



Derleme Makalesi /Review Article

Lipozomlar ve Taşıma Sistemleri Liposomes and Transport Systems

Ümit Yaşar¹, Umut Kökbaşı², Zehra Gül Yaşar³

¹Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Göle Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü, Ardahan

²Girne Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Girne, KKTC

³Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Göle Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Ardahan

Öz

Nanoteknoloji çok disiplinli bir alandır. Nanoteknoloji ile üretilen nano yapıların fiziksel, optik ve elektronik özellikleri bireysel kullanılan moleküllerden ve yığımsal katılardan daha farklıdır. Bu durum, nanoyapılar üzerine odaklanılmayı ve üzerinde çalışılmayı anlamlı kılmaktadır. Nanopartikül mühendisliği ile tasarlanan bu yapılara lipozomlar, dendrimerler, demir oksitler ve polimer yapılar örnek olarak verilebilir. Günümüzde bu tip nanopartiküller kanser hastalarının mevcut klinik yönetiminin iyileştirilmesinde, tümör tespitinde, ilaç hedeflemede etkin olarak araştırılmaktadır. Bu derlemede, ilaç kapsülleme, temel olarak biyolojik dağılımdaki değişiklikler ve ilaçların belirli dokulara hedeflenmesi yoluyla terapötik ilaçları geliştirme fırsatı veren lipozom nanopartikülleri üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lipozom, Taşıma, Nanoteknoloji.

Abstract

Nanotechnology is a multidisciplinary field. The physical, optical and electronic properties of nanostructures produced by nanotechnology are different from individual molecules and bulk solids. This makes it meaningful to focus and study on nanostructures. Liposomes, dendrimers, iron oxides and polymer structures can be given as examples of these structures designed by nanoparticle engineering. Today, such nanoparticles are being investigated effectively in improving the current clinical management of cancer patients, tumor detection, and drug targeting. This review focuses on liposome nanoparticles that give the opportunity to develop therapeutic drugs through drug encapsulation, mainly changes in biodistribution, and targeting of drugs to specific tissues.

Key Words: Liposomes, Transport. Nanotechnology.

İletişim adresi/Address for Correspondence:

Ümit Yaşar: <https://orcid.org/0000-0002-3486-6676>

Umut Kökbaşı: <https://orcid.org/0000-0003-4028-3458>

Zehra Gül Yaşar: <https://orcid.org/0000-0001-6660-2643>

e-mail: umityasar@ardahan.edu.tr

Geliş tarihi/Received:21 Ekim 2020, Kabul tarihi/Accepted:15 Aralık 2020 Çevrimiçi yayın/Published online:30 Aralık 2020

GİRİŞ

Son yıllarda araştırmalarda yapılan yenilikçi yaklaşımlar ilaç verme teknikleri ve ilaç doku etkileşimlerini anlamamıza önemli bir katkı sağlamıştır. Geçmiş yıllarda birçok kemoterapötik ilaç ve gen terapisi geliştirilmiş olsa da, bunların etkinliği, toksisite ve hedef bölgeye etkili bir şekilde ulaşmama nedeniyle istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Terapötik ajanların tümörlere istenen konsantrasyonda iletilmemesi, tümör mikro ortamına özgü kısıtlamalardan veya terapötik ajanların biyoaktivitesi ve biyoyararlanımından kaynaklanmaktadır. Dolaşım veya biyotransformasyon eliminasyonuna bağlı düşük biyoyararlanım da terapötik ajanların hedef bölgeye verilmesinin bozulmasına katkıda bulunur. Mononükleer fagosit sistem, terapötik ajanların dolaşımdan uzaklaştırılmasında çok etkilidir, dolayısıyla hedef bölgeye iletimi engeller. Yüksek interstisyel basıncın bir sonucu olarak ilaçların sınırlı difüzyonundan kaynaklanan ilaç dağıtımındaki zorluklar ve intravenöz olarak uygulanan ilaçların sistemik dolaşım tarafından hızlı klirensi, tümör bölgelerinde yeterli ilaç alımını engellemektedir. İlaç dağıtımıyla ilişkili bu zorluklar, iyileştirilmiş klinik sonuçlar için ilaçların / moleküllerin hedef bölgelere verilmesine yardımcı olan yöntemler geliştirmeyi amaçlayan “ilaç dağıtım” alanındaki araştırmaları teşvik etmiştir. ¹⁻³

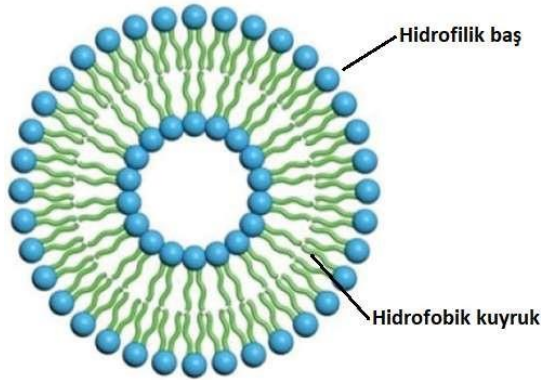
Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, lipozomlar, birçok disiplinde aktif bileşik terapisi için bir taşıyıcı sistem ve bunların yeni ürünlerinde (farmasötik, kozmetik ve gıda endüstrilerindeki uygulamalarında..vs.) yer bulmuştur. Lipozomların, muhtemelen hidrofobik ve hidrofilik ilaç bileşiklerini içerecek bir konumda olması, iyi biyoyoumluluğa sahip olması, etkinliği, terapötik indeksi artırması, toksisiteyi düşürmesi ve kapsülleme sisteminde ilaç stabilitesini artırması gibi birçok avantajı vardır. Farmasötik alanda bir aktif bileşik transfer sistemi olarak geniş çapta çalışılmış olsa da, lipozomların birkaç dezavantajı vardır (Tablo 1) ^{2,4}.

Tablo 1: Geleneksel lipozom uygulamalarının avantajları ve dezavantajları ².

AVANTAJ	DEZAVANTAJ
İlacın terapötik indeksini ve etkinliğini artırır	Çözünürlüğü düşüktür
Enkapsülasyonla ilaç/molekül stabilizasyonu artar	Kısa yarı ömürlüdür
Nonimmünojenik, non toksik, biyodegrade, biyoyoumlu ve esnek	Fosfolipid oksidasyonu ve hidroliz benzeri reaksiyon olasılığı vardır
Enkapsüle ajanların toksisitesini azaltır	Enkapsüle ilaç/molekülün sızıntı veya füzyonu
Hassas dokuların toksik ilaçlara maruziyetini azaltır	Yüksek üretim maliyeti
Kaçınma etkisi	Azalan kararlılığı
Geliştirilmiş farmakokinetik etki	

Lipozomal ilaç verme sistemi kavramı, farmasötik alanda devrim yaratmıştır. Alec Bangham, 1961'de lipozomları ilk kez tanıtmış ve o zamandan beri lipozomlar alanında aktif araştırmalar yürütülmüştür. Bunların uygulamaları artık ilaç, biyomoleküller ve gen dağıtımını gibi çeşitli alanlarda iyice yerleşmiştir.

Lipozom adı iki Yunanca kelimeden türemiştir: "Lipos" yağ anlamına gelir ve "Soma" vücut anlamına gelir. Lipozomlar, eşit sayıda sulu bölme çevreleyen bir veya daha fazla lipit çift katmanından oluşan koloidal, veziküler yapılardır. Bir lipozom, tek lamelli veya çok lamelli yapıya sahip çeşitli boyutlarda oluşturulabilir ve adı, boyutuyla değil, yapısal yapı taşları olan fosfolipitlerle ilgilidir (Şekil 1) ¹². Fosfatidilkolin (PC), fosfatidilgliserol (PG), dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC), distearoilfosfatidilkolin (DSPC), kolesterol (CH), stearilamin, disetilfosfat veya bunların bir karışımı ile elde edilen tabakalı bileşikleridir. Formülasyonlarını farklı yağ asidi zincir uzunluklarına sahip lipidler kullanarak değiştirilebilen lipozomlar, içeriklerinin kontrollü salımına izin vermek için sıcaklığa veya pH'a duyarlı olacak şekilde yapılandırılabilir. Lipozom, doğal maddelerden yapılabilir ve bu nedenle toksik değildir, biyolojik olarak uyumludur, biyolojik olarak parçalanabilir ve immünojenik değildir ^{2,3,5,6}.

Şekil 1. Lipozom¹².

Lipozomların yapısal bileşenleri

Her ne kadar galaktolipitler gibi farklı lipitler dahil olabilese de, lipozomlar temel olarak fosfolipitlerden oluşur. Fosfolipitler ya sfingolipitler ya da fosfodigliseratlar olarak bulunur. En yaygın bulunan fosfolipit, lesitin olarak da bilinen fosfatidilkolindir (PC). Fosfolipitlerin kuyruk kısımları hidrofobik özellik gösterirken baş kısımları polar ya da hidrofilik olmalarından dolayı amfipatik bir moleküldür. Molekülün polar ucu esas olarak suda çözünür bir moleküle bağlı fosforik asittir. Formülasyonda kullanılan bazı majör bileşenler aşağıda bahsedilmiştir^{7,8}.

Fosfolipitler: Formülasyonda en yaygın kullanılan bileşenlerdir. İki tür fosfolipid mevcuttur - fosfodigliseridler ve sfingolipidler. En yaygın fosfolipid, fosfatidilkolin molekülüdür. Fosfatidilkolin partikülleri suda ve sulu ortamda çözünmezler, sulu faz ile uzun hidrokarbon yağ serileri arasında istenmeyen etkiyi en aza indirmek için düzlemsel çift katmanlı tabakalar halinde kendilerini hizalarlar. Biyolojik zarlarda lipit ağırlığının büyük oranlarını temsil eden gliserolde lipozom formülasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan bazı fosfolipit örnekleri şunlardır^{6,7}:

- 1.Fosfatidil kolin (Lesitin) - PC
- 2.Fosfatidil etanolamin (sefalin) - PE
- 3.Fosfatidil serin (PS)
- 4.Fosfatidil inositol (PI)
- 5.Fosfatidil Gliserol (PG)

Sfingolipitler: Bitki ve hayvan

hücrelerinden elde edilen sfingolipitlerin en önemli parçalarından biri sfingosindir. Sfingomiyelin ve glikosfingo lipidler en yaygın sfingolipidlerdir. Gangliositler lipozom yapılarında minör bir bileşen olarak kullanılabilir⁷.

Steroller: Kolesterol ve türevleri çift katlı tabakanın akışkanlığının ve mikroviskozitesinin ayarlanmasında kullanılabilir. Tek başına çift katlı bir yapı oluşturamayan bu moleküller fosfolipitlere yüksek oranlarda ilave edilerek lipozom formülasyonlarında kullanılırlar^{6,7}.

Lipozom kullanarak geliştirilen ilaç taşıma sistemleri:

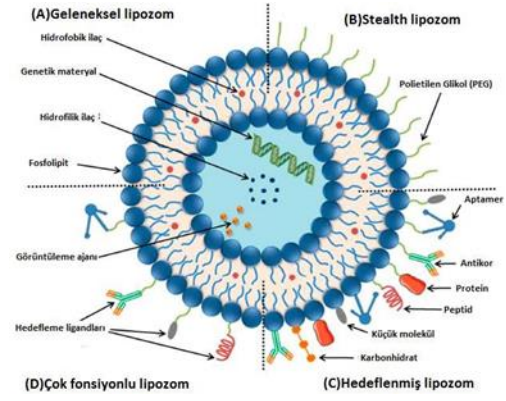
İlaç taşıyıcıları, geleneksel ilaç formülasyonlarına göre faydalar sağlayabilir. İnsan vücudunda salınım sırasında hapsedilmiş ilacı bozunmaya ve erken metabolizmaya karşı korurlar. Lipozomlar, hidrofilik veya hidrofobik maddeleri iletebilen veziküler dağıtım sistemlerindedir. Küreseldirler, küçük partikül boyutuna ve yüksek ilaç kapasitesine sahiptirler, bir iç sulu çekirdeğe, bir dış çift lipidik tabakaya sahiptirler ve insan hücreleri ile biyouyumludur. Zamanla daha avantajlı ve hedefe yönelik geliştirilen sistemlerde vardır².

Geleneksel lipozomlar: Geleneksel lipozom temelli teknoloji, farmasötik uygulamalarda kullanılan ilk nesil lipozomdur. Geleneksel lipozom formülasyonları, esas olarak 1,2-distearoil-sn-gliserol-3 fosfatidil kolin (DSPC), sfingomiyelin, yumurta fosfatidilkolin ve monosialogangliosid gibi doğal fosfolipidlerden veya lipidlerden oluşur. Bu formülasyon yalnızca fosfolipidlerden oluştuğu için lipozomal formülasyonlar birçok zorlukla karşılaşmıştır; bu zorluklardan biri plazmadaki dengesizliktir ve bu da kısa kan dolaşımı yani yarı ömrünün az olması ile sonuçlanır. 1980'lerin geç dönemlerinde Amfoterisin B içeren ve hastalarda sistemik kandidiasis ile savaşmak için bir antifungal ilaç olarak kullanılan lipozomlar geleneksel lipozomlara örnek olarak verilebilir (Şekil 2)^{9,10}.

Stealth lipozomlar: Stealth lipozom teknolojisi, aktif moleküllerin verilmesi için en sık kullanılan lipozom bazlı sistemlerden biridir. Bu strateji ile lipozomların bağışıklık sisteminden kaçabilmesi sağlanabilmiş, dolaşımdaki yarı ömürleri uzatılmış, toksisitesi azaltılmış ve sterik stabilite arttırılmıştır. Geleneksel lipozom teknoloji ile karşılaştırıldığında bu ve benzeri birçok zorluğun üstesinden gelinmiştir.

Stealth lipozom stratejisi mononükleer fagosit sistemi tarafından saptanmasını zorlaştıran bir ilaç dağıtım sistemidir. Araştırmacılar lipozomların yüzeyini, lipozomları vücudun konak savunma sistemlerinden saklayabilmek için tasarlanmış inert malzemelerle kaplama olasılığını değerlendirmişlerdir. Bu "yüzeyi değiştirilmiş" lipozomlar için biyolojik model, bağışıklık sistemi tepitinden kaçınmada önemli bir rol oynayan yoğun bir karbonhidrat grupları tabakası ile kaplanmış bir hücre olan eritrositlerdir. Formülasyonda kullanılan hidrofilik polimerler, polietilen glikol (PEG), kitosan, ipek-fibroin ve polivinil alkol (PVA) gibi doğal veya sentetik polimerlerdir. Araştırmalarda polimerin yüksek biyoyoumluluk, toksik olmama, düşük immünojenisite ve antijenite gibi polimerik konjugata avantajlar katacak çeşitli özellikleri düşünülmüştür. Pegilasyon ile lipozomal doksorubisinin (DOXIL / Caelyx), kanser tedavilerinde kullanılabilme potansiyeli stealth lipozom teknolojisinin istisnai bir örneğidir (Şekil 2) ^{3,9,10}.

Çok fonksiyonlu lipozomlar: Çok fonksiyonlu lipozomlar, tek bir işlevsellik ile lipozomal formülasyonların mevcut zorluklarının üstesinden gelme potansiyeline sahiptir. Çeşitli işlevselliklere sahip nano ölçekli bir lipozomal formülasyonu formüle etmek için yüzey işlevselleştirme ve modifikasyon tekniklerinin bir kombinasyonu kullanılmaktadır. İkili liganda sahip olabildikleri gibi iki antikanser ilaca sahip olabilirler(Şekil 2)¹¹.



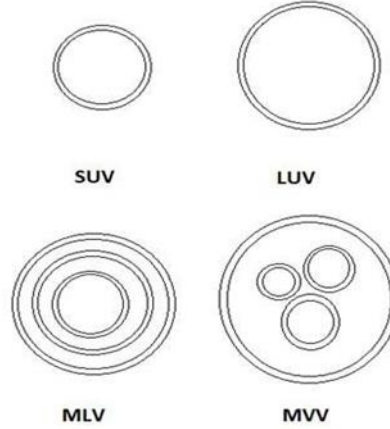
Şekil 2. Lipozomlar: Geleneksel lipozomlar, fosfolipitlerden (A) yapılıdır; PEGile / stealth lipozomlar, lipozomların (B) yüzeyinde bir polietilen glikol (PEG) tabakası içerir; hedeflenmiş lipozomlar bir kanser bölgesine ait spesifik bir ligand içerir (C); ve teranostik lipozomlar gibi çok fonksiyonlu lipozomlar tümör teşhis ve tedavisinde kullanılır (D) ¹¹.

Hedeflenmiş lipozomlar: Geleneksel lipozomların kullanımı sırasında in vivo da spesifik olmayan hücreler tarafında alınan aktif moleküllerden kaçınmak için düşünülmüş bir lipozom sistemidir. İstenilen bölgeye özgü hedefleme lipozomlarıdır. Hedefleme lipozomun yüzeyine antikorlar, peptit, glikoprotein, oligopeptit, polisakkarit, büyüme faktörleri, folik asit, karbonhidrat ve reseptörler gibi farklı hedefleme gruplarıyla işlevsel hale getirilmektedir. Örneğin kanser tedavilerinde kullanılan antikanser ajanının hedef dışı bölgelerde birikmesinin engellenmesidir. Hedefleme aktif ya da pasif hedeflemeler şeklinde geliştirilen sistemler üzerinden yapılabilir (Şekil 2) ^{9,11}.

Lipozomların sınıflandırılması: Boyutları, amfifilik karakterleri ve biyoyoumlulukları nedeniyle lipozomlar, biyomembranlar ve çeşitli biyoaktif malzemeler için dağıtım araçları olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. İlaç kapsüllemesi için lipozomların boyutu ve homojenliği, bir lipozomdaki lamellerin sayısından daha önemlidir. Bu nedenle, ilaç verme sistemleri olarak kullanılan veziküller için, zar bileşimi ve supramoleküler organizasyon oldukça önemlidir. Konvansiyonelsınıflandırma kullanılarak morfolojilerine göre

lipozomlar: çok lamelli vezikül (MLV), küçük tek lamelli vezikül (SUV), büyük tek lamelli vezikül (LUV) ve

multiviviküler vezikül (MVV) olarak sınıflandırılır.(Şekil3)².



Şekil 3: Boyut ve lamellariteye bağlı olarak vezikül tipleri. SUV, küçük tek lamelli vezikül(20-100 nm); LUV, büyük tek lamelli vezikül (> 100 nm); MLV, çok lamelli vezikül (> 500 nm); MVV çok biçimli vezikül (> 1000 nm)(2)

SONUÇ

Yazdığımız derlemede lipozomların kullanım alanları ve kullanım yöntemleri bildirilmiştir. Bu bilgilerin özellikle biyokimyasal yöntemlerle hedeflenmiş ilaç geliştirme çalışmalarında ilham kaynağı olacağını beklemekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Narottam Lamichhane 1,*, Thirupandiyur S. Udayakumar 2, Warren D. D'Souza 1, Charles B. Simone II 1, Srinivasa R. Raghavan 3, Jeremy Polf 1 and Javed Mahmood 1. Liposomes: Clinical Applications and Potential for Image-Guided Drug Delivery. *Molecules* 2018, 23, 288;
2. Maja Leitgeb a,b,*, Željko Knez a,b, Mateja Primožič, aSustainable technologies for liposome preparation. *The Journal of Supercritical Fluids. Volume 165*, 1 November 2020, 104984.
3. Upendra Bulbake †, Sindhu Doppalapudi †, Nagavendra Kommineni and Wahid Khan *. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics* 2017, 9, 12.
4. Iyan Sopyan1,2, Insan Sunan K1, Dolih Gozali1. A Review: A Novel of Efforts to Enhance Liposome Stability as Drug Delivery Approach. *Sys Rev Pharm* 2020; 11(6): 555 562.
5. Hari Krishna Sajjal4, Michael P. East1, Hui Mao2,4, Andrew Y. Wang5, Shuming Nie3,4, and Lily Yang*,1,2,4. Development of Multifunctional Nanoparticles for Targeted Drug Delivery and Non-invasive Imaging of Therapeutic Effect. *Curr Drug Discov Technol.* 2009 March ; 6(1): 43–51.
6. Hadis Daraee2, Ali Etemadi2, Mohammad Kouhi5, Samira Alimirzalu4 & Abolfazl Akbarzadeh1,3. Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2014; Early Online: 1–11.
7. Ramkrishna Sen, Sunit Kumar Sahoo, Soumyaranjan Satpathy. Liposomes as drug delivery system: A brief review. *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, 2014; 5(4), 309-321.
8. Emrah Kırtıl, Mecit H. Öztöp. Enkapsülasyon Maddesi Olarak Lipozom ve Gıdalarda Kullanımı: Yapısı, Karakterizasyonu, Üretimi ve Stabilitesi. *Akademik Gıda* 12(4) (2014) 41-57.
9. Maluta S.Mufamadi,1 Viness Pillay,1 Yahya E. Choonara,1 Lisa C. Du Toit,1 GirishModi, Dinesh Naidoo,3 and ValenceM. K. Ndesendo. A Review on Composite Liposomal Technologies for Specialized Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery. Volume 2011. (2011) 1-19.*
10. Luigi Cattel, Maurizio Ceruti, and Franco Dosio. From Conventional To Stealth Liposomes A New Frontier In Cancer Chemotherapy. *Tumori*, 89: 237-249, 2003.
11. Muhammad Kashif Riaz 1, Muhammad Adil Riaz 2, Xue Zhang 1, Congcong Lin 1, Ka Hong Wong 1, Xiaoyu Chen 1, Ge Zhang 1 , Aiping Lu 1,* and Zhijun Yang. Surface Functionalization and Targeting Strategies of Liposomes in Solid Tumor Therapy: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 195.
12. Ateeq Rahman*, Veikko Uahengo and Daniel Likius. Mini review on emerging methods of preparation of liposome and its application as Liposome drug delivery systems. *Open J Pharmacol Pharmacother.* 2018, 3(1): 005-021.