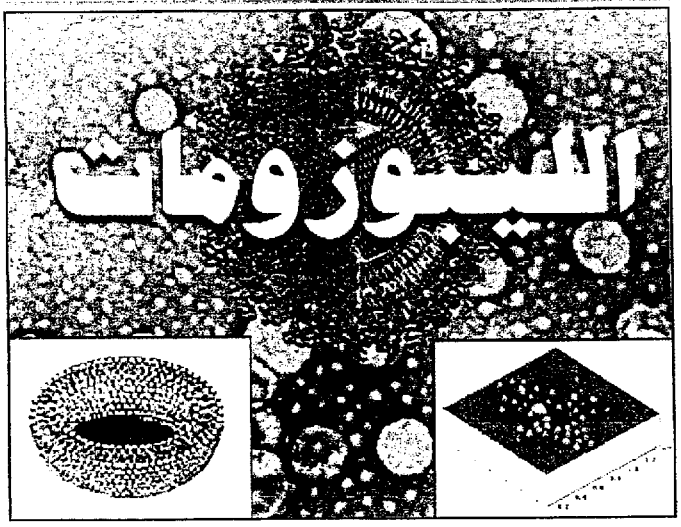
الليبوزومات



د. مجدي محمد غنام

الليبوزومات (Liposomes) عبارة عن كريات دهنية -يتراوح قطرها مابين ٢٠ نانومتر إلى ٢٠ ميكرومتراً- تتكون نتيجة تحوصل ذاتي للدهون حول جزء من المحلول التي تتحوصل فيه ، ويختلف شكل وحجم الليبوزومات حسب نوع الدهن والطريقة المستخدمة في التحضير.

يعد العالم الانجليزي آلن بنجهام (Allen Bengham) أول من وضع مسمى الليبوزمات لهذا النوع من الكريات الدهنية ، حيث تم تسجيلها باسمه منذ ذلك الحين ، ورغم أنه كان من الممكن إطلاق أسماء أخرى للدلالة على هذه الكريات مثل الأوعية الدهنية، والكريات الدهنية والحواصل الدهنية- إلا أن اسم الليبوزمات أصبح الأكثر شهرة.

أهمية الليبوزومات

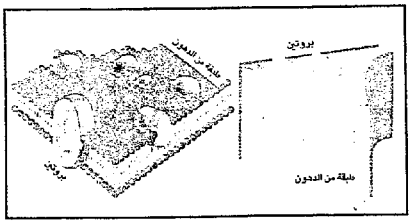
تنبع أهمية الليبوزومات، من أنه يمكن استخدامها كوسيلة لمحاكاة غشاء الخلية من حيث تركيبها وعملها ، حيث ظهر في السنوات الأخيرة علم يسمى علم الفيزياء الحيوية لغشاء الخلية (Cell membrane Biophysics) ، الذي أخذ يستخدم في الطب والصيدلة والكيمياء والأحياء والزراعة والهندسة الوراثية . ومع تطور هذا العلم عزا العلماء سبب جميع الأمراض إلى اختلال عمل مكونات الخلية ومركباتها فاتجهوا إلى دراستها من أجل محاكاتها خاصة غشاء الخلية ، حيث اتضح لهم أن غشاء الخلية يتكون من أنواع كثيرة من الدهون ، يقوم كل نوع بوظيفة معينة حسب نوعه ومكانه في جدار الخلية، ويوضح الشكل (١) غشاء الخلية في أبسط صورة ، كما يوضح الشكل (٢) تركيب جزئ الدهون ، حيث من الملاحظ أنه يتكون من جزئين هما : رأس قُطبي التكوين ويتجه دائماً إلى الماء ، وذيل يتكون من مجموعات هيدروكربونية ويميل إلى النفور من الماء.

بدأ التعامل مع الليبوزومات، شكل (٣)، قبل حوالي ثلاثين عاماً ، ومع تطور الدراسات والبحوث في مجال العلوم الطبيعية اكتسبت الليبوزومات أهمية كبرى في مجال العلوم الصيدلية خاصة لاستخدامها في صناعة الدواء كمادة طبيعية حاملة ، ومن ثم الانطلاق نحو الاستخدام الطبي في العلاج.

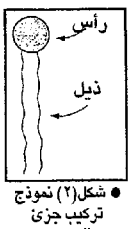
وقد قفزت استخدامات الليبوزومات لتتعدى صناعة الدواء إلى استخدامها في التشخيص والتطعيم ضد الفيروسات المختلفة ، وأدوات التجميل ، والحماية من الأشعة الشمسية وكذلك استخدامها في صناعة الغذاء ، ومن الملاحظ خلال السنوات الأخيرة ازدياد عدد الأبحاث المنشورة دولياً حول مايتعلق بالليبوزومات لتصل مايقارب الالفي بحث سنوياً.

تصنيع الليبوزومات

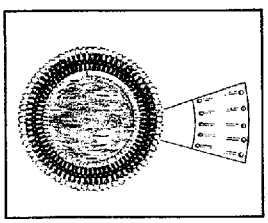
تصنع الليبوزومات من دهون طبيعية مستخرجة من خلايا حية مثل صفار البيض أو نبات الصويا ، وأحياناً من دهون مصنعة معملياً ، وهي غير ضارة أو سامة وغير مرفوضة تماما من جهاز المناعة بجسم الإنسان، حيث من الممكن أن



● شكل(١) نموذج تركيب غشاء الخلية.



● شكل(٢) نموذج تركيب جزئ الدهون.



● شكل(٣) مقطع عرضي من ليبوزوم.

يرتبط خلال غشائها أو يتحوصل بداخلها العديد من المواد والعناصر مثل البروتينات والصبغات والأدوية .

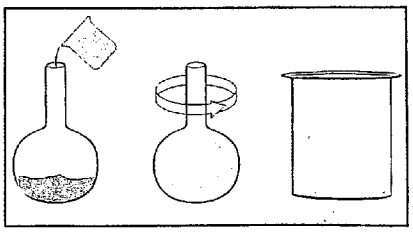
وتصنف الليبوزومات –حسب طريقة تصنيعها اعتماداً على عدد الطبقات الدهنية وحجمها ، جدول (١) – إلى ليبوزومات وحيدة الطبقة (Uncilamellar) ، التي منها الكبيرة والصغيرة الحجم ، وكذلك ليبوزومات عديدة الطبقات (Multilamellar) ، التي غالباً ماتكون ضخمة الحجم.

وكقاعدة عامة يتم تحضير الليبوزومات باستخدام طرق تعمل على المحافظة على مواصفات الدهون المنتجة منها ، والتي تقلل من الأكسدة أو التحلل، وتؤدي الى استقرارها خلال التعامل معها.

وتبدأ عملية التحضير بإذابة الدهون في محاليل عضوية مثل الكحول والإيثر ، والكلوروفورم ، أو خليط من تلك المذيبات بنسب محدودة ، ومن ثم التعامل مع تلك المحاليل الذائبة . وتنقسم طرق التحضير إلى طرق رئيسية وأخرى فرعية حسب نوع المنتج المطلوب ، وذلك كما يلي:

● الطريقة الميكانيكية

ترتكز هذه الطريقة ، شكل (٤) ، على إحداث طاقة ميكانيكية لمحلول الدهون يساعد على تحوصل الدهون حول قطرات الماء ، وتتنوع هذه الطريقة ما بين الخلط باستخدام الإهتزاز البسيط والترشيح تحت تأثير الضغط ، إلى استخدام الموجات فوق الصوتية ذات الطاقات العالية ، ويختلف شكل وحجم الليبوزومات المتكونة على مقدار ونوع الطاقة الميكانيكية المبذولة.



● شكل(٤) الطريقة الميكانيكية المبسطة لتحضير الليبوزومات.

الرمز	المسمى	الحجم (نانومتر)
MLV	حويصلات عديدة الطبقات	أكبر من ٢٠٠
SUV	حويصلات وحيدة الطبقة ذات الحجم الصغير	أصغر من ٤٠
LUV	حويصلات وحيدة الطبقة ذات الحجم كبير	من ١٠٠ إلى ١٠٠٠

● جدول (١) تصنيف الليبوزومات حسب عدد الطبقات والحجم.

● طريقة المذيبات العضوية

تعتمد هذه الطريقة على خلط الدهون المذابة في بعض المحاليل العضوية ببعض الماء، ومن ثم العمل على تطاير المذيب لتتحوصل الدهون حول قطرات الماء المتبقية مكونة ليبوزومات متوسطة الحجم.

● طريقة المنظفات

تعتمد هذه الطريقة على إذابة الليبوزومات المحضرة بأحدى الطرق السابقة ببعض المنظفات التي لاتؤثر على تركيب الدهون، ومن ثم العمل على إزالة المنظف مرة أخرى باحدى الطرق المتعارف عليها ، وبالتالي تعود الدهون مرة أخرى للتحوصل حول كريات الماء مكونة ليبوزومات ذات حجم متوسط ومتجانس.

استخدامات الليبوزومات

تستخدم الليبوزومات في العديد من الصناعات وذلك كما يلي:

● نظام حامل للدواء

تستخدم الليبوزومات كنظام حامل للدواء بسبب تشابه بعض خواصها مع تركيب الخلية من حيث أنها دهون طبيعية غير مرفوضة من الجهاز المناعي للجسم وغير سامة ولديها القدرة على حوصلة العديد من الأدوية .

ويعتمد ذلك الإستخدام على الخواص الفيزوكيميائية لليبوزومات ، ونوع الدهن المستخدم ، وحجمها ومدى استقرارها عند حمل الدواء ، وأيضاً مدى تفاعلها مع الخلايا الحية.

ويعتمد جدوى استخدام معظم الادوية على مدى تأثيرها الصحي والعلاجي وقلة التأثيرات الجانبية الضارة لها، وقد نجح العلماء في استخدام الليبوزومات كعامل مساعد حامل للدواء بنسبة تصل إلى ٩٩٪ من الدواء المستخدم ويعد عقار الدوكسيروبيسين أحد الأدوية التي نجحت الليبوزومات في حملها، إذ من المعلوم أن هذا العقار ذو فعالية جيدة في علاج الأورام السرطانية، ويستخدم في مايعرف بالعلاج الكيميائي (chemotheraby)، ولكن تتمثل عوائق استخدامه في مقدار ومعدل الجرعة المستخدمة بسبب سميته العالية لأنسجة القلب، ومقاومة الأنسجة السرطانية له، مما يؤدي إلى استعمال كمية أكبر منه للقضاء على الورم .

وقد وجد العلماء أن حوصلة هذ الدواء داخل الليبوزومات قللت من آثاره السمية والضارة غير المرغوبة لخلايا القلب بنسبة عالية ، كما زادت من فعالية الدواء ، وذلك لعدم فقد الكثير منه في مواضع أخرى داخل الجسم ، فضلاً عن ذلك يمكن زيادة الجرعة المعطاة للمريض عن طريق تحميل الليبوزومات بكمية أكبر من الدواء، مما يعد من أهم مميزات أستخدام الليبوزومات في هذا المجال ، وتستخدم الليبوزومات كمواد حاملة لأدوية علاج الأمراض الفطرية المعدية ، ولأدوية فيروس الكبد الوبائي (أ)، (ب) ، وقد وجُد أيضاً زيادة فعالية الدواء وقلة سمية الدواء المحمل بالليبوزومات ، كما وجد أيضاً أن الأدوية المضادة للإلتهاب قد زادت فعاليتها حوالي سبعمائة ضعف عند تحميلها بالليبوزومات، وذلك في علاج التهابات الأربطة والوصلات . كما تم تحميل الليبوزومات بالأدوية المستخدمة للقضاء على الفيروسات والإنسولين

والمضادات الحيوية العديدة . وكذلك الأدوية التي تستعمل ككواشف لتحديد مدى الانفصال الشبكي أو قطرات للعين.

ويوضح الجدول (٢) ، بعض منتجات الليبوزومات المحملة بالأدوية والتي تباع بالاسواق ، كذلك بعض تلك التي تمر بالمراحل الأخيرة من الاختبار الصيدلاني والعلاجي لطرحها في الأسواق .

ومن الحقائق العلمية المعروفة أن الجهاز المناعي والكبد يتعاملان مع الأدوية بسرعة كبيرة لاتتعدى بضع دقائق من تعاطي الدواء ويعملان على امتصاصه والتخلص منه . مما يقلل من استفادة الجسم القصوى منه . إلا أنه بعد حوصلة بعض الأدوية داخل الليبوزمات مع بعض المركبات التي تساعد علي تضليل جهاز المناعة بالجسم (مادة البولي إيثيلين جليكول) ، وجد أن زمن سريان تلك الليبوزومات المحملة بالدواء داخل الجسم تصل إلى عدة ساعات (حوالي ٦ ساعات) ، كما نقص معدل التخلص من الدواء ، لذلك أطلق على هذا النوع من الليبوزومات بالليوزومات الشبحية (Stealth liposomes) نسبة إلى تخفيها عن جهاز المناعة بالجسم كالأشباح.

ومن الحقائق العلمية الأخرى المعروفة أنه عند تعاطي الدواء لعلاج أحد الأمراض الموجودة ، مثلاً في أصبع القدم ، فانه يسري ويصل إلى جميع أعضاء الجسم من الرأس إلى أخمص القدم ، مما يقلل من استفادة العضو المصاب مباشرة.

وقد وجد العلماء أيضاً أنه عندتحميل الليبوزومات ببعض المركبات ذات الصفات الخاصة أو ذات الميل للتعامل مع بعض الخلايا دون الأخرى ، يمكن أن توجه الليبوزومات المحملة بالدواء إلى ذلك العضو المراد علاجه مباشرة ، وبالتالي الإستفادة القصوى من الدواء (Drug Target Specification) ، ولزيادة فعالية توجيه الدواء نحو الهدف مباشرة وزيادة كمية الدواء المعطى للعضو المصاب إتجه العلماء إلى الجمع بين العلاج باستخدام الليبوزومات المحملة بالدواء والطرق العلاجية التقليدية الأخرى مثل العلاج بالإشعاع النووي أو بالموجات الكهرومغناطيسية أو بأشعة الليزر ، مما يزيد من إيداع الدواء في العضو المستهدف أكثر من أي عضو آخر.

الشركة المنتجة والبلد	المنتج التجاري والدواء المستخدم	الاستخدام
Segus الولايات المتحدة	(Doxil) دكسوربسين داخل ليبوزومات شبحية	مضاد للاورام السرطانية
Nexstar الولايات المتحدة	5pyo 7 سيزبلاتين داخل ليبوزومات شبحية	مضاد للاورام السرطانية
	(Daumaxane) دانو داخل ليبوزومات	مضاد للاورام السرطانية
	(Ambiosome) أمفوترسين ب داخل ليبوزومات	مضاد فطري
	(Mikasome) أميكابين داخل ليبوزومات	مضاد حيوي (المرحلة الاخيرة من الدراسات)
Liposome Co. الولايات المتحدة	(Myocet (TLCD- 99) دكسوروبسين داخل ليبوزومات	مضاد للاورام السرطانية (المرحلة الاخيرة من الدراسات)
Asta Medica. المانيا	Topical Anticancer - Creme	كريم موضعي لسرطان الجلد
Swiss Serum Inst. سويسرا	Epaxal	تطعيم فيروس الكبد الوبائي (A)
Biozone lab الولايات المتحدة	ELA - MAX ليدوكابين داخل ليبوزومات	مخدر موضعي

● جدول (٢) بعض منتجات الليبوزومات المحملة بالأدوية واستخداماتها.

● الهندسة الوراثية

استغل العلماء قدرة الليبوزومات على التعامل مع الخلية الحية ، وكذلك قدرتها على حمل العديد من الجزيئات الكبيرة من مورثات وبروتينات وأحماض أمينية لزيادة مقدرة تلك الجزيئات على إختراق الخلية وإيجاد معلومات قيمة حول سلوك وتفاعلات الخلية أثناء انقسامها ، والعمل على تسريع أو إبطاء تلك التفاعلات .ومثالاً لذلك إستخدام الليبوزومات لحمل مصل فيروس الكبد الوبائي للتحصين ضد هذا الفيروس.

● تشخيص الأمراض

من أهم الطرق التصويرية المستخدمة في التشخيص إستخدام الأشعة السينية في التصوير المباشر ، أو عمل صور مقطعية للجزء المراد دراسته – التقنية المعروفة بالتوموغرافيا المسحوبة (C T) – أو استخدام النظائر المشعة في عمل صور مقطعية وزمنية (Scintigraghy) ، وكذلك التصوير باستخدام الرنين المغناطيسي (MRI) ، وتستخدم في تلك الطرق مواد مساعدة كعوامل موضحة للأنسجة الحية (contrast materials) للمساهمة في إيجاد صور لايمكن الحصول عليها بدقة في عدم وجود تلك المواد ، وعليه استخدم العلماء الليبوزومات في حمل تلك المواد سواء كانت إشعاعية أو مغناطيسية أو صبغات ، مما أدي إلى تقليل الآثار الجانبية لتلك المواد وزيادة نسبة تركيزها خلال العضو المستهدف تصويره ، وبالتالي زيادة وضوح الصورة، مما أدى إلى دقة التشخيص ، وحالياً استطاع العلماء تحميل الليبوزومات بالنيتروجين واستخدامها كمادة موضحة لدراسة وتشخيص أمراض الرئتين والشعب الهوائية.

● أدوات التجميل والعناية بالبشرة

قفزت الليبوزومات في الوقت الراهن قفزة هائلة ورائعة في مجال أدوات التجميل والعناية بالبشرة . ويوجد حالياً مايربو على المائتي منتج متاح في الأسواق العالمية وبعض الأسواق العربية ، وقد استخدمت الليبوزومات في مجال أدوات التجميل لعدة أسباب منها أن الدهون المستخدمة تساعد على ترطيب الجلد ، مما يعطيه المرونة اللازمة للقيام بوظائفه الحيوية، وكذلك حمايته من الأشعة فوق البنفسجية وغيرها ، فضلاً عن القدرة العالية لليبوزمات على حمل الادوية والمواد الأخرى ، ومن ثم زيادة مقدرة إختراق تلك المواد ، وفي نفس الوقت الإقلال من

تحللها والتخلص منها واستغلالها لأطول وقت ممكن. وتوجد منتجات الليبوزومات على هيئة كريم، جل، معلق، سوائل، أو مساحيق.

● **صناعة الغذاء**

يرتكز استخدام الدهون في صناعة الغذاء على قاعدة اساسية هي صفتها كمستحلب دهني. وبالتالي إنقسمت استخدامات الليبوزومات في مجال الغذاء إلى مايلي:

أولاً: ساعدت حوصلة الإنزيمات المختلفة داخل الليبوزومات على زيادة فاعلية التخمر ونقصان الزمن اللازم لإتمامها، ومن أمثلة ذلك عملية صناعة الأجبان.

ثانياً: تعمل الليبوزومات على زيادة فعالية اللقاحات وحمل الدواء وبعض المواد المغذية لأجزاء النمو المختلفة بالنبات

ثالثاً: تتم معظم العمليات الحيوية الطبيعية من خلال جدار الخلية وبالتالي فإن دراسة تفاعل اللقاحات مع الليبوزومات كنموذج لجدار الخلية الحية يساعد على وضع الضوابط التي تعمل على زيادة التفاعلات البناءة وإنقاص المواد غير المفيدة.

رابعاً: أمكن استعمال الليبوزومات مع مكسبات الطعم والفيتامينات ومضادات الأكسدة.

● **البيئة**

استغل العلماء خواص الليبوزومات والتطور العلمي في ذلك المجال للعمل على الحد من تلوث مياه البحار ببقع الزيت، أو التخلص من بعض النفايات الموجودة بالتربة.

وقد وجد العلماء أن قوة التوتر السطحي للزيت تقل بمعدل خمسين ألف مرة عند إضافة محلول الليبوزومات الى بقع الزيت، مما يسهل عملية تشتيت وفصل بقع الزيت، وبالتالي سحبها والتخلص منها خلال عملية التنظيف، كما هو مبين بشكل (٥).

كذلك أمكن تحميل الليبوزومات ببعض الكائنات الدقيقة التي تتعامل وتعمل على تحلل المواد العضوية، كما استخدم العلماء الليبوزومات كغشاء حيوي لتنقية المياه وتحليتها واستخلاص الأملاح المعدنية المختلفة.

مستقبل الليبوزومات

من المتوقع إزدياد المعروض من أدوية علاج الأورام السرطانية والمضادات الفطرية والحيوية والفيروسية، ومن ثم سوف تقفز إلى الحلبة محاولات علاج مرض الإيدز من خلال تنشيط جهاز المناعة بالجسم.

كذلك يمكن التوسع في استخدام الليبوزومات في مجال أمراض القلب والأوعية الدموية ومايتعلق بها من الكشف عن الجلطات وتصلب الشرايين. فضلا عن ذلك يمكن إدخال الليبوزومات في صناعة فصائل الدم المختلفة. وذلك عن طريق تحميلها بمادة الهيموجلوبين اللازم لمعظم الوظائف الحيوية لخلايا الدم. ومن ثم تغليفها بمادة البولي إيثلين جيليكول لمنع جهاز المناعة من التعامل معها وتدميرها (الليبوزومات الشبحية).

وبالرغم من ارتفاع سعر المواد المصنعة لليبوزومات في مجال صناعة الدواء ورخصها نسبيا في صناعة أدوات التجميل إلا أنه من المتوقع أن تزداد كفاءة وكمية المنتج وبالتالي رخص ثمنه.

● محاصرة التلوث البترولي في المياه بضخ كمية من الليبوزمات في منطقة التلوث.

المراجع

1. **Bangham A. and Dauslon** R(1958-1962) Biochem. J and Bichem BioPhys. Acta.

2. **Gregoriadis G.** (1993) "Liposome Technology" CRC Press.

3. **Dean J...** and **Nicolas** (1994) "Lipsomes as Carriers for Drugs and Antigens" Drug Devol. and Industrail pharmacy. 20.

4. **Paternostre M...** and Ghannam M. (1995) "Partition Coefficient of a Surfactant between aggregates and solution" Biophysical J.. 69.

5. **Kullkarni, S...** and **Singh M.** (1995) "Factors Affecting Microencapsulation of Drugs in Lipsomes" J. microencapsulation. 12.

6. **Babincova M.** and **Bibinec P.** (1995) "Possibility of magnetic targeting of drugs using magnetoliposomes" Pharmajie. 50.

7. **Lasic D.** (1995) "Lipsomes from Physics to Applications". Elsevier Press.

8. **Ghannam M,..** and **Ali F.** (1996) "Effects of the external fields on the Drug released from Lipsomes" EJB.1.

9. **Vermuri S** and **Rhodes C.** (1995) "Preparation and characterization of Lipsomes as therapeutic delivery" pharmaceutica Acta Helvetiate.

10. **Dmitri K...** and **Papahadjpouls D.** (1997) "Sterically Stablized Anti-HERZ Immuno Liposomes. Design and Targeting to Human Breast Cancer" Biochemistry. 36.

11. **Gaber M.. Ghannam M,..** (1998) "Interaction of Doxorubicin with phosopholipid monolayer and lipsomes" Biophysical chemisty. 70.

12. **Lasic D.** (1998) "Novel Application of Lipsomes" TIBTECH. 16.

13. **Lasic D.** and **Papahadjopoulos** (1998) "Medical Application of Liposomes" Elsevier Press.