis Leaf. Jundishapur J Nat Pharm Prod 2012;7(3):117-22.

3-Gregoriadis G. Liposome Technology. London, UK: CRC Press; 1992. P. 432.

4-Moghimipour E, Handali S. Liposomes as drug delivery systems: properties and applications. Res J Pharma Biol Chem Sci 2013;4(1):169-85.

5-Ruozi B, Belletti D, Tombesi A, Tosi G, Bondioli L, Forni F, et al. AFM, ESEM, TEM and CLSM in liposomal characterization: a comparative study. Int J Nanomedicine 2011;6:557-63.

6-Riaz M. Review article: stability and uses of liposomes. Pak J Pharma Sci 1995;8(2):69-79.

7-Kouchak M, Avadi M, Abbaspour M, Jahangiri A, Kargar Boldaji S. Effect of different molecular weights of chitosan on preparation and characterization of insulin loaded nanoparticles by ion gelation method. Int J Drud Dev Res 2012;4(2):271-7.

8-Zhuang J, Ping Q, Song Y, Qi J, Cui Z. Effects of chitosan coating on physical properties and pharmacokinetic behavior of mitoxantrone liposomes. Int J Nanomedicine 2010;5:407-16.

9-Awasthi VD, Garcia D, Goins BA, Phillips WT. Circulation and biodistribution profiles of long-circulating PEG-liposomes of various sizes in rabbits. Int J Pharm 2003;253(1-2):121-32.

10- Mozafari MR. Nanoliposomes: Preparation and Analysis. Liposomes : Methods and Protocols. Clayton, VIC, Australia: Phosphagenics R&D Laboratory; 2009. p. 29-50.

11-Richardson ES, Pitt WG, Woodbury DJ. The role of cavitation in liposome formation. Biophys J 2007;93(12):4100-7.

12-Pupo E, Padróna A, Santana E, Sotolongo J, Quintana D, Dueñasb S, et al. Preparation of plasmid DNA-containing liposomes using a high-pressure homogenization--extrusion technique. J Control Release 2005;104(2):379–96.

13-Lapinski MM, Castro-Forero A, Greiner AJ, Ofoli RY, Blanchard GJ. Comparison of liposomes formed by sonication and extrusion: rotational and translational diffusion of an embedded chromophore. Langmuir 2007;23(23):11677–83.

14-Shibata M, Okamato Y, NotitadaKaji, Tokeshi M, Baba Y. Liposome formation by counter current floes an micro channels. Proceedings of the 12th international conference on miniaturized systems for chemistry and life sciences; October 12-16, 2008; San diego, California, USA. p. 1426-28

15-Panwar P, Pandey B, Lakhera PC, Singh KP. Preparation, characterization, and in vitro relese study of albendazole-encapsulated nanosize liposomes. Int J Nanomedicine 2010;5:101-8.

16-Meure LA, Foster NR, Dehghani F. Conventional and dense gas techniques for the production of liposomes: a review. AAPS PharmSciTech 2008;9(3):798-809.

17-Wagner A, Vorauer-Uhl K. Liposome technology for industrial purposes. J Drug Delivery 2011;9:24-35.

18-Lasic DD, Joannic R, Keller BC, Frederik PM, Auvray L. Spontaneous Vesiculation. Adv Colloid Interface Sci 2001;89-90:337-49.

19-Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery system: An updated review. Int J Pharm Investig 2012;2(1):2-11.

20-Swaminathan J, Ehrhardt C. Liposomal delivery of proteins and peptides. Expert opin Derug Deliv 2012;9(12):1489-503.

21-Takeuchi H, Sugihara H. [Absorption of calcitonin in oral and pulmonary administration with polymer-coated liposomes]. Yakugaku Zasshi 2010;130(9):1135-42. [In Japanese]
22-Achouri D, Alhanout K, Piccerelle P, Andrieu V. Recent advances in ocular drug delivery. Drug Dev Ind Pharm 2013;39(11):1599-617.
23-Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. AAPS J 2010;12(3):348-60.
24-Shen Y, Tu J. Preparation and ocular pharmacokinetics of ganciclovir liposomes. AAPS J 2007;9(3):E371-7.
25-Hosny KM. Ciprofloxacin as ocular liposomal hydrogel. AAPS PharmSci Tech 2010;11(1):241-6.
26-Habib FS, Fouad EA, Abdel-Rhaman MS, Fathalla D. Liposomes as an ocular delivery system of fluconazole: in-vitro studies. Acta Ophthalmol 2010;88(8):901-4.
27-Fresta M, Panico AM, Bucolo C, Giannavola C, Puglisi G. Characterization and in-vivo ocular absorption of liposome-encapsulated acyclovir. J Pharm Pharmacol 1999;51(5):565-76.
28-Camelo S, Lajavardi L, Bochot A, Goldenberg B, Naud MC, Fattal E, et al. Ocular and systemic bio-distribution of rhodamine-conjugated liposomes loaded with VIP injected into the vitreous of Lewis rats. Mol Vis 2007;13:2263-74.
29-Ichhpujani P, Katz LJ. Efficacy, safety and tolerability of combination therapy with timolol and dorzolamide in glaucoma and ocular hypertension. Drug, Healthc Patient Saf 2010;2:73-83.
30-Ammar HO, Salama HA, Ghorab M, Mahmoud AA. Nanoemulsion as a potential ophthalmic delivery system for dorzolamide hydrochloride. AAPS PharmSciTech 2009;10(3):808-19.
31-Lavik E, Kuehn MH, Kwon YH. Novel drug delivery systems for glaucoma. Eye (Lond) 2011;25(5):578-86.
32-Hathout RM, Mansour S, Mortada ND, Guinedi AS. Liposomes as an ocular delivery system for acetazolamide: in vitro an in vivo studies. AAPS PharmSciTech 2007;8(1):E1–12.
33-Natarajan JV, Chattopadhyay S, Ang M, Darwitan A, Foo S, Zhen M, et al. Sustained release of an anti-glaucoma drug: demonstration of efficacy of a liposomal formulation in the rabbit eye. PLoS One 2011;6(9):e24513.
34-Yatuv R, Robinson M, Dayan-Tarshish I, Baru M. The use of PEGylated liposomes in the development of drug delivery applications for the treatment of hemophilia. Int J Nanomedicine 2010;5:581-91.
35-Azanza-Perea JR, Barberan J. Anfotericina B forma liposomica: un perfil farmacocinetico exclusive. Una historia inacabada. Rev Esp Quimioter 2012;25(1):17-24.
36-Mozafari MR, Mortazavi SM. Nanoliposomes: From Fundamentals to Recent Developments. Oxford: Trafford Publishing; 2005
37-Mozafari MR, Khosravi-Darani K. An overview of liposome-derived nanocarrier technologies. Nanomaterials Nanosystems Biomed Appl 2007:113-23.
38-Mufamadi MS, Pillay V, Choonara YE, Du Toit LC, Modi G, Naidoo D, et al. A review on composite liposomal technologies for specialized drug delivery. J Drug Deliv 2011;1:939851.
39-Saula JM, Annapragada A, Natarajan JV, Bellamkonda RV. Controlled targeting of liposomal doxorubicin via the folate receptor in vitro. J Control Release 2003;92(1-20:49-67.
40-Zhang Y, Jeong Lee H, Boado RJ, Pardridge WM. Receptor-mediated delivery of an antisense gene to human brain cancer cells. J Gene Med 2002;4(2):183-94.
41-Gabizon A, Shmeeda H, Horowitz AT, Zalipsky S. Tumor cell targeting of liposome-entrapped drugs with phospholipid-anchored folic acid-PEG conjugates. Adv Drugs Delive Rev 2004;56(8):1177-92.
42-Sapra P, Allen TM. Ligand-targeted liposomal anticancer drugs. Prog Lipid Res 2003;42(5):439-62.
43-Asai T. Nanoparticle-mediated delivery of anticancer agents to tumor angiogenic vessels. Biol Pharm Bull 2012;35(11):1855-61.
44-Bajelan E, Haeri A, Vali AM, Ostad S, Dadashzadeh S. Co-delivery of doxorubicin and PSC(Valspodar) by stealth nanoliposomes for efficient overcoming of multidrug resistance. J Pharm Pharm Sci 2012;15(4):568-82.
45-Nie Y, Ji L, Ding H, Xie L, Li L, He B, et al. Cholesterol derivatives based charged liposomes for doxorubicin delivery: preparation, in vitro and in vivo characterization. Theranostics 2012;2(11):1092-103.
46-Accardo A, Mansi R, Salzano G, Morisco A, Aurilio M, Parisi A, et al. Bombesin peptide antagonist for target-selective delivery of liposomal doxorubicin on cancer cells. J Drug Target 2012.
47-Ikehara Y, Yamanaka M, Yamaguchi T. Recent advancements in cytotoxic T lymphocyte generation methods using carbohydrat-coated liposomes. J Biomed biotechnol 2010;1:242539.
48-Farivar TN, Najafipour R, Johari P. Nano - drug Delivery of Apoptosis Activator 2 to AGS Cells by Liposomes Conjugated with Anti-TROP2 Antibody. N Am J Med Sci 2012;4(11):582-5.
49-Parmar JJ, Singh DJ, Lohade AA, Hegde DD, Soni PS, Samad A, et al. Inhalational systems for Etoposide liposomes: formulation development and in vitro deposition. Indian J Pharm Sci 2011;73(6):656-62.
50-Tran MA, Watts RJ, Robertson GP. Use of liposomes as drug delivery vehicles for treatment of Melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2009;22(4):388-99.

51-Strijkers GJ, Kluza E, Van Tilborg GA, van der Schaft DW, Griffioen AW, Mulder WJ, et al. Paramagnetic and fluorescent liposomes for target-specific imaging and therapy of tumor angiogenesis. Angiogenesis 2010;13(2):161-73.
52-Moghimipour E, Tafaghodi M, Balouchi A, Handali S. Formulation and in vitro evaluation of topical liposomal gel of triamcinolone acetonide. Res J Pharma Biol Chem Sci 2013;4(1):101-7.
53-Felnerova D, Viret JF, Glück R, Moser C. Liposomes and virosomes as delivery systems for antigens, nucleic acids and drugs. Curr Opin Biotechnol 2004;15(6):518-29.
54-Mizoue T, Horibe T, Maruyama K, Takizawa T, Iwatsuro M, Kono K, et al. Targetabillity and intracellular delivery of anti-BCG antibody-modified, pH-sensitive fusogenic immunoliposomes to tumor cells. Int J Pharm 2002;237(1-2):129-37.
55-Negishi Y, Endo-Takahashi Y, Suzuki R, Maruyama K, Aramaki Y. [Development of gene delivery system into skeletal muscles by bubble liposomes and ultrasound]. Yakugaku Zasshi 2010;130(11):1489-96. [In Japanese]
56-Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. Clin Pharmacol Ther 2008;83(5):761-9.
57-Vinogradov SV. Colloidal microgels in drug delivery applicationsCurr Pharm Des 2006;12(36):4703-12.
58-Auguste DT, Armes SP, Brzezinska KR, Deming TJ, Kohn J, Prudʾhomme RK. pH-triggered release of protective poly(ethylene glycol)-b-polycation copolymers from liposomes. Biomaterials 2006;27(12):2599-608.
59-Derycke ASL, de Witte PAM. Liposomes for photodynamic therapy. Adv Drug Deliv Rev 2004;56:17-30.
60- Jaracz S, Chen J, Kuznetsova LV, Ojima I. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates. Bioorg Med Chem 2005;13(17):5043-54.
61-Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Drug Discov Today 2003;8(24):1112-20.
62-Staruch RM, Ganguly M, Tannock IF, Hynynen K, Chopra R. Enhanced drug delivey in rabbit VX2 tumors using thermosensitive liposomes and MRI-controlled focused ultrasound hyperthermia. Int J Hyperthermia 2012;28(8):776-87.

Nano-liposomes as new Drug Delivery Carriers

Eskandar Moghimipour[1], Maryam Kouchak[1], Reza Bahmandar[2*]

1-Associate Professor of Pharmaceutics
2-Pharm.D Student

1,2-Nanotechnology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Corresponding Author:*
Reza Bahmandar; Nanotechnology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel:+989361439416
Email: bahmandar@gmail.com

Abstract

Nanoliposomes are colloidal structures composed of a bilayer membrane. In aqueous solutions, hydrophobic phospholipid groups are directed inward sphere, while hydrophilic groups are directed towards the outer sphere. The result of such orientation is formation of two layers composed of lipid molecules. Now-a-day, there have been many efforts to utilize these nano-structures as carriers for drug delivery, gene delivery and modeling of cell membranes in animal and human studies. The ability of encapsulating a large amount of drugs, minimizing unwanted side effects, high efficiency and low toxicity are some of the proper of nano liposomes. For example, the encapsulation of anticancer drugs in such nano-structures have been widely studied. The results showed that using nano-liposomes, delivery to target cells is improved and drug efficacy is increased. The structures of nano-liposomes, the various methods used for preparation and their use as drug delivery carriers are briefly reviewed in this article.

Key words: Nano-liposome, Nano-carriers, Nano-structure, Drug delivery.

►*Please cite this paper as:*
Moghimipour E, Kouchak M, Bahmandar R. Nanoliposomes as new Drug Delivery Carriers. Jundishapur Sci Med J 2013;12(5):467-483

Received: May 1, 2012 **Revised: May 11, 2013** **Accepted: June 2, 2013**