



Development of Liposomal Formulations Carrying Antibiotics

Rabea Khoshneviszadeh

Assistant Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, School of Biological Science, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran.

Article Info

Abstract

Article History:

Received 12.28.2023
Revised 01.08.2024
Accepted 01.29.2024
Online 02.06.2024

KeyWords:

Liposome
Antibiotics
Microbial resistance
Drug delivery

*Corresponding author:

E-mail address

*Ra.Khoshnevis@iau.ac.ir

Since the advent of antibiotics, selective pressure on microorganisms has caused the formation of resistant types. Different generations of antibiotics have been designed and used to fight pathogens, but at the same time, more resistant types of pathogens have been spread, so it is necessary to use new strategies to deal with infectious agents. The development of nanoscience in the field of medicine was a suitable solution for this purpose, and pharmaceutical nanocarriers were developed. Liposomes are nanocarriers with a lipid body whose features such as biocompatibility, bioavailability, targeted transfer, amphiphilic properties, integration with membranes, slow and controlled drug release have attracted the attention of researchers. In this review article, an attempt has been made to provide information about the benefits of this drug system by studying scientific documents in the field of antibiotic-carrying liposomes.

Cite this article: Khoshneviszadeh R.*Development of liposomal formulations carrying antibiotics. Iranian Journal of Biological Sciences. 2023; 18(3):1-12

doi 10.30495/zisti.2023.1989897.1166

DOR 20.1001.1.17354226.1402.18.1.4.1

Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch

Print ISSN: 1735-4226

Online ISSN: 1727-459X

This is an open access article under the: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



توسعه داروهای لیپوزومی حامل آنتی بیوتیک

رابعه خوشنویس زاده

استادیار، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

اطلاعات مقاله

چکیده

تاریخچه مقاله

ارسال ۱۴۰۲/۱۰/۰۷

بازنگری ۱۴۰۲/۱۰/۱۸

پذیرش ۱۴۰۲/۱۱/۰۹

نهایی ۱۴۰۲/۱۱/۱۷

کلمات کلیدی

لیپوزوم
آنتی بیوتیک
مقاومت میکروبی
حامل دارویی

* نویسنده مسئول

Ra.Khoshnevis@iauv.ac.ir

از زمان ظهور آنتی بیوتیک ها، فشار انتخابی بر میکروارگانیسم ها، باعث شکل گیری انواع مقاوم آنها شده است. برای مبارزه با عوامل بیماری زا نسل های مختلف آنتی بیوتیکی طراحی و استفاده شده اند اما به موازات آن انواع مقاوم تری از عوامل بیماری زا گسترش یافته است از این رو بکارگیری استراتژی های جدید برای مقابله با عوامل عفونی ضروری به نظر رسید. رشد علم نانو در زمینه پزشکی، راهکار مناسبی برای این منظور بود و نانوحامل های دارویی توسعه یافتند. لیپوزوم ها، نانوحامل هایی با بدنه لیپیدی هستند که ویژگی هایی همچون زیست سازگاری، دسترسی زیستی، انتقال هدفمند، خاصیت دوگانه دوستی، تلفیق با غشا، رهش آهسته و کنترل شده دارو توجه محققان را به خود معطوف کرده است. در این مقاله مروری سعی شده است که با مطالعه سندهای علمی در زمینه لیپوزوم های حامل آنتی بیوتیک اطلاعاتی درباره فواید این سامانه دارویی ارائه شود.

شیوه آدرس دهی این مقاله : خوشنویس زاده ر. * توسعه داروهای لیپوزومی حامل آنتی بیوتیک. مجله دانش زیستی ایران. ۱۴۰۲: ۱۸: (۳): ۱۲-۱

doi 10.30495/zisti.2023.1989897.1166

DOR 20.1001.1.17354226.1402.18.1.4.1

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا | شاپا چاپی: ۱۷۳۵-۴۲۲۶ | شاپا الکترونیکی: ۲۷۱۷-۴۵۹۶ | نویسندگان: © حق مؤلف

مقدمه:

بهره گیری از سامانه های دارورسان برای افزایش راندمان درمان می توانست راه حلی برای بحران میکروارگانسیم های مقاوم به آنتی بیوتیک ها باشد. این سامانه ها با حمل دارو بر روی سطح و یا درون ساختار خود، قادر به آزادسازی آهسته، رسانش هدفمند، دارورسانی ترکیبی، ایجاد اثرات سینرژیک، کاهش غلظت داروی مورد نیاز و متعاقباً کاهش اثرات جانبی هستند (۴).

نانوبیوتیک ها که از ترکیب آنتی بیوتیک با انواع نانوساختارها (۵) شامل لیپوزوم، ذرات لیپیدی، میسل، کوانتوم دات، نانوذرات فلزی (طلا، نقره، روی، زینک ...) شکل میگیرند (۶) در جهت افزایش اثرگذاری بیشتر آنتی بیوتیک ها پایه گذاری شده اند.

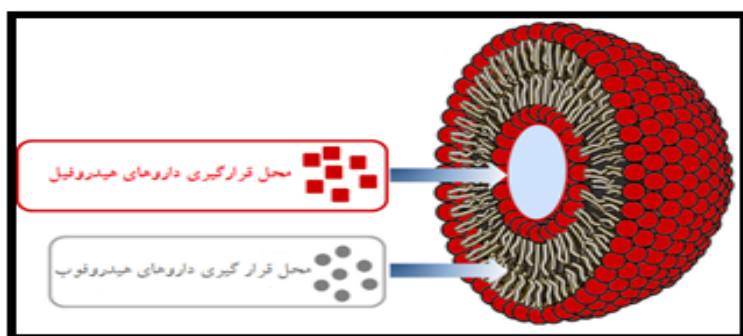
در میان طیف گسترده از نانوپلتفرم ها، یکی از رویکردهای تحویلی در حال بررسی برای آنتی بیوتیک ها، لیپوزوم ها هستند (۷-۸). این سیستم های نانو مبتنی بر لیپید به عنوان حامل های دارو در دهه ۱۹۷۰ معرفی شدند و از آن زمان، پیشرفت های عظیم در فناوری لیپوزوم باعث جلب توجه به استفاده آنها به عنوان سیستم های تحویل کارآمد برای داروهای ضدباکتری شده است (۹-۱۰).

هدف این مقاله مروری بررسی فواید لیپوزوم ها برای انتقال آنتی بیوتیک ها بوده و به موارد مختلف اشاره شده است.

الکساندر فیلیپینگ با مشاهده توقف رشد استافیلوکوک ها در حضور کپک پنی سیلیم نوتاتوم پادزیست ها یا آنتی بیوتیک ها را به دنیا معرفی کرد (۱). همه گیری بیماری های واگیردار در طی جنگ جهانی اول و دوم باعث توجه بیشتر به آنتی بیوتیک ها شد بطوری که انواع طبیعی، نیمه سنتزی و سنتزی (۲) آن گسترش پیدا کرد. گرچه آنتی بیوتیک ها باعث نجات تعداد زیادی از بیماران درگیر به عفونت شدند اما پس از چندی به دو دلیل استفاده از آنتی بیوتیک ها با وسواس دنبال شد. آنتی بیوتیک ها مولکول های سمی ترشح شده از میکروارگانسیم ها جهت مقابله با دیگر میکروارگانسیم ها است (۳) از این رو استفاده مکرر آنها می تواند اثرات جانبی بر روی سلول های انسانی داشته باشد همچنین در میکروارگانسیم ها نیز سازوکارهای مختلف برای مقابله با آنتی بیوتیک ها وجود دارد که پس از ورود به جامعه و مصرف، گونه های میکروبی مقاوم باقی می ماند بنابراین با ظهور هر آنتی بیوتیک گونه مقاوم تری از میکروارگانسیم ها بوجود آمده است و بیم آن وجود دارد که یک عمل ساده جراحی منجر به عفونت غیرقابل درمان و مرگ بیمار شود. از این رو ضرورت توسعه روش های درمانی جایگزین جهت مبارزه با میکروارگانسیم های بیماری زا احساس شد.

ساختار لیپوزوم

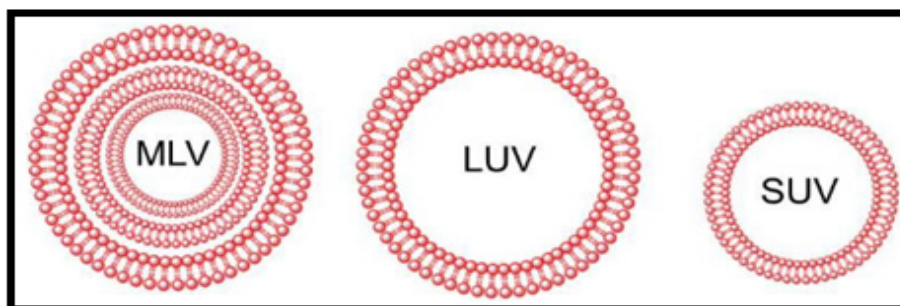
لیپوزوم ها ساختارهای کروی متشکل از لیپید است که الهام گرفته از غشا سلولی است. دیواره لیپوزوم ها از دو لایه لیپید تشکیل شده که دم های ابگریز لیپیدها به سمت یکدیگر و سرهای آبدوست در مجاورت با فضای بیرونی و حفره داخلی است (شکل ۱). لیپوزوم ها را می توان بر اساس روش ساخت، تعداد لایه، اندازه، بار و نوع اصلاح سطح طبقه بندی کرد.



شکل ۱: ساختار لیپوزوم و محل ذخیره شدن داروهای هیدروفیل و هیدروفوب

هیدراتاسیون فیلم خشک فسفولیپیدی است که برای اولین بار بنگهام از همین روش به ساخت لیپوزوم دست یافت. روش تبخیر فاز معکوس که به تهیه امولسیون روغن در آب می پردازد از دیگر روش های ساده است که می تواند جایگزین هیدراتاسیون فیلم خشک فسفولیپیدی شود. از روش های ساخت لیپوزوم می توان به روش مایع فوق بحرانی، روش کانال میکروفلوئیدی، روش حرارتی، روش پرش pH، روش آبدی و آبیگری مجدد، روش حذف دترجنت و روش تزریق حلال اشاره کرد (۱۱). استفاده از هر روش وابسته به مواد بکار گرفته شده و همچنین دستیابی به فرمولاسیون لیپوزومی با ویژگی های دلخواه است؛ مثلا روش تبخیر فاز معکوس مناسب برای محصور سازی مولکول های سنگین است اما برای پیوندها که در حلال آلی دنا توره می شوند مناسب نیست (۱۱) و یا برای بدست آوردن فرمولاسیونی همگن نیاز است از روش آبدی و آبیگری مجدد استفاده شود.

از نظر تعداد لایه لیپوزوم ها به گروه های تک لایه (کوچک و بزرگ) و چند لایه تقسیم می شوند. لیپوزوم تک لایه (LUV و SUV) دارای فضای داخلی بزرگ بوده و امکان بارگیری داروی هیدروفیل بیشتری دارد. لیپوزوم چند لایه (MLV) که ساختاری همانند پیاز دارد از لایه های چندگانه درون هم تشکیل شده است (شکل ۲) و امکان بارگیری بیشتر داروهای هیدروفوب را دارد (۱۱). با توجه به مواد بکار گرفته شده در فرمولاسیون لیپوزوم ها، انواع آنیونی، کاتیونی و خنثی قابل تهیه است. برای القا بار در لیپوزوم ها می توان از مولکول های لیپیدی باردار (فسفاتیدیل گلیسرول) و یا غیرلیپیدی باردار (دی ستیل فسفات) با مقادیر مولی متنوع استفاده کرد تا بار مورد نظر در ذرات لیپوزومی القا شده و جهت بکارگیری برای هدف معینی استفاده شود (۱۲). لیپوزوم ها را می توان با کمک روش های ساده تا پیچیده، تهیه کرد. یکی از متداول ترین روش ها



شکل ۲: انواع لیپوزوم از نظر تعداد لایه

و در لیپوزوم است (۱۴). بهره گیری از مولکول های طبیعی که در بدن وجود دارد مثل انواع لیپیدها، آلبومین، اسیدهای نوکلئیک و غیره برای غلبه بر این محدودیت مناسب است زیرا مسیر تجزیه آنها در بدن مشخص است از این رو لیپوزوم ها که از لیپیدها تشکیل شده اند از سامانه های دارویی زیست سازگار است (۱۵) که پس از مصرف سمیت ایجاد نمی کند.

انتقال داروهای آبیگری

فواید لیپوزوم ها

زیست سازگاری

یکی از محدودیت های سامانه های دارورسان ویژگی زیست سازگاری است. لازم است این مواد پس از ورود به بدن باعث برانگیختن واکنش های التهابی و الرژیک نشوند (۱۳)؛ همچنین مواد و مسیر تجزیه آنها معلوم بوده و سمیت ایجاد نکنند. از دیگر ویژگی های مواد زیست سازگار عدم تجمع آن در داخل سلول

بیشترین مولکول های تشکیل دهنده بدن، مولکول های آب هستند. ورود و انتقال دارو به هر بافتی نیاز به حلالیت در شرایط آبدوست درون بدن دارد از این رو استفاده از داروهای کم محلول و یا نامحلول در آب با محدودیت مواجه است. در ساختار لیپوزوم فضاهای هیدروفوب وجود دارد که می تواند باعث گیر انداختن مولکول های هیدروفوب شود. از آنتی بیوتیک های نامحلول و یا کم محلول در آب می توان به سیپروفلوکساسین (۱۶)، آزیترومایسین (۱۷) و اوفلوکساسین (۱۸) اشاره کرد که فرمولاسیون های لیپوزومی آن تهیه شده اند.

انتقال دو دارو

وجود فضاهای آبدوست و آبگریز در لیپوزوم امکان بارگیری همزمان دو نوع داروی آبدوست و آبگریز را فراهم می کند. بنابراین طراحی فرمولاسیون های دارویی که از دو نوع دارو ساخته شده باشد می تواند علاوه بر بی نیاز کردن بیمار برای مصرف جداگانه داروها، اثر سینرژیک نیز به همراه داشته باشد. اثر سینرژیک فرمولاسیون لیپوزومی کلسیتین-سیپروفلوکساسین در برابر سودوموناس اثرزینوزا مقاوم (۱۹)، داپتومایسین-کلاریترومایسین در برابر استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی سیلین (۲۰) و کلسیتین-آزیترومایسین (۲۱) به اثبات رسیده است.

افزایش دسترسی زیستی دارو

داروهای خوراکی پس از ورود به معده و روده بدلیل تجزیه و یا عدم شیب غلظت مناسب، کاملا جذب و وارد گردش خون نمی شوند. داروهایی که حلالیت و یا جذب (بر اساس طبقه بندی بیوداروسازی کلاس های ۲ و ۴ داروها) نفوذپذیری پایینی دارند با مشکل عدم جذب مناسب روبرو هستند بطوریکه دوزهای مصرفی بالا می توانند غلظت مناسب از دارو را در خون فراهم کند. لیپوزوم ها در ابعاد نانو می توانند داروها را از عوامل تجزیه کننده ترشحات دستگاه گوارش محافظت کنند و شیب غلظت بالاتری از دارو در روده ایجاد نمایند تا داروی بیشتری وارد گردش خون شود (۲۲).

رهش آهسته

یکی از مزایای اصلی انتقال آنتی بیوتیک ها به درون لیپوزوم، امکان کنترل آزادسازی آنتی بیوتیک محبوس شده است. بسته به ترکیب مولکولی لیپوزوم و حضور عوامل تحریک کننده خاص مانند اسیدیته یا گرما، می توان آنها را به گونه ای طراحی کرد که به طور کنترل شده از هم پاشیده و سپس داروها را در جریان خون آزاد کنند (۲۳-۲۴). این امکان وجود دارد که فرآیند آزادسازی دارو در محل عفونت اتفاق بیفتد، و یا مدت زمان طولانی تری در گردش خون باقی بماند تا از تعداد دفعات مصرف دارو ممانعت کرده و سمیت سیستمی ناشی از آن کاهش یابد (۱۳، ۲۵-۲۶). آزادسازی پایدار آنتی بیوتیک ممکن است به تنهایی بسیار مفید باشد در برابر سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک زیرا این امکان را فراهم می کند که غلظت بالاتر از حداقل مهار کننده باکتری (MIC) را بدون سمیت ثانویه حفظ کند. آزادسازی کنترل شده آنتی بیوتیک امکان درمان عفونت های سویه های مقاوم را با فراهم کردن غلظت بالاتر از حداقل غلظت مهار کننده باکتری (MIC) بدون ایجاد سمیت ثانویه ایجاد می کند.

پایداری بیشتر در گردش خون

فراهم کردن راهکارهایی که امکان حضور طولانی مدت دارو در گردش خون را میسر سازد برای آنتی بیوتیک هایی که فعالیت ضد باکتری کنده دارند بسیار کارآمد می باشد. فعالیت ضد میکروبی بتالاکتام ها و ونکومایسین وابسته به زمان بوده و برای حفظ غلظت پلاسمایی در محدوده سطح درمان، نیاز به مصرف مکرر آنهاست (۲۷) که این موضوع می تواند اثرات سمی دارو را افزایش دهد. لیپوزوم های کوچک و پگیده شده (روی سطح لیپوزوم پلی اتیلن گلیکول متصل شود) قادر به فرار از سیستم رتیکلواندوتلیال و تجزیه انزیمی ناخواسته بوده و به مدت طولانی تری در گردش خون باقی می مانند (۲۸). محصورسازی ونکومایسین و یا سیپروفلوکساسین در لیپوزوم های

پگیله منجر به افزایش زمان حضورشان در گردش خون شده است و نیاز به مصرف مکرر آنها را مرتفع کرده است (۲۹-۳۰).

انتقال هدفمند

سطح ساختار لیپوزوم ها امکان بارگیری و اتصال مولکول هایی مثل پروتئین، آنتی بادی و یا مولکولی که قادر به اتصال به گیرنده سلول معینی باشد را داراست این ویژگی باعث می شود که لیپوزوم بتواند خود را به بافت و یا سلول معینی برساند و دارو را در مجاورت بافت هدف آزاد نماید (۳۱-۳۳). انتقال هدفمند دارو میتواند باعث کاهش غلظت داروی مورد نیاز شده و به تبع آن تجمع دارو در بافت های سالم را کاهش دهد. چنین رویکردی برای استفاده از داروهایی که بدلیل اثر سمیت با محدودیت مواجه هستند بسیار مفید است مثلاً ونکومايسين باعث سمیت کلیوی و شنوایی (۳۴) می شود و طراحی فرمولاسیونی با انتقال هدفمند می تواند اثر سمیت آن را کاهش دهد (۳۵).

افزایش اثر ضد میکروبی

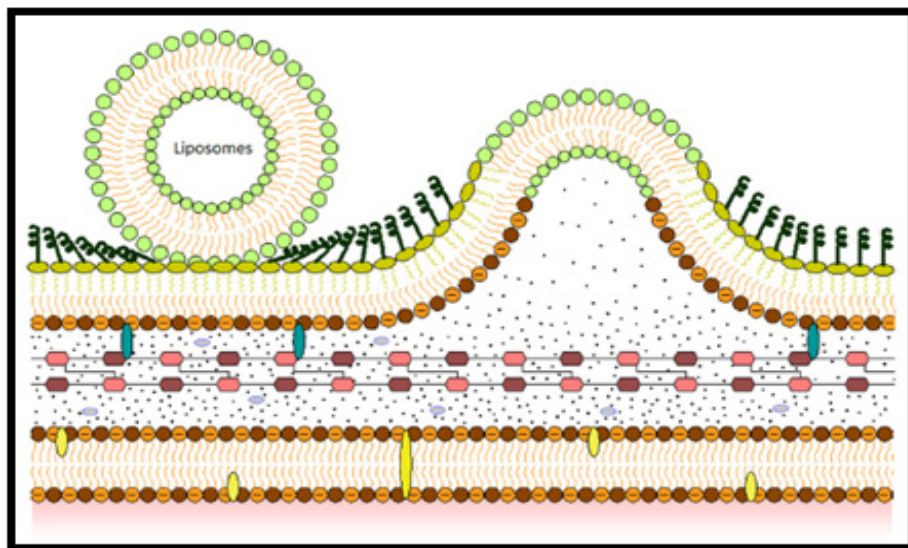
یکی از ویژگی های برجسته لیپوزوم های حاوی آنتی بیوتیک، افزایش فعالیت ضدباکتریایی نسبت به آنتی بیوتیک مربوطه در فرم آزاد است. به واقع، چندین تحقیق فرمولاسیون های لیپوزومی آنتی بیوتیک با تقویت پتانسیل حتی نسبت به سویه های مقاوم توصیف کرده اند. به عنوان مثال، کاهش MIC پپیپراکتام در برابر سودوموناس اثرژینوزا مقاوم (۱۲)، کلیندامایسین در برابر گاردنرلا واژینالیس (۳۶) سیپروفلوکساسین و جنتامایسین در مقابل بیشتر باکتری های مقاوم معمولی نظیر سودوموناس اثرژینوزا، کلبسیلا پنومونیه و اشرشیاکلی در شکل لیپوزومی نسبت به فرم آزاد هر یک از آنتی بیوتیک های نامبرده می باشد (۳۷-۳۹). همسانی لیپوزوم و غشا باکتری از نظر مولکول های تشکیل دهنده، باعث تعامل بین آنها می شود. وجود برخی فسفولیپیدها که دارای اتانول آمین هستند

باعث شکل گیری لیپوزوم هایی با نام فیوژنیک می شود. این لیپوزوم ها در مجاورت باکتری های گرم منفی ابتدا با لیپولی ساکاریدهای سطح باکتری برهمکنش داده و باعث افقی شدن ساختارهای پلی ساکاریدی می شود از این رو لیپوزوم به غشا خارجی باکتری دست می یابد سپس با غشا خارجی باکتری ادغام شده و محتویات دارویی خود را به فضای پری پلاسمی باکتری تخلیه می کند و از آنجا داروها با کمک پروتئین های انتقال دهنده وارد باکتری می شود (شکل ۳). این لیپوزوم ها در مواجهه با باکتری های گرم مثبت ابتدا با لایه تیکوویک اسید برهمکنش داده سپس به لایه پپتیدوگلیکان رسیده که نوع برهمکنش با آن مشخص نبوده و با غشا سیتوپلاسمی ادغام می شود (شکل ۴) و پس از آن دارو به باکتری منتقل می شود (۴۰)

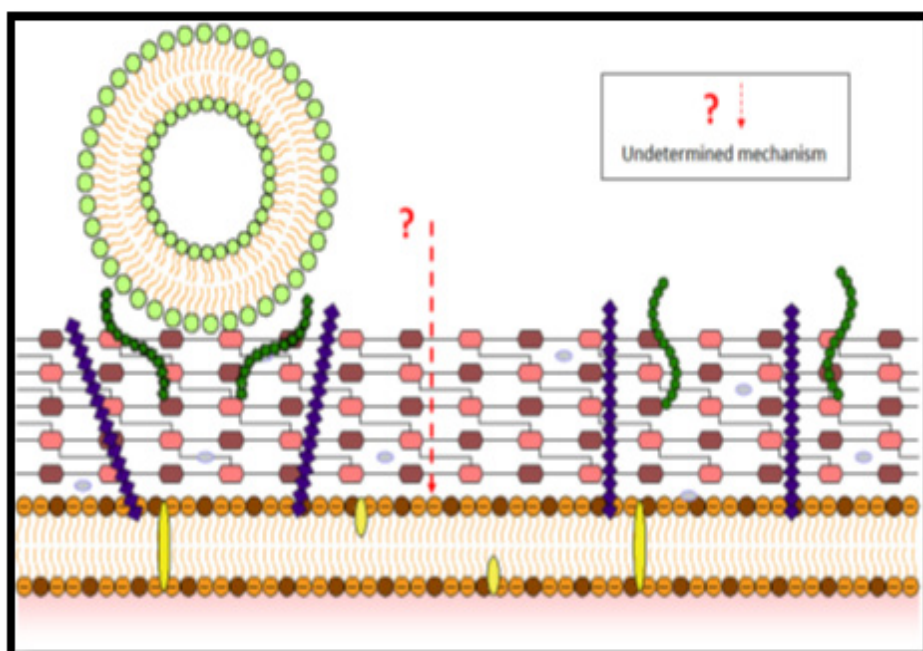
حضور فسفولیپیدهای فسفاتیدیل کولین/ فسفاتیدیل گلیسرول لیپوزوم های فلویدوزم را بوجود می آورد (۴۲) که تعامل لیپوزوم و غشا باکتری را افزایش می دهد. نتیجه افزایش تعامل لیپوزوم با باکتری تحویل هر چه بیشتر محتوای آنتی بیوتیکی لیپوزوم به باکتری بوده که منجر به کاهش MIC می شود. علاوه بر نوع فسفولیپیدهای شرکت کننده در لیپوزوم، بار سطحی لیپوزوم نیز می تواند از عوامل موثر در افزایش اثر لیپوزوم های حاوی آنتی بیوتیک باشد. بطور کلی لیپوزوم های کاتیونی اثر ضد میکروبی قوی تری نسبت به انواع خنثی و آنیونی از خود نشان میدهد (۳۸) زیرا می توانند با غشا باکتری ها که بار منفی دارند واکنش قوی تری ایجاد نمایند.

غلبه بر مقاومت میکروبی

کاهش نفوذپذیری غشا و یا افزایش تعداد پمپ های افلاکس از مکانیسم های مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک هاست. لیپوزوم ها قادر به تعامل با غشا باکتری ها بوده و نفوذپذیری آنها را نسبت به دارو افزایش می دهند. لیپوزوم های حاوی آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزید می توانند با موفقیت عفونت هایی که توسط سویه های مقاوم سویه های



شکل ۳: وضعیت افقی لیپوپلی ساکاریدها و رخداد پدیده ادغام غشا خارجی باکتری گرم منفی با غشا لیپوزوم (۴۱)



شکل ۴: برهمکنش لیپوزوم با لایه تیکوییک اسید باکتری های گرم مثبت (۴۱)

های کادر درمان در بیمارستان ها، عفونت های حاصل از بیوفیلیم هاست که نسبت به عوامل ضد میکروبی مقاوم هستند. لیپوزوم ها قادر به نفوذ به درون ماتریکس بیوفیلیم بوده و می توانند آنتی بیوتیک را در مجاورت باکتری مستقر در بیوفیلیم آزاد سازند (۴۷). در همین رابطه معلوم شده است که فرمولاسیون لیپوزومی بر بیوفیلیم استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی سیلین در شرایط *IN VIVO* و *IN VITRO* اثر ضد میکروبی داشته باشد در حالیکه آنتی بیوتیک آزاد بر روی آن اثرگذار نبوده است. در مطالعه دیگری نیز لیپوزوم های حاوی ونکومایسین و سیپروفلوکساسین امکان درمان استئومیلیت حاصل از استافیلوکوکوس ارئوس را به اثبات رساند (۴۸). از این رو لیپوزوم ها می توانند راهکاری برای مبارزه با بیوفیلیم های میکروبی باشند.

معایب فرمولاسیون های لیپوزومی

تهیه فرمولاسیون های لیپوزومی نیاز به دست ورزی زیادی دارد بطوری که ویژگی های نهایی آنها، مثل درصد داروی انکپسوله، پایداری فیزیکی و یا شیمیایی، اندازه، بار و ... وابسته به کوچکترین جزئیات روش آماده سازی فرمولاسیون لیپوزومی است به همین دلیل بدست آوردن پروتکلی که امکان تهیه فرمولاسیون هایی با ویژگی های تکرارپذیر را فراهم سازد دشوار است (۴۹).

یکی دیگر از معایب لیپوزوم ها قیمت بالایی است که بدلیل استفاده از فسفولیپید به مصرف کننده ارائه می شود. فسفولیپید مهمترین ماده در تهیه لیپوزوم بوده و کیفیت آن بر فرمولاسیون بسیار موثر است. کیفیت فسفولیپید وابسته به درصد خالص سازی و منبعی است که از آن استخراج شده است و با توجه به درجه خلوص قیمت آن بیشتر می شود به همین دلیل داروهای مبتنی بر لیپوزوم گران قیمت هستند.

داروهای تجاری

فواید لیپوزوم برای حمل آنتی بیوتیک ها باعث شده که این نوع از فرمولاسیون ها از مقیاس آزمایشگاهی به صنعت راه یابند و انواع مختلفی از داروهای لیپوزومی که

بالینی سودوموناس اثرژینوزا ایجاد شده اند را درمان کنند (۴۳). فلویدوزم پلی میکسین B قادر به کاهش MIC در برابر سویه های مقاوم سودوموناس اثرژینوزا نسبت به شکل آزاد پلی میکسین B بوده و غلظت بالاتری از آنتی بیوتیک در باکتری ایجاد کرد (۴۴). بنابراین، فرمولاسیون های لیپوزومی قادر به غلبه بر یکی از موثرترین مکانیسم های مقاومت باکتری های گرم منفی است.

علاوه بر این، لیپوزوم ها امکان ممانعت از هیدرولیز آنزیمی آنتی بیوتیک ها را که یکی دیگر از مکانیسم های مقاومت باکتری ها است، فراهم می کند. در فضای پری پلاسمی باکتری های گرم منفی انزیم های بتالاکتاماز باعث شکست ساختار این دسته از آنتی بیوتیک ها شده و آنها را غیرفعال می سازد. لیپوزومه کردن پیراسیلین نشان داد که از هیدرولیز شدن آن در استافیلوکوک جلوگیری کرده و فعالیت ضد باکتری آن حفظ شده است (۵۴).

برخی از عوامل میکروبی مثل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و یا انگل لیشمانیا در اندامک های سلولی پنهان می شوند. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس با قرارگیری در لیپوزوم ماکروفاژها، عفونت طولانی مدتی را بوجود می آورد که از بین بردن آن با پیچیدگی همراه است. ذرات لیپوزومی با ابعاد بزرگ که توسط سیستم ایمنی قابل شناسایی هستند میتوانند راه حل مناسبی برای بلعیده شدن توسط ماکروفاژها و انتقال آنتی بیوتیک درون آنها به لیپوزوم ها باشد که عامل عفونت در آن قرار دارد. در همین راستا مطالعات نشان داد لیپوزوم ریفابوتین اثر درمانی بیشتری نسبت به داروی آزاد برای عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس داشته و حتی پاسخ های التهابی مخرب را در اعضا آلوده کاهش داده است (۴۶).

برخی از باکتری ها می توانند فاز زندگی خود را از پلانکتونی به بیوفیلیمی تغییر دهند. بیوفیلیم حاصل اجتماع باکتری هایی است که توسط ماتریکس پلی ساکارییدی از استرس های خارجی حفظ می شود. این ماتریکس مانع از نفوذ عوامل ضد باکتری شده و منجر به مقاومت آنتی بیوتیکی می شود. یکی از دغدغه

جدول ۱: لیستی از داروهای تجاری لیپوزومی برای درمان انواع عفونت ها

نام تجاری دارو	ماده فعال کپسول شده	نوع عفونت
Ambisome®	آمفوتیریسین B	عفونت های قارچی
Amphotec®/Amphocil®	آمفوتیریسین B	عفونت های قارچی
Abelcet®	آمفوتیریسین B	عفونت های قارچی
Epaxal®	ویروس غیرفعال هپاتیت A	هپاتیت A
Arikayce®	آمیکاسین	بیماری ریوی حاصل از مایکوباکتریوم
Arikace™	آمیکاسین	سودوموناس آئروژینوزا در سیستم فیبروزیس
ALIS	آمیکاسین	بیماری ریوی بدون منشا مایکوباکتریوم
Vaxisome	ویروس غیرفعال آنفولانزا	آنفولانزا
JVRS-100	ویروس غیرفعال آنفولانزا	آنفولانزا
Nyotran	نیاستین	عفونت های قارچی
Vaxfectin	پلاسمید DNA ایی آنفولانزا	آنفولانزا

نتیجه گیری:

ساخته شده اند زیست سازگار بوده و دوگانه دوستی آنها امکان حمل داروهای هیدروفیل و هیدروفوب را فراهم کرده است. این نوع فرمولاسیون دارویی قابلیت انتقال هدفمند دارو را داشته و حتی می تواند به صورت کنترل شده دارو را آزاد نماید. مقابله با مکانیسم های مقاومت میکروبی و افزایش قدرت ضد میکروبی آنتی بیوتیک باعث شده است علی رغم قیمت بالا، داروهای لیپوزومی حامل آنتی بیوتیک در قفسه داروخانه ها

مورد تایید FDA قرار گرفته اند گسترش یابد. در جدول ۱ بخشی از این داروهای تجاری ارائه شده است (۵۰). طراحی و گسترش آنتی بیوتیک های جدید باعث توسعه عوامل میکروبی قوی تری شده و نیاز به شکل های دارویی جدید برای مقابله با خطر عفونت کاملا درک شده است. بهره گیری از حامل های دارویی مثل لیپوزوم نشان میدهد که یکی از راهکارهای مناسب در این زمینه است. لیپوزوم ها که از مولکول های طبیعی

تقدیر و تشکر:

نویسنده از داوران گرامی مجله دانش زیستی تشکر می کند.

تعارض منافع:

نویسنده این مقاله عنوان می کند که هیچ تعارضی وجود ندارد.

References

- 1- Gaynes R. The discovery of penicillin—new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging infectious diseases*. 2017;23(5):849.
- 2- Leisner JJ. The diverse search for synthetic, semisynthetic and natural product antibiotics from the 1940s and up to 1960 exemplified by a small pharmaceutical player. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:976.
- 3- Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of molecular evolution*. 2020;88:26-40.
- 4- Marchianò V, Matos M, Serrano-Pertierra E, Gutiérrez G, Blanco-López MD. Vesicles as antibiotic carrier: State of art. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;585:119478.
https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119478
- 5- Elfadil D, Elkhatib WF, El-Sayyad GS. Promising advances in nanobiotic-based formulations for drug specific targeting against multidrug resistant microbes and biofilm-associated infections. *Microbial Pathogenesis*. 2022:105721.
DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105721
- 6- Tammam SN, Lamprecht A. Nanostructures in drug delivery. *Pharmaceutical Nanotechnology: Innovation and Production*, Wiley-VCH, Weinheim. 2017. **https://doi.org/10.1002/9783527800681.ch6**
- 7- Aslam B., Wang W., Arshad M.I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M.H., Nisar M.A., Alvi R.F., Aslam M.A., Qamar M.U., et al. Antibiotic Resistance: A Rundown of a Global Crisis. *Infect. Drug Resist.* 2018;11:1645–1658.
doi: 10.2147/IDR.S173867.
- 8- Zhang L., Pornpattananangku D., Hu C.M.J., Huang C.M. Development of Nanoparticles for Antimicrobial Drug Delivery. *Curr. Med. Chem.* 2010;17:585–594.
doi: 10.2174/092986710790416290
- 9- Drulis-Kawa Z., Dorotkiewicz-Jach A. Liposomes as Delivery Systems for Antibiotics. *Int. J. Pharm.* 2010;387:187–198.
doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.11.033.
- 10- Gomez A.G., Hosseinidoust Z. Liposomes for Antibiotic Encapsulation and Delivery. *ACS Infect. Dis.* 2020;6:896–908.
doi: 10.1021/acscinfecdis.9b00357.
- 11- Nsairat H, Khater D, Sayed U, Odeh F, Al Bawab A, Alshaer W. Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*. 2022; 8(5): e09394.
- 12- Mirzakhanelou H, Khoshnevis Zadeh R, Zare Karizi S. Preparation of Pipractam Liposomal Formulations and Evaluation of Antimicrobial effect on *Pseudomonas aeruginosa*. *Cellular and Molecular Research (Iranian Journal of Biology)*. 2022 ; 35(4):527-41.
- 13- Chandy T. Biocompatibility of materials and its relevance to drug delivery and tissue engineering. *InBiointegration of medical implant materials 2020* (pp. 297-331). Woodhead Publishing.
https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102680-9.00012-3
- 14- Raja MM, Lim PQ, Wong YS, Xiong GM, Zhang Y, Venkatraman S, Huang Y. Polymeric nanomaterials: methods of preparation and characterization. *InNanocarriers for drug delivery 2019* (pp. 557-653). Elsevier.
- 15- Dymek M, Sikora E. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems—The current state. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2022:102757.
https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102757
- 16- Cipolla D, Blanchard J, Gonda I. Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections. *Pharmaceutics*. 2016 ;8(1):6.
https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8010006
- 17- Vanić Ž, Rukavina Z, Manner S, Fallarero A, Uzelac L, Kralj M, Amidžić Klarić D, Bogdanov A, Raffai T, Virok DP, Filipović-Grčić J. Azithromycin-liposomes as a novel approach for localized therapy of cervicovaginal bacterial infections. *International Journal of Nanomedicine*. 2019 ;30:5957-76.
- 18- Furneri PM, Fresta M, Puglisi G, Tempera G. Ofloxacin-loaded liposomes: in vitro activity and drug accumulation in bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(9):2458-64.
DOI: https://doi.org/10.1128/aac.44.9.2458-2464.2000
- 19- Wang S, Yu S, Lin Y, Zou P, Chai G, Yu HH, Wickremasinghe H, Shetty N, Ling J, Li J, Zhou Q. Co-delivery of ciprofloxacin and colistin in liposomal formulations with enhanced in vitro antimicrobial activities against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmaceutical research*. 2018;35:1-3.
- 20- Li Y, Su T, Zhang Y, Huang X, Li J, Li C. Liposomal

co-delivery of daptomycin and clarithromycin at an optimized ratio for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Drug Delivery*. 2015 22(5):627-37.

21- Wallace SJ, Nation RL, Li J, Boyd BJ. Physicochemical aspects of the coformulation of colistin and azithromycin using liposomes for combination antibiotic therapies. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2013 May 1;102(5):1578-87.

https://doi.org/10.1002/jps.23508

22- Özyazıcı M, Gökçe EH, Yurdasiper A. Nanosized Drug Delivery for Enhancement of Oral Bioavailability. *Patenting Nanomedicines: Legal Aspects, Intellectual Property and Grant Opportunities*. 2012:305-43.

23- Abu Lila A.S., Ishida T. Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications. *Biol. Pharm. Bull.* 2017;40:1-10.

doi: 10.1248/bpb.b16-00624.

24- Lian T, Ho R.J. Trends and Developments in Liposome Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci.* 2001;90:667-680.

doi: 10.1002/jps.1023.

25- Zazo H., Colino C.L., Lanao J.M. Current Applications of Nanoparticles in Infectious Diseases. *J. Control. Release*. 2016;224:86-102.

doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.008

26- Lim S.B., Banerjee A., Önyüksel H. Improvement of Drug Safety by the Use of Lipid-Based Nanocarriers. *J. Control. Release*. 2012;163:34-45.

doi: 10.1016/j.jconrel.2012.06.002

27- eekha S., Terrell C.L., Edson R.S. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin. Proc.* 2011;86:156-167

doi: 10.4065/mcp.2010.0639.

28- Crommelin D.J.A., van Hoogevest P., Storm G. The Role of Liposomes in Clinical Nanomedicine Development. What Now? Now What? *J. Control. Release*. 2019;318:256-263.

doi: 10.1016/j.jconrel.2019.12.023

29- Ellbogen M.H., Olsen K.M., Gentry-Nielsen M.J., Preheim L.C. Efficacy of Liposome-Encapsulated Ciprofloxacin Compared with Ciprofloxacin and Ceftriaxone in a Rat Model of Pneumococcal Pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;51:83-91.

doi: 10.1093/jac/dkg024

30- Muppidi K., Wang J., Betageri G., Pumerantz A.S.

PEGylated Liposome Encapsulation Increases the Lung Tissue Concentration of Vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:4537-4542.

doi: 10.1128/AAC.00713-11.

31- Gaspar M.M., Radomska A., Gobbo O.L., Bakowsky U., Radomski M.W., Ehrhardt C. Targeted Delivery of Transferrin-Conjugated Liposomes to an Orthotopic Model of Lung Cancer in Nude Rats. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012;25:310-318.

doi: 10.1089/jamp.2011.0928.

32- Nogueira E., Gomes A.C., Preto A., Cavaco-Paulo A. Design of Liposomal Formulations for Cell Targeting. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2015;136:514-526.

doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.09.034.

33- Alhariri M., Azghani A., Omri A. Liposomal Antibiotics for the Treatment of Infectious Diseases. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013;10:1515-1532.

doi: 10.1517/17425247.2013.822860.

34- Uda K, Suwa J, Ito K, Hataya H, Horikoshi Y. Ototoxicity and nephrotoxicity with elevated serum concentrations following vancomycin overdose: a retrospective case series. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(5):450-5.

35- Sande L., Sanchez M., Montes J., Wolf A.J., Morgan M.A., Omri A., Liu G.Y. Liposomal Encapsulation of Vancomycin Improves Killing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* in a Murine Infection Model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012;67:2191-2194.

doi: 10.1093/jac/dks212

36- Moghadasipour M., khoshneviszadeh R., Noorbakhsh F. Preparation and evaluation of biophysical and microbial properties of clindamycin liposome. The first national event and conference of convergent sciences and technologies and quantum technologies. 2023

37- Mugabe C., Halwani M., Azghani A.O., Lafrenie R.M., Omri A. Mechanism of Enhanced Activity of Liposome-Entrapped Aminoglycosides against Resistant Strains of *Pseudomonas Aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50:2016-2022.

doi: 10.1128/AAC.01547-05.

38- Gubernator J., Drulis-Kawa Z., Dorotkiewicz-Jach A., Doroszkiewicz W., Kozubek A. In Vitro Antimicrobial Activity of Liposomes Containing Ciprofloxacin, Meropenem and Gentamicin Against Gram-Negative Clinical Bacterial Strains. *Int. J. Pharm.* 2007;315:59-66.

doi: 10.2174/157018007784620040.

39- Bakker-Woudenberg I.A.J.M., ten Kate M.T., Guo L., Working P., Mouton J.W. Improved Efficacy of Ciprofloxacin Administered in Polyethylene Glycol-Coated Liposomes for Treatment of Klebsiella Pneumoniae Pneumonia in Rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:1487-1492.

doi: 10.1128/AAC.45.5.1487-1492.2001

40- Furneri P.M., Fresta M., Puglisi G., Tempera G. Ofloxacin-Loaded Liposomes: In Vitro Activity and Drug Accumulation in Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44:2458-2464.

doi: 10.1128/AAC.44.9.2458-2464.2000

41- Santos RS, Figueiredo C, Azevedo NF, Braeckmans K, De Smedt SC. Nanomaterials and molecular transporters to overcome the bacterial envelope barrier: Towards advanced delivery of antibiotics. *Advanced drug delivery reviews.* 2018;136:28-48.

42- Wang Z., Ma Y., Khalil H., Wang R., Lu T., Zhao W., Zhang Y., Chen J., Chen T. Fusion between Fluid Liposomes and Intact Bacteria: Study of Driving Parameters and in Vitro Bactericidal Efficacy. *Int. J. Nanomedicine.* 2016;11:4025-4036.

doi: 10.2147/IJN.S55807

43- Mugabe C., Halwani M., Azghani A.O., Lafrenie R.M., Omri A. Mechanism of Enhanced Activity of Liposome-Entrapped Aminoglycosides against Resistant Strains of Pseudomonas Aeruginosa. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50:2016-2022.

doi: 10.1128/AAC.01547-05.

44- Alipour M., Halwani M., Omri A., Suntres Z.E. Antimicrobial Effectiveness of Liposomal Polymyxin

B against Resistant Gram-Negative Bacterial Strains. *Int. J. Pharm.* 2008;355:293-298. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.11.035

45- Nacucchio M.C., Bellora M.J., Sordelli D.O., D'Aquino M. Enhanced Liposome-Mediated Activity of Piperacillin against Staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985;27:137-139.

doi: 10.1128/AAC.27.1.137

46- Gaspar MM, Neves S, Portaels F, Pedrosa J, Silva MT, Cruz ME. Therapeutic efficacy of liposomal rifabutin in a Mycobacterium avium model of infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2000;44(9):2424-30.

47- Singh S, Singh SK, Chowdhury I, Singh R. Understanding the mechanism of bacterial biofilms resistance to antimicrobial agents. *The open microbiology journal.* 2017;11:53.

48- Kadry A.A., Al-Suwayeh S.A., Abd-Allah A.R.A., Bayomi M.A. Treatment of Experimental Osteomyelitis by Liposomal Antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004;54:1103-1108.

doi: 10.1093/jac/dkh465.

49- Andra VV, Pammi SV, Bhatraju LV, Ruddaraju LK. A comprehensive review on novel liposomal methodologies, commercial formulations, clinical trials and patents. *BioNanoScience.* 2022;12(1):274-91

50- Ferreira M, Ogren M, Dias JN, Silva M, Gil S, Tavares L, Aires-da-Silva F, Gaspar MM, Aguiar SI. Liposomes as antibiotic delivery systems: A promising nanotechnological strategy against antimicrobial resistance. *Molecules.* 2021;26(7):2047.

DOI: 10.3390/molecules26072047