شیمی سبز و فناوری های پایدار

نانولیپوزوم در سیستم انتقال دارو

شهرزاد سالاری[1*] ، مهرداد شمس الدینی[2]، رضا سالاری[3]

[1] بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید باهنرکرمان، کرمان، ایران

[2] موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، کرمان، ایران

[3] دانشکده علوم پایه، دانشگاه تهران، تهران، ایران

Email: az.sci2014@gmail.com

چکیده

وزیکول های فسفولیپیدی یا نانولیپوزوم ها از اجتماع فسفولیپید ها در محیط آبی به دور هم بوجود می آیند. البته دراکثر مواقع کلسترول نیز اضافه می کنند تا خواصیت سیالیت غشا را کنترل کنند و نانولیپوزوم های سنتزی پایدارتر شود. برای کاربردهای مختلف به لیپوزوم هایی با ویژگی های مختلف نیاز است. برای به دست آوردن لیپوزوم هایی با ویژگی های متمایز و دلخواه می توان با اصلاح سطحی آنها تا حدودی به این مقصود رسید. با اصلاح سطحی و به دست آوردن ویژگی های جدید، طیف کاربردهای لیپوزوم ها به عنوان حامل در سیستم های دارورسانی نوین بسیار گسترش یافته است. امید است که در آینده ی نه چندان دور، این سیستم های دارورسانی نوین بر پایه نانولیپوزوم ها، گره گشای درمان بسیاری از بیمارانی باشدکه بیماری آنها در حال حاضر امکان درمان ندارد.

واژگان کلیدی: نانولیپوزوم، روش ساخت، بارگیری، هدف گیری، شناسایی

مقدمه

لیپوزوم به یک وزیکول میکروسکوپی شامل دولایه‌ی فسفولیپیدی گفته می شود که یک فضای مائی را احاطه نموده است. ضخامت این لیپید دولایه بطور معمول بین ۳ تا ۶ نانومتر می باشد و لیپوزوم های تشکیل شده از آنها می توانند قطری بین ۵۰ نانومتر تا ۵۰ میکرومتر داشته باشند. لیپوزوم هابه دلیل خصوصیات آمفی پاتیک (دوگانه دوست) عناصر سازنده آن، امکان دارورسانی هم داروهای هیدروفیل و هیدروفوب را فراهم می نمایند[۱]. در شرایط شیمیایی و فیزیکی، لیپوزوم ها خیلی از مشخصات و ویژگی های ذرات کلوئیدی را دار هستند. امکان ساخت طیف گسترده ی مختلفی از اندازه، ترکیب فسفولیپیدی و ویژگی های سطحی لیپوزوم ها وجود دارد[۲].

ویژگی های ساختاری نانولیپوزوم ها

ساختار نانولیپوزوم ها، بازگو کننده بخشی از خواص منحصر به فرد آنها در دارورسانی می باشد. نانولیپوزوم ها کیسه هایی متشکل از لیپید دولایه هستند که بصورت مصنوعی تولید می شوند. ساختار نانولیپوزوم ها از مولکول های دوگانه دوست (آمفی پاتیک) تشکیل شده است که دارای یک سر آب دوست و یک سرآب گریز می باشند. بیشتر نانولیپوزوم های سنتز شده از مولکول های آمفی پاتیک لیپیدی بنام فسفولیپید تشکیل شده اند. ساختار فسفولیپیدها متشکل از یک گروه الکلی به عنوان اسکلت فسفولیپیدی (گلیسرول یا اسفنگوزین)، دو مولکول اسید چرب، گروه فسفات، و گروهای متصل به فسفات می باشد. فسفولیپید ها دارای خواصیت آمفی پاتیک می باشند. انتهای یک سر آنها گروه فسفات (آب دوست) و انتهای سر دیگر دارای اسید چرب است (به علت وجود ساختار هیدروکربنی(آب گریز می باشد[۳].

روش های سنتز لیپوزوم ها

با توجه به اهداف و نوع تجویز و همچنین شرایط بافت ها یا سلول های هدف و نیز چگونگی رهایش مورد نظر دارو، روش های سنتز لیپوزوم ها عبارتند از:

۱-روش تهیه فیلم نازک لیپیدی و سپس هیدراته کردن این فیلم با اضافه کردن بافر آبی

در این روش که متداول ترین برای ساخت لیپوزوم می باشد، لیپوزوم های بزرگ چند لایه تشکیل می شود، برای کوچک کردن و یکنواخت کردن آنها نیاز به استفاده از هموژنایزر یا اولتراسوند یا انجماد و گرم کردن می باشد[۴].

۲-روش تزریق مستقیم حلال

در این روش ها محلول فسفولیپیدی حل شده در حلال آلی به طور مستقیم در بافر آبی تزریق می شود. به دلیل ورود مقدار کم لیپید در فاز آبی، معمولا لیپوزوم های تک لایه و کوچک ساخته می شود ، به روش های اضافی مانند هموژنایزر برای کاهش سایز و یکنواختی نیاز ندارد. این روش ها نیازمند یک فرایند بعدی مانند خلا یا دیالیز برای حذف حلال آلی می باشند[۵].

اثرات بارگیری دارو بر نانولیپوزوم

روش های بسیار متنوعی برای تهیه نانولیپوزوم ها تکامل پیدا کرده است، که دو روش کلی تهیه نانولیپوزوم ها بر پایه بارگیری دارو در آنها شامل تکنیک های بارگیری فعال و تکنیک های بارگیری غیر فعال می شوند. با محصورشدن دارو در نانولیپوزوم، تغییری درخصوصیات فیزیکی نانولیپوزوم ایجاد نمی شود و تأثیر متقابلی بین دارو و نانولیپوزوم ایجاد نمی شود[۶].

تکنیک های بارگیری فعال

به نوع مشخصی از ترکیبات با گروه های یونیزه شونده و یا ترکیباتی که هم در آب و هم در چربی محلول هستند و می توانند به داخل نانولیپوزوم ها بعد از مرحله تشکیل شان نفوذ کنند، مربوط می شود. به طور مثال داروهایی که دارای خصلت دوگانه دوست می باشند می توانند به راحتی بعد از تشکیل شدن نانولیپوزوم ها به درون آن ها نفوذ کنند و در درون آن ها بارگیری شوند[۶،۷].

تکنیک های بارگیری غیرفعال

به دام انداختن دارو، قبل از ساخت یا در طی ساخت نانولیپوزوم می باشد. داروهای آب دوست در محیط مائی درون لیپوزوم ها انکپسوله می شوند. داروهای محلول درآب، به محلول مائی اضافه شده و بین توده و تجمع سرهای آب گریز به دام می افتد داروهای آب گریز(لیپوفیل) در بین دو لایه فسفولیپیدی محصور می گردند[۶،۷].

تفاوت تکنیک بارگیری فعال و غیرفعال

در تکنیک بارگیری غیر فعال، دارو قبل یا در طی تشکیل نانولیپوزوم درون آن به دام می افتد و بعد از تشکیل نانولیپوزوم نمی توانند به درون آن نفوذ کند و تکنیک بارگیری فعال منحصر به داروهای محدودی می شود[۶،۷].

مکانیسم عمل نانولیپوزوم ها

برای انتقال داروهای انکپسوله شده درون نانولیپوزوم ها به داخل سلول های هدف ۳ مکانیسم عمل وجود دارد:

۱-در این روش نانولیپوزوم ها با غشای سلولی، فیوز شده و محتویات درون خود را به سیتوپلاسم می ریزند.

۲- در روش بعد، لایه لیپیدی نانولیپوزوم با غشای سلولی بر همکنش داده و ایجاد منفذ در غشای سلولی می کند و از این منفذ محتویات نانولیپوزوم ها به درون سلول آزاد می شود.

۳- در این نوع مکانیسم، نانولیپوزوم ها بوسیله اندوسیتوز جذب می شوند و به سمت اندوزوم رفته و مواد انکپسوله شده خود را در درون اندوزوم آزاد می کنند ویا غشای اندوزوم از بین رفته و محتویات نانولیپوزوم ها در خارج اندوزوم و در سیتوپلاسم آزاد می شود[۸].

اصلاح سطحی نانولیپوزوم ها

با توجه به اهداف مختلف کاربردی، می توان سطح نانولیپوزوم ها را با مولکول ها و پلیمرهای مختلف اصلاح کرد و یک ویژگی خاص ایجاد نمود. امروزه کاربردهای متنوعی برای نانولیپوزوم ها وجود دارد. زیست سازگاری و قابلیت حمل داروهای هیدروفیل و لیپوفیل، آنها را یکی از مطلوب ترین حامل ها در سیستم دارورسانی نوین تبدیل کرده است. امروزه داروهای ضد سرطان جدیدی مانند دانوروبیسین و دوکسوروبیسین که از نانولیپوزوم ها به عنوان حامل دارویی استفاده می کنند کاربردهای بالینی یافته اند.

سطح نانولیپوزوم ها را می توان با انواع مختلفی از مواد طبیعی مانند گلیکولیپیدها یا گلیکوپروتئین ها و یا با استفاده از اتصال شیمیایی با مولکول های دیگر به ویژه ماکرومولکول ها مانند پروتئین هایی مثل آنتی بادی ها یا لکتین و یا پلیمرهای سنتزی مانند پلی اتیلن گلیکول یا پلی لاکتیک اسید برای دست یابی به اهداف گوناگون اصلاح نمود. اتصال پلیمرها یا ماکرومولکول ها به سطح نانولیپوزوم ها از نوع اتصالات شیمیایی (پیوند کوالانسی) و یا از نوع اتصالات فیزیکی (واندروالس یا هیدروفوب یا ...) می باشد که بستگی به جنس پلیمرها یا ماکرومولکول ها و همچنین گروه های عاملی در سطح یا انتهای آنها دارد[۹].

تقسیم بندی لیپوزوم ها براساس پارامترهای ساختاری

اساس این تقسیم بندی، اندازه لیپوزوم ها و همچنین تعداد لایه های تشکیل دهنده لیپوزوم ها می باشد. اندازه لیپوزوم ها فاکتور بسیار مهمی در کاربردهای بالینی و نوع تجویز دارو (پوستی، درون رگی و ...) دارد.

بر همین اساس قبل از انتخاب نوع لیپوزوم مورد نظر باید از انواع آنها و ویژگی های آنها شناخت کاملی داشت تا بهترین گزینه ممکن انتخاب شود. . لیپوزوم های تک دیواره[۱] بر اساس اندازه شان به چهار گروه: کوچک[۲]، متوسط[۳]، بزرگ[۴]و غول پیکر[۵] تقسیم بندی می شوند. از لیپوزوم ها یا وزیکول های تک لایه غول پیکر که اندازه آنها بزرگتر از ۱ µm می باشد، نمی توان برای دارورسانی درون رگی استفاده نمود زیرا اندازه بزرگ این لیپوزوم ها باعث انسداد مویرگ ها می شوند، طبیعتا در این موارد استفاده از لیپوزوم ها یا وزیکول های تک

[1] Uni Lamellar Vesicles
[2] Small Unilamellar Vesicles
[3] Medium Unilamellar Vesicles
[4] Large Unilamellar Vesicles
[5] Gaint Unilamellar Vesicles

لایه کوچک که اندازه ای در حدود ۱۰۰-۲۰ nm دارند، گزینه مناسب تری می باشد. برای دارورسانی به تومورها از لیپوزوم های هوشمند حساس به pH می توان استفاده نمود که داروهای بارگیری شده در درون خود را در نزدیکی تومورها که pH متفاوتی نسبت به سایر بافت ها دارد، آزاد می کند. همچنین برای فرار از فاگوسیت شدن توسط سیستم اندوتلیال خون می توان از لیپوزوم های اصلاح شده با پلیمرهای سنتزی مثل پلی اتیلن گلیکول استفاده نمود. موارد ذکر شده نشان دهنده اهمیت بالای انتخاب مناسب نوع حامل لیپوزومی به کار گرفته شده است. از طرف دیگر، کارایی مناسب و بهینه بودن سیستم های دارورسانی نیز از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. در نتیجه باید بهترین نوع حامل لیپوزومی را انتخاب کنیم. لیپوزوم های چند لایه هم به دو گروه، وزیکول های های چند لایه ای با تعداد لایه زیاد[۶] و وزیکول های های چند لایه ای با تعداد لایه کم[۷] تقسیم می شوند و در نهایت لیپوزوم های بزرگی هستند که در درون آن ها چندین وزیکول[۸] قرار دارد[۱۰].

تقسیم بندی نانولیپوزوم ها بر اساس ترکیبات و کاربردها

نانولیپوزوم ها بر اساس ترکیبات و کاربردها آن ها به گروه های زیر تقسیم می شوند:

نانولیپوزوم های متداول

نانولیپوزوم های متداول به علت داشتن فسفولیپید و کلسترول در کل دارای بار منفی هستند و در عین ساده تر بودن در بین انواع لیپوزوم ها پرکاربردترین لیپوزوم ها برای انتقال داروها به بافت های مختلف بدن هستند[۱۱،۱۲].

نانولیپوزوم های الحاقی

در ساخت نانولیپوزوم های الحاقی از ویروس بازسازی شده به عنوان حامل لیپوزومی استفاده می شود و آنتی ژن های سطحی این ویروس ها به رسپتور های سطحی سلول های خاصی متصل می شوند[۱۲].

نانولیپوزوم های حساس به pH

نانولیپوزوم های حساس به pH به طور هوشمند داروهای بارگیری شده را در ناحیه و نقطه ای که pH مورد نظر است، آزاد می کند[۱۱].

نانولیپوزوم های کاتیونیک

نانولیپوزوم های کاتیونیک دارای بار سطحی مثبت هستند و از آن ها برای ژن رسانی استفاده فراوانی می شود[۱۲].

نانولیپوزوم های گردش طولانی

نانولیپوزوم های گردش طولانی با اصلاح سطحی از فاگوسیته شدن توسط سلول های دفاعی سیستم اندوتلیای خون فرار می کنند و به همین دلیل مدت زمان طولانی تری در گردش خون باقی می مانند. از این رو برای تنظیم دوز داروهایی که باید در طی زمان دوز ثابتی در خون داشته باشند مثل انسولین و نانولیپوزوم هایی که با پلیمرهای سنتزی مانند پلی اتیلن گلیکول ساخته شدند[۱۱،۱۲].

نانولیپوزوم های ایمنی

نانولیپوزوم های ایمنی به طور اختصاصی سلول های هدف را شناسایی و به آن متصل می شوند و برای هدف یابی فعال گزینه مناسبی می باشند. این نوع لیپوزوم ها با اتصال آنتی بادی ها به سطح لیپوزوم ها تهیه می شوند[۱۲].

دارورسانی هدفمند نانوذرات

دارورسانی هدفمند شامل نمونه سازی فعال و غیرفعال می باشد. در هدفمند سازی فعال عامل درمانی یا حامل به بافت یا سلول مشخصی متصل می شود ولی درهدفمند سازی غیر

[6] Multi Lamellar Vesicles
[7] Oligo Lamellar Vesicles
[8] Multi Vesicular Vesicles

فعال عامل دارویی به همراه حامل به صورت غیر فعال به سلول و بافت هدف می رسد[۱۳،۱۴].

هدف گیری غیرفعال

نانولیپوزوم ها قادر به استفاده از ویژگی های ساختاری بافت تومور، برای هدف گیری غیرفعال هستند زیرا هنگامی که حجم تومور به$2mm^3$ یا بیشتر می رسد، دچار محدودیت نفوذپذیری می گردد و بافت توموری به منظور غلبه بر این مشکل، فرایند رگ زایی را شروع می کند و منافذ رگ ها بازتر است در نتیجه از ویژگی های این پدیده، می توان برای دارورسانی توسط نانوحامل لیپوزومی استفاده کرد[۱۳].

روش های هدف گیری غیرفعال

۱-هدف گیری غیرفعال با استفاده از شبکه مویرگی نشت پذیر تومور[۹]

بسیاری از نانوسامانه های دارورسان از ویژگی افزایش نفوذپذیری بافت توموری بهره می برند که این امر امکان خروج نانوحامل های دارویی لیپوزومی از رگ ها را در اندوتلیال تومور فراهم می کند زیرا :

الف) اندوتلیال مویرگ[۱۰]در بافت بدخیم، نامنظم تر از بافت های سالم است .

ب) عدم وجود تخلیه لنفاوی در بستر تومور منجر به گیر افتادن دارو در این ناحیه می شود.

در نتیجه با اتصال داروی شیمی درمانی به نانوحامل لیپوزومی می توان تجمع دارو در بافت هدف را به میزان ۱۰-۱۰۰ برابر نسبت به داروی آزاد افزایش داد[۱۳].

۲-هدف گیری غیرفعال با استفاده از محیط بافت تومور

۱-۲-هدف گیری آنزیمی

نوع دیگری از هدف گیری غیرفعال مبتنی بر ویژگی های محیط بافت توموری است. دارو به فرم غیرفعال به بیمار تزریق می شود و سپس در شرایط خاص و معینی به فرم فعال خود تبدیل می شود، به عنوان مثال فرم غیر فعال و غیرسمی داروی ضد سرطان اتر لیپید فسفولیپید کولین توسط فسفولیپاز A2 که در محیط تومور به فراوانی یافت می شود به فرم فعال و سمی اتر لیپید فسفولیپید کولین تبدیل می شود.[۱۳].

۲-۲-هدف گیری بر مبنای اسیدیته محیط

رشد و تکثیر بیش از اندازه سلول های سرطانی این نیاز را در آنها ایجاد می کند که علاوه بر روش های طبیعی کسب انرژی، که توانایی پاسخ گویی به نیازهای متابولیک و کسب اکسیژن و انرژی آنها را ندارد، از روش های دیگری مانند گلیکولیز استفاده کنند و این خود باعث ایجاد یک محیط اسیدی خفیف در محیط تومور می شود. دانشمندان با طراحی و ساخت نانوذرات پلیمری حاوی دارو که در محیط اسیدی تغییر آرایش پیدا میکنند، از این خاصیت تومورها استفاده می کنند[۱۳].

۳-هدف گیری بر مبنای تغییرات دمایی

با توجه به فعالیت بسیار زیاد، در محیط تومور دما تا اندازه ای از محیط طبیعی بدن بالاتر است، بنابراین می توان با طراحی نانوذرات دارویی حساس به دما از این خاصیت به بهترین نحو استفاده نمود[۱۳].

هدف گیری فعال

هدف گیری فعال با اتصال مولکول های هدف گیرنده به سامانه های دارورسانی این امکان را فراهم می کند که دارو را بصورت کاملا اختصاصی به بافت توموری، درون سلول های سرطانی، اندامک های درون سلولی و یا مولکول های اختصاصی در سلول های سرطانی منتقل کرد. این روش حامل های دارویی را به سمت کربوهیدرات های سطحی، گیرنده ها و آنتی ژن های اختصاصی بافت هدف هدایت می کند و به خصوص در درمان تومورهای اولیه که هنوز متاستاز نکرده اند، مورد توجه است[۱۴].

[9] Tumor leaky capillary network

[10] Capillary endothelial

روش های هدف گیری فعال

۱-هدف گیری علیه کربوهیدرات

برای تهیه سیستم دارورسانی هدف‌گیری شده، این برهمکنش ها به واسطه پروتئین هایی به نام لکتین صورت می گیرد که دارای قابلیت اتصال به کربوهیدرات ها هستند. برخی از لکتین ها قادرند الگوی کربوهیدراتی متفاوت سلول های سرطانی را به عنوان الگویی بیگانه شناسایی کنند و از این طریق سبب بروز پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی شوند[۱۴].

۲-هدف گیری علیه آنتی ژن و گیرنده

بیان بالای آنتی ژن ها و گیرنده ها در سلول های سرطانی، روشی برای ورود سامانه های دارویی از طریق آندوسیتوز است. داروی متصل به حامل‌های پلیمری از طریق برهمکنش‌های گیرنده-لیگاند وارد سلول می‌شود. جدا شدن دارو از پلیمرممکن است در فضای خارج سلولی، در سطح سلول و از همه مهمتر در لیزوزوم و به وسیله آنزیم های لیزوزومی صورت گیرد[۱۴].

۱-۲-آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اولین وکارآمدترین گروه مولکول‌های هدف گیرنده هستند که قابلیت اتصال به آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور را دارند[۱۴].

۲-۲-آپتامرها

گروه جدیدی از مولکول‌های هدف گیرنده آپتامرها هستند. آپتامرها الیگونوکلوئیدهای RNA یا DNA هستند که در نتیجه برهمکنش‌های درون مولکولی، شکل فضایی خاصی به خود می‌گیرند که به آنها توانایی اتصال به لیگاندها را می‌بخشد[۱۴،۱۵].

۳-۲- الیگوپپتیدها

استفاده از پپتیدها به عنوان مولکول‌های هدف گیرنده در سال های اخیر مورد توجه قرارگرفته است. مزیت پپتیدها به آنتی‌بادی‌ها عبارت است از: اندازه کوچک، پایداری بالاتر و تولید آسانتر. از جمله این پپتید ها می‌توان به تری پپتید آرژنین-گلایسین-آسپارتیک اسید اشاره کرد[۱۶،۱۷].

۴-۲-فولات

فولیک‌اسید (فولات) یکی از مهمترین و پرکاربردترین مولکول‌های هدف‌گیرنده می باشد. گیرنده فولات در انواع زیادی از سرطان‌ها از جمله سرطان سینه، رحم، ریه، مغز و روده بزرگ به میزان بالا بیان می‌شود. فولات به طور اختصاصی به گیرنده فولات متصل می‌شود. این مولکول هدف‌گیرنده به انواع مختلفی از دارورسان ها از جمله نانولیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری و دندریمرها متصل شده است[۱۸].

روش های شناسایی ویژگی های نانولیپوزوم های سنتز شده

بعد از سنتز و به دام انداختن دارو در درون نانولیپوزوم ها، باید ویژگی های کلی محصولات بررسی شود تا مشخصات و ویژگی های آنها به دست آید. به علت حساس و خاص بودن محیط فیزیولوژیک بدن و همچنین نوع تجویز دارو، به دست آوردن ویژگی ها و مشخصات داروهای نانولیپوزومی سنتزی، مانند به دست آوردن اندازه و توزیع اندازه ای، بار سطحی، بازده و راندمان به دام انداختن دارو بررسی موفولوژی با استفاده از دستگاه میکروسکوب الکترونی روبشی و در نهایت میزان رهایش دارو توسط حامل های نانولیپوزومی سنتزی، از اهمیت بسیاری برخوردار می باشد و باید به دقت اندازه گیری شود. هر چقدر اندازه لیپوزوم ها کوچکتر باشد عبور از غشا راحت تر است ولی در مقابل، داروی کمتری در داخل لیپوزوم ها به دام می افتد و در نتیجه بازده به دام انداختن دارو کاهش پیدا می کند. از طرفی با کاهش سایز لیپوزوم ها، انرژی سطحی آنها افزایش و پایداری آنها کاهش یافته و در نهایت برای کاهش انرژی سطحی تجمع کرده و تشکیل توده می دهندکه کارایی آنها را به شدت کاهش می دهد. توزیع اندازه ذره ای کمتر، باعث یک دست شدن اندازه لیپوزوم ها و در کل شبیه تر شدن ویژگی های کلی محصولات می شود. میزان

رهایش دارو نیز فاکتور مهم دیگری در طراحی لیپوزوم ها می باشد. می توان با اصلاح سطحی آنها، میزان سرعت رهایش دارو را کنترل کرد. در نقاطی که می خواهیم دارو سریع آزاد شود میزان رهایش دارو را باید زیاد باشد و در جایی که می خواهیم دارو به آرامی آزاد شود رهایش دارو باید کم باشد و سرعت رهایش داروهای ضد سرطان، تعیین کننده پایداری دارویی ایجادشده در جمعیت سلول های سرطانی می باشد، هر چقدر رهایش دارو بیشتر باشد پایداری دارویی کمتری ایجاد می شود. باید در نظر داشت که در کاربردهای بالینی حتی کوچکترین تغییرات در مشخصات لیپوزوم های سنتزی، می تواند تفاوت های بالینی متمایز و بارزی نشان دهد. برای مثال لیپوزوم هایی با توزیع اندازه ای وسیع را نمی توان به صورت درون رگی تزریق نمود زیرا اگر سایز لیپوزوم ها یک دست نباشد، لیپوزوم هایی که از یک اندازه مشخصی بزرگتر باشند با انباشته شدن درون مویرگ ها باعث انسدادآن ها می شوند[۱۹،۲۰].

بحث و نتیجه گیری

خاصیت آمفی پاتیک فسفولیپیدها باعث بوجود آمدن ذرات کروی توخالی در محیط مائی می شود که به آنها لیپوزوم می گویند. سنتز این لیپوزوم ها دارای مکانیسم کلی ساده اما بسیار متنوع می باشد. داخل و بین دو لایه فسفولیپیدی و همچنین بر روی سطح لیپوزوم ها فضایی برای به دام انداختن داروهای مختلف (هم آب دوست و هم آب گریز) وجود دارد. لیپوزوم ها به عنوان حامل های دارویی، نقش موثری را در سیستم دارورسانی نوین دارند. با توجه به اهداف کاربردی مختلف، از شیوه ها سنتزی گوناگون و لیپوزوم هایی با ویژگی های ساختاری و اصلاح شده متفاوتی استفاده می شود.

منابع

[1] .Zasadzinski JA., Novel methods of enhanced retention in and rapid, targeted release from liposomes, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. **2011**, 16, 203-14.

[2] Veiseh O., Gunn J.W., Zhang M., Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging, *Advanced Drug Delivery Reviews*. **2010**, 62, 284-96.

[3] Trifkovic KT., Milasinovic NZ., Djordjevic B., Krusic MTK., Knezevic-Jugovic ZD., Nedovic VA., Chitosan microbeads for encapsulation of thyme (Thymus serpyllum L.) polyphenols, *Carbohydr Polym*. **2014**.

[4] Nedovic V., Kalusevic A., Manojlovic V., Levic S., and Bugarski B., An overview of encapsulation technologies for food applications, *Procedia Food Sci*. **2011**, 1, 1806-15.

[5] Pavelkova A., Kacaniova M., Horska E., Rovna K., Hleba L. and Petrova J., The effect of vacuum packaging, EDTA, oregano and thyme oils on the microbiological quality of chicken's breast, *Anaerobe*. **2014**, 29, 128-33.

[6] Tao F., Hill LE., Peng Y., Gomes CL., Synthesis and characterization of β-cyclodextrin inclusion complexes of thymol and thyme oil for antimicrobial delivery applications, *LWT-Food Sci Technol*. **2014** .

[7] Banerjee D., Sengupta S., Progress in Molecular Biology and Translational Science, *USA: Elsevier Inc*. **2011**.

[8] Minko T., New generation of liposomal drugs for cancer, *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. **2006**, 6, 537-52.

[9] Mishra GP., Recent Applications of Liposomes in Ophthalmic Drug Delivery, *Journal of Drug Delivery*. **2011**.

[10] Mishra k., Nanomedicine for Drug Delivery and Therapeutics, *USA: Wiley*. **2013.**

[11] Korting MS., Drug Delivery, *Berlin:Springer-Verlag*. **2010**.

[12] Logue CH., Treatment with cationic liposome-DNA complexes (CLDCs) protects mice from lethal Western equine encephalitis virus (WEEV) challenge, *Antiviral Res*. **2010**, 87, 195-203.

[13] Finkelstein M., and Weissmann G., The introduction of enzymes into cells by means of liposomes, *Lipid Res*. **1978**, 19, 289-303.

[14] Hu CMJ., Aryal S., Zhang L., Nanoparticle-assisted Combination Therapiesfor Effective Cancer Treatment, *Therapeutic Delivery*. **2010**, 1, 323-34.

[15] Gu FX., Targeted nanoparticles for cancer therapy, *Nano Today*. **2007**, 2, 14-21.

[16] Anderson LJE., Optically guided controlled release from liposomes with tunable plasmonic nanobubbles, *Controlled Release*. **2010**, 144, 151-8.

[17] Jones MN., The surface properties of phospholipid liposome systems and their characterization, *Advances in Colloid and Interface Science*. **1995**, 54, 93.

[18] Dua JS., Rana AC., and Bhandari AK., LIPOSOME: METHODS OF PREPARATION AND APPLICATIONS, *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*. **2012**.

[19] Arias JL., Nanotechnology and Drug Delivery, *Nanoplatforms in Drug Delivery*, *USA: CRC Press*. **2014**.

[20] Begum K., Sarker A., Shimu IJ., Chowdhury MMI., Jalil R., Characterization of Nanoemulsion Prepared from Self-emulsifying Rifampicin and its Antibacterial Effect on Staphylococcus aureus and Stap Epidermidis Isolated from AcneDhaka, *Uni J Pharm Sci*. **2016**.