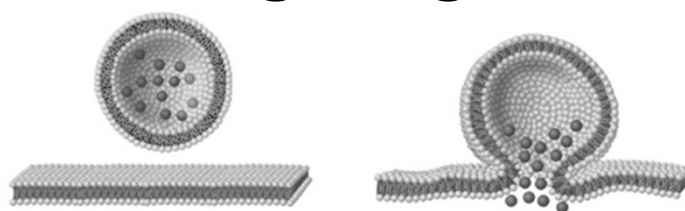


الجسيمات الشحمية والاستهداف العلاجي

Liposomes & Drug targeting



© Encapsula NanoSciences

د. مصطفى عبد الإله بيش

دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

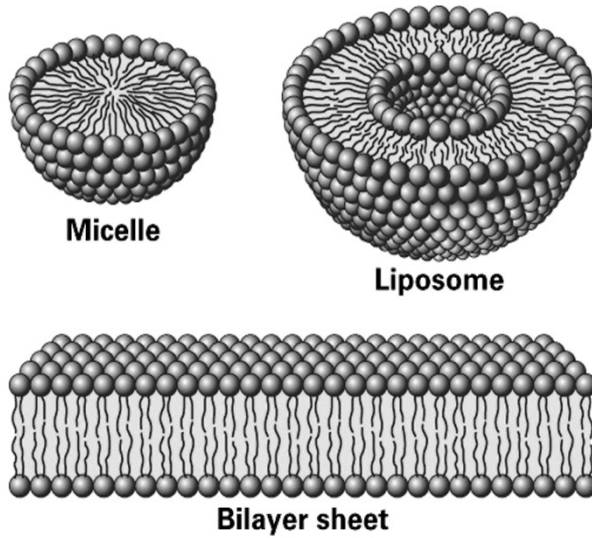
النواقل الضمخلوية للأدوية Intracellular drug carrier

النواقل الضمخلوية Intracellular للمواد الفعالة:

عبارة عن أشكال ذات تراكيب مختلفة، ولكنها دائماً صغيرة الحجم فلا يتجاوز حجمها الميكرن ويمكنها أن تحوي مادة دوائية أو أكثر وقادرة على إيصال محتواها من هذه المواد لداخل الخلايا الحية بشكل اصطناعي.

Dr. MBeesh

٣



Dr. MBeesh

٤

الاستهداف العلاجي

الاستهداف العلاجي يعني إيصال الدواء للهدف العلاجي المطلوب.

➤ الدواء الحر (غير المعد للاستهداف العلاجي) يتوزع في جميع

أجزاء الجسم مما يضعف تركيزه في المكان المطلوب مضعفاً

المردود العلاجي ويصل للأماكن السليمة مما يتسبب بظهور

الآثار الجانبية.

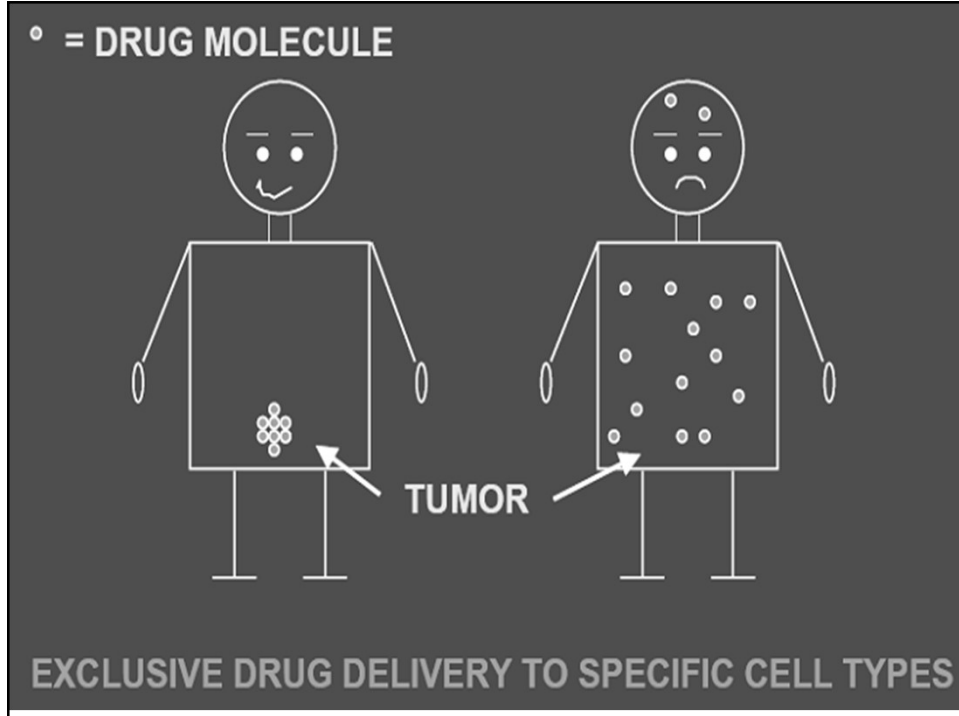
➤ الدواء المحمل على نظام إيصال نوعي

(System Targeting) عمل الدواء في الهدف

المطلوب ويقلل من ظهور الآثار الجانبية

Dr. MBeesh

◦



أجيال الاستهداف العلاجي

الجيل الأول 1G : عبارة عن جسيمات نانومترية غير معدلة (عارية) محملة بالمادة الدوائية.

عندما تعطى ويريداً تتعرض لادمصاص البروتينات البلازمية على سطحها ومن ثم تقوم البالعات بمهاجمتها وإبعادها الى الجهاز الشبكي البطاني (العقد للمفاوية، الطحال والكبد) حيث تتحطم.

- الفائدة العلاجية: تكمن في استهداف الكبد أو معالجة أمراض نوعية تصيب البالعات
- زمن دورانها قصير سرعان ما تطرح في الكبد أو الطحال

Dr. MBeesh

v

أجيال الاستهداف العلاجي

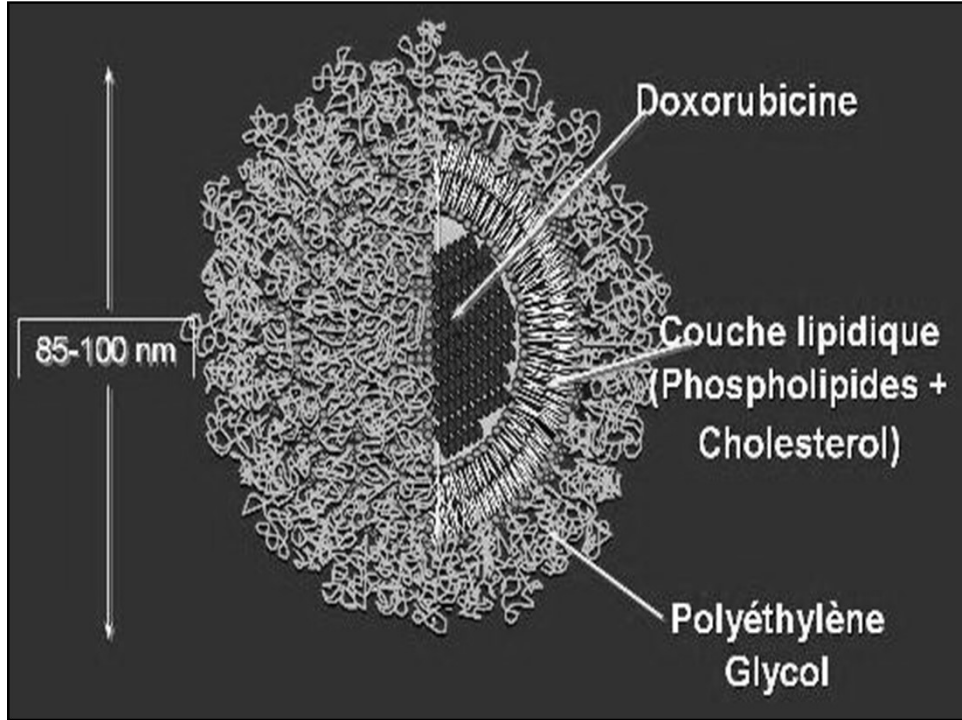
الجيل الثاني G2: عبارة عن جسيمات نانومترية معدلة عن الجيل الأول. عندما تعطى ويريداً لا تستطيع البالعات التعرف عليها لعدم قدرة البروتينات البلازمية الادمصاص على سطحها.

- يكون سطح الجسيمات مكسي بسلاسل من الـ PEG التي تعيق تثبت البروتينات تعرف بالجسيمات الشبح.

- الفائدة العلاجية: زمن دورانها كبير نسبياً ويمكن توجيهها بشكل عفوي الى النسيج السرطاني أو المناطق الملتهبة حيث تنتشب الأوعية الدموية لزيادة التروية الدموية وبالتالي تصبح جدرانها ذات نفوذية عالية مقارنة مع نفوذية الأوعية الدموية في النسيج السليم

Dr. MBeesh

^



أجيال الاستهداف العلاجي

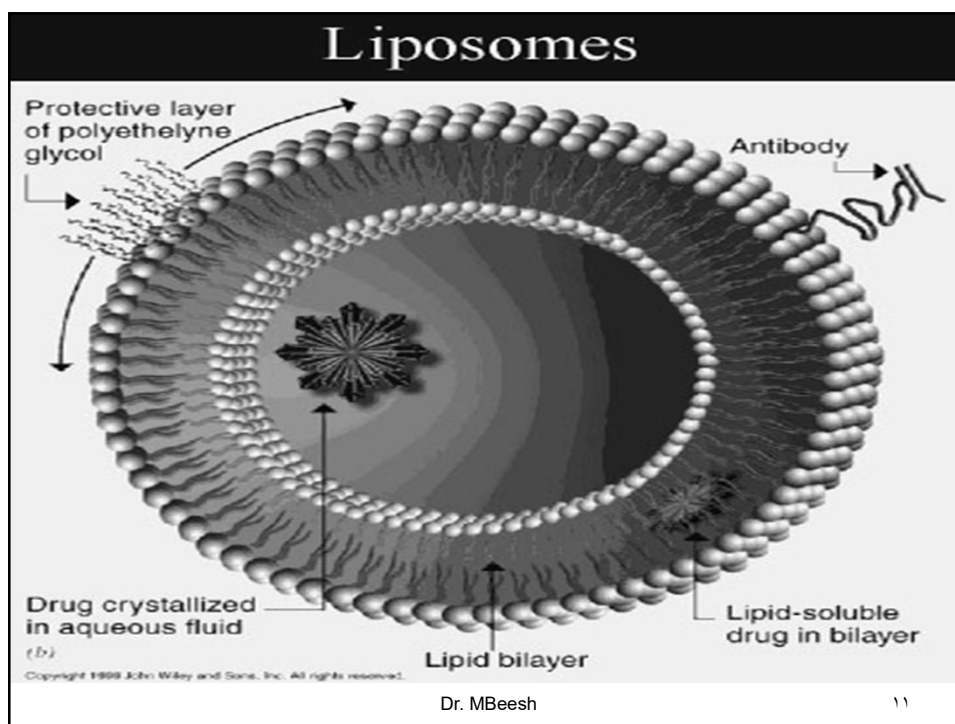
الجيل الثالث G3: عبارة عن جسيمات نانومترية معدلة عن الجيل الثاني.

تتميز بقدرتها على استهداف خلايا محددة حيث يثبت على طرف سلسلة الـ PEG جزيئات تتعرف بشكل نوعي على الخلية الهدف.

• الفائدة العلاجية: زمن دورانها كبير نسبياً ويمكن توجيهها بشكل مدروس إلى الخلايا السرطانية من خلال استهداف الجزيئات المثبتة على طرف الـ PEG للمستقبلات النوعية التي تشكلها الخلايا السرطانية على سطحها.

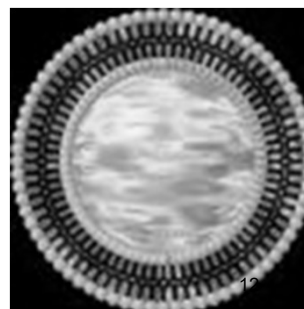
Dr. MBeesh

١٠



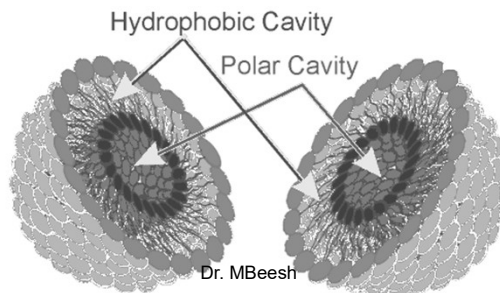
INTRODUCTION

- **The preparation of liposomes, with entrapped solutes, was demonstrated for the first time in 1965 by Prof. A.D. Bangham of the United Kingdom.**



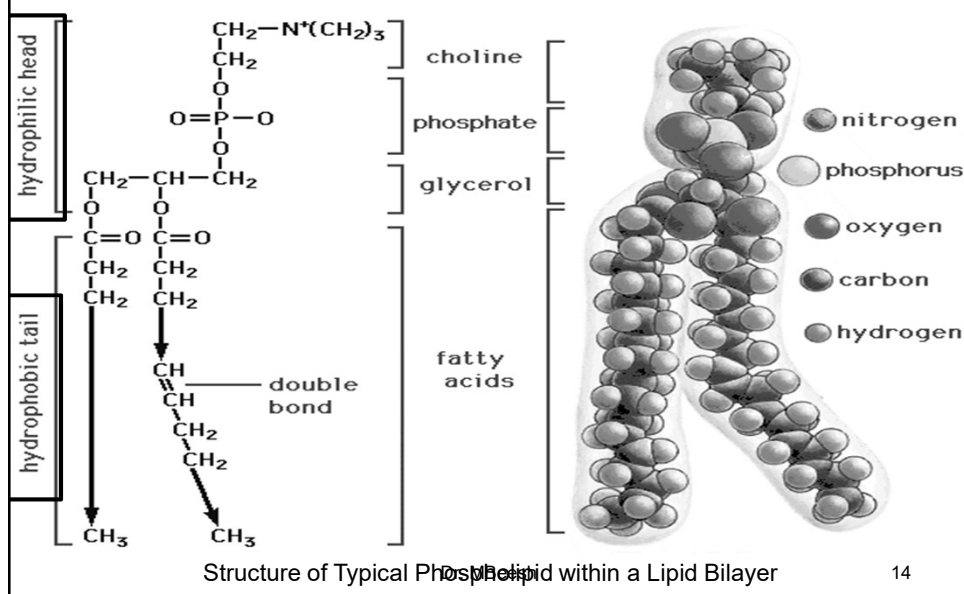
Definition

- “Liposomes are microscopic spheres made from fatty materials, predominantly phospholipids.
- “made up of one or more concentric lipid bilayers, and range in size from 20 nanometers to several micrometers in diameter”



13

Phospholipid Bilayer



14

Advantages with liposomes



- Suitable for delivery of hydrophobic, hydrophilic and amphipathic drugs and agents
- Chemically and physically well characterized entities
- Biocompatible
- Suitable for controlled release
- Suitable to give localized action in particular tissues.
- Suitable to administer via various routes



15

Classification

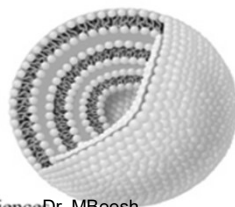
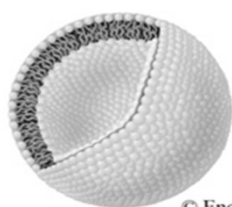
1. Classification based on size of liposomes
2. Classification based on method of preparation
3. Classification based on composition and in vivo application

Dr. MBeesh

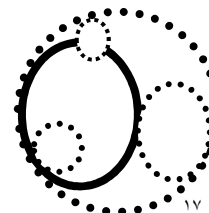
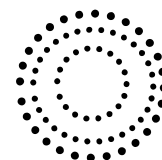
16

1- Classification based on size

- **Small unilamellar vesicles**
- **Medium sized unilamellar vesicles**
- **Large unilamellar vesicles**
- **Giant unilamellar vesicles**
- **Oligolamellar vesicles**
- **Multilamellar large vesicles**
- **Multivesicular vesicles**



© Encapsula NanoScience Dr. MBeesh



1.1.2 Types of Liposomes:

Vesicle type	Abbreviation	Diameter size	No. of lipid bilayer
Unilamellar vesicle	UV	All size range	One
Small Unilamellar vesicle	SUV	20-100nm	One
Medium Unilamellar vesicle	MUV	More than 100nm	One
Large Unilamellar vesicle	LUV	More than 100nm	One
Giant Unilamellar vesicle	GUV	More than 1 micro meter	One
Oligolamellar vesicle	OLV	0.1-1 micro meter	Approx 5
Multilamellar vesicle	MLV	More than 0.5	5-25
Multivesicular vesicle	MV	More than 1 micro meter	Multi compartmental structure

۲- Classification based on method of preparation

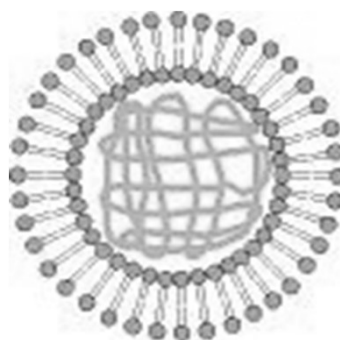
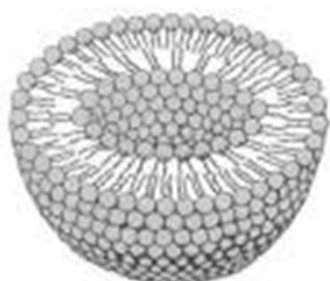
- Vesicles prepared by extrusion method.
- Vesicles prepared by fusion.
- Vesicles prepared by reverse phase evaporation.
- Frozen and thawed Multilamellar vesicles MLV.
- Dehydration and rehydration vesicles.

Dr. MBeesh

۱۹

۳- Classification based on specific properties

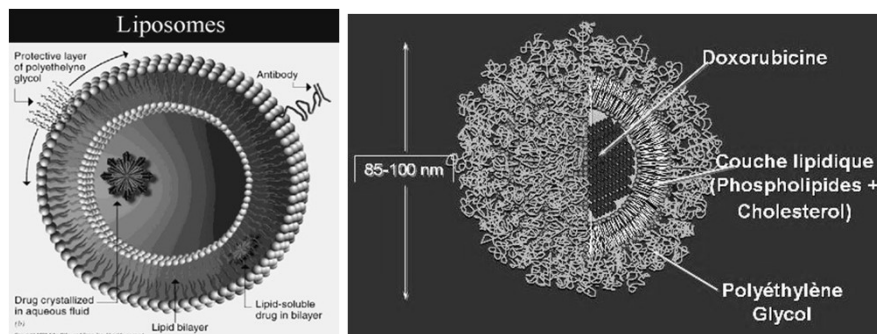
- Conventional Liposomes



20

Long circulating liposomes (Stealth Technology)

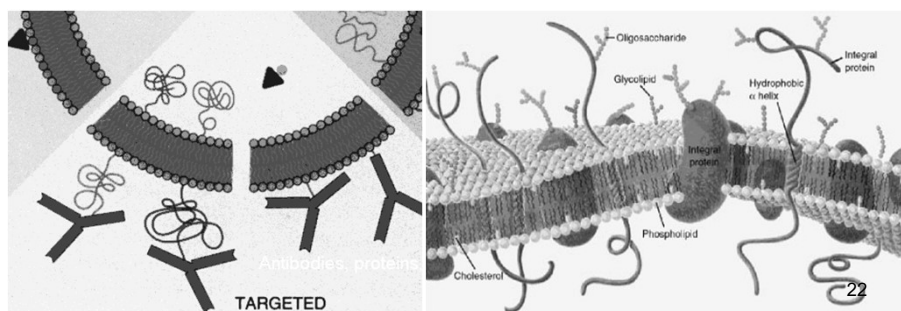
- PEG coating
- Low permeability liquid matrix and internal aqueous buffer system



21

Targeted liposomes

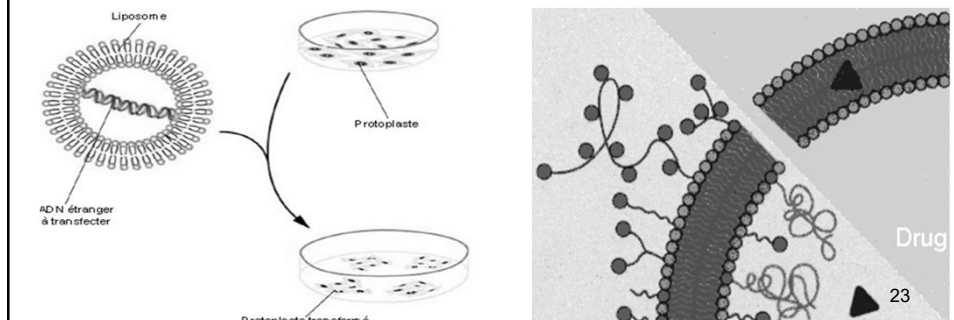
- Target specific ligands, such as **antibodies**, immunoglobulins, lectins and **oligosaccharides** attached to the surface



22

Cationic Liposomes

- Cationic lipid component interact with negatively- charged DNA
- Results into Lipid –DNA Complexes



Temperature sensitive liposome

- إحدى هذه الطرق تعتمد على استخدام لليبوزوم درجة حرارة انصهارها أعلى قليلاً من درجة حرارة العضوية.
- ومن ثم وباستخدام الأمواج القصيرة العمل على رفع درجة حرارة النسيج السرطاني المراد معالجته.

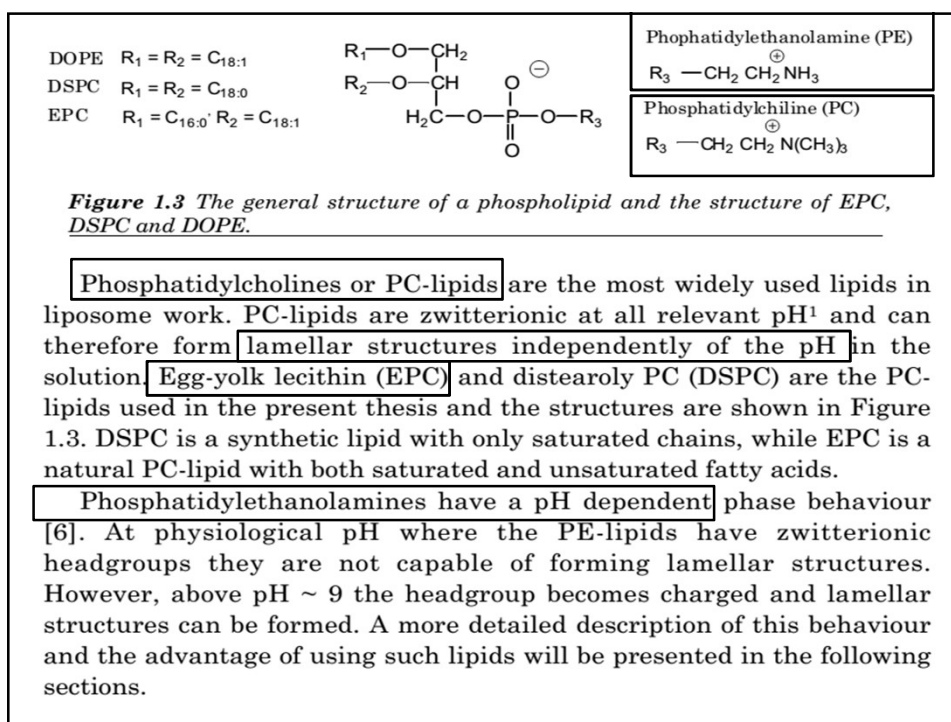


pH sensitive Liposomes

- وتعتمد الطريقة الثانية على
- وضع مادة حساسة لدرجة الحموضة في جدار الليبوزوم
- وعلى درجة حموضة الأقل من الطبيعي في السرطانات .

Dr. MBeesh

٢٤



pH sensitive Liposomes

In many applications the liposome-encapsulated drug needs to be delivered to a specific site (section 5.3) but as long as the drug remains trapped inside the liposomes it stays inactive. A slow drug release is, in most cases, not sufficient for an efficient treatment. Different types of liposomes, such as temperature- and pH-sensitive liposomes, have been developed for this purpose [89-92]. The basic idea is that an environmental change will trigger the liposomal membrane to structural rearrangements that induce a leakage of the encapsulated substance.

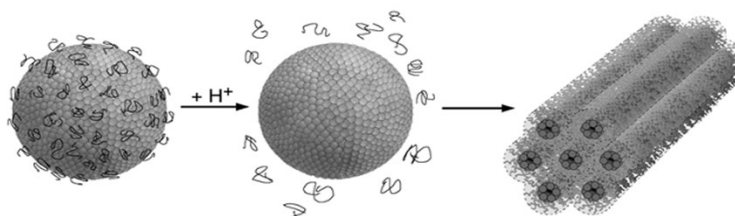


Figure 4.1 A schematic representation of a pH-triggered release.
©Göran Karlsson

طرق تحضير الجسيمات الشحمية

١- تحضير الجسيمات الشحمية متعددة الطبقات:

A. الطريقة التقليدية (طريقة بنغهام)

B. طريقة التجفيد

C. طريقة تبخير قطيرات المحلول

٢- تحضير الجسيمات الشحمية وحيدة الطبقة:

A. طريقة الطور المنقلب

Dr. MBeesh

٢٧

١- تحضير الجسيمات الشحمية متعددة الطبقات:

A- الطريقة التقليدية (طريقة بنغهام)

طريقة التحضير:

تشمل طريقة التحضير المراحل التالية:

- حل الفوسفوليبيد و المواد الأخرى المكونة للجدار في محلول عضوي طيار مثل الكلوروفورم.
- تبخير المحل العضوي في مبخر دوار وتحت ضغط منخفض.
- إضافة المحلول المائي الموقى عادة مع التحريك.

Dr. MBeesh

٢٨

١- تحضير الجسيمات الشحمية متعددة الطبقات: A- الطريقة التقليدية (طريقة بنغهام)

- ✓ يحصل عادة في هذه الشروط على ليبوزوم متعددة الطبقات . MLV
- ✓ تضاف المادة الفعالة في لحظات مختلفة حسبما تكون هذه المادة منحلة في الدسم أو منحلة في الماء.
- ✓ فعندما تكون المادة الفعالة منحلة في الدسم تضاف منذ البداية إلى الكلوروفورم.
- ✓ وعندما تكون منحلة في الماء تضاف إلى الماء أو الطور المائي.

Dr. MBeesh

٢٩

نسبة الكبسلة Encapsulation percentage

تتعلق نسبة المادة الفعالة المكبسلة بعدد من العوامل منها:

■ طبيعة المادة الفعالة وخاصة حجمها الجزيئي.

■ تركيبها الكيميائي و انحلاليتها.

بشكل عام تكون نسبة المادة المكبسلة كبيرة بالنسبة للمواد المحبة للدسم.

في جميع الأحوال فإن نسبة المادة الدوائية المكبسلة ضئيلة جداً ولا تتجاوز ١٠ % من كامل الكمية المستعملة في الطرق

التقليدية للتحضير.

Dr. MBeesh

الثبات في العضوية **Stability In vivo**

بعد الإعطاء عن طريق الوريد: تفاعل مع مكونات المصل:
أظهرت الدراسات

➤ بأن التفاعل يحصل بشكل خاص مع ليوبروتينين

عالي الكثافة **High density lipoproteins**

.HDL

➤ بأن التفاعل يترجم بالنسبة لليوزوم بخسارة في

الفوسفوليبيد الذي ينتقل إلى الليوبروتينين العالي

الكثافة **.HDL**

Dr. MBeesh

٣١

➤ بأن التفاعل يؤدي إلى زيادة نفوذية الليوزوم و بالتالي
خروج المادة الفعالة.

➤ بأن التفاعل يكون على أشده في درجة حرارة تحول
أطوار الجملة المستعملة وبهذه الدرجة يسهل التفاعل
مع البروتينات .

Dr. MBeesh

٣٢

الثبات في العضوية **Stability In vivo** تابع

2 - بعد الأخذ بالطرق الأخرى:

1 - عن طريق الصفاق (Peritoneum)

- لقد استخدم طريق صفاق البطن لزرع العديد من الأدوية المكبسلة في الليبوزوم.
- يجتاز الليبوزوم جدار الصفاق ويظهر بأن التوزع النسيجي قريب من التوزع الذي حصل عليه عن طريق الزرق الوريدي.

Dr. MBeesh

٣٣

٢ - أما الطرق عبر العضل و تحت الجلد فقد كانت أقل استعمالاً ويبدو بأن المادة الفعالة تتحرر ببطء في مكان الزرق.

٣ - بعد الحقن عن طريق الدماغ **Intracerebrale** تترك الليبوزوم الجملة العصبية المركزية بسرعة.

Dr. MBeesh

٣٤

Doxil

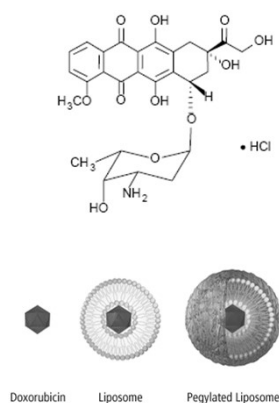
- Developed in 1995
- Marketed by Ortho Biotech
- Liposome-PEG** doxorubicin HCl
- Anti-cancer drug used in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma
- Also used to treat **breast cancer**, ovarian cancer, and other solid tumors
- Administered **intravenously** every 4 weeks



Dr. MBeesh

30

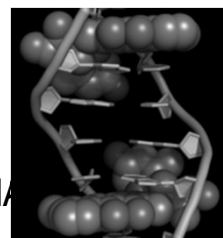
- Doxil is the drug **doxorubicin HCl** encapsulated in an antibody linked **PEGylated liposome**
- Composed of multiple monoclonal antibodies to target cancer cells
- PEG (polyethylene glycol) makes the liposome less vulnerable to immune system
- Lipid composition: mainly diastearoylphosphatidylcholine and cholesterol - increases liposomal rigidity



Dr. MBeesh

31

- ⦿ Doxil works through passing through **fenestrations** in the vasculature and concentrating at tumor sites
 - Leads to reduced accumulation in other tissues
- ⦿ Able to deliver the drug at moderate concentrations over a longer period of time
 - **Half life: 54 hours**
- ⦿ Result: An anticancer drug that is delivered more effectively
 - decreased side effects and dosage
- ⦿ Doxil acts by the intercalation of DNA



Dr. MBeesh

۳۷

Side effects

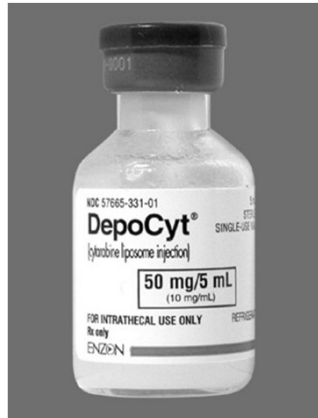
- Hand-Foot Syndrome
- Stomatitis
- Fever
- Neutropenia
- Nausea, vomiting, tiredness, weakness, rash, shortness of breath, or mild hair loss
- Loss of appetite
- Diarrhea
- Cardiotoxicity

Dr. MBeesh

۳۸

DepoCyt

- Approved by the FDA in 2004
- Marketed by SkyePharma
- Liposomal cytarabine
- Anticancer drug used in the treatment of malignant neoplastic meningitis
- Administered intravenously every 2 weeks



Dr. MBeesh

٣٩



Dr. MBeesh

٤٠

النيوزوم Niosomes

- طور هذا الصنف من الحويصلات المؤلفة من ليبيدات
صناعية غير متشردة **Non ionic lipids**
- **R.M.HANDJANI-VILA** و فريقه.

Dr. MBeesh

٤١

وقد طور هذا الشكل أيضاً لحل بعض المشاكل في الليبوزوم
مثل:

- نسبة التمحفظ المنخفضة في الليبوزوم.
- التخلص من الاصطفائية الزائدة للجملة الشبكية البطانية.
- حل مشكلة حفظ الليبوزوم لفترات طويلة.

Dr. MBeesh

٤٢

تحضير النيوزوم:

■ تسمح الطريقة الجديدة بتحضير النيوزوم على نطاق صناعي وبطاقة إنتاجية عالية.

وتتضمن ثلاث مراحل:

- ١ صهر المزيج الليبيدي على درجة حرارة مساوية لـ 110 C°
- ٢ تشكيل الطور الصفائحي على درجة حرارة حوالي الـ $80-70$ بإضافة كمية معادلة من محلول مائي للمادة المراد محفظتها.
- ٣ تشكيل الحويصلات بمساعدة موزع عالي الطاقة في محلول معادل الضغط الحلوي.

Dr. MBeesh

٤٣

■ ويمكننا هكذا دون استعمال المحلات الحصول على كميات كبيرة حتى عشرات الكيلو غرامات من النيوزومات.

■ التي يتراوح حجمها بين مئة إلى عدة آلاف من النانومترات وذلك حسب طاقة الجهاز المستخدم وفترة التحريك.

■ وللحصول على نيوزومات أصغر يجب استعمال الأمواج فوق الصوتية.

Dr. MBeesh

٤٤

- نحصل عادة على نيوزومات من النمط المتعدد الطبقات.
- و للحصول على نيوزومات وحيدة الطبقة من المفضل استخدام إحدى الطرق المستخدمة في تحضير الليبوزوم.
- يسمح التجفيد أيضاً بإطالة فترة حفظ النيوزومات.
- وتكون النيوزومات المجفدة بشكل مسحوق ثابت وغير قابل للتحويل و التجمع و الانصهار.
- ونؤمن بذلك عدم رحلان المواد الدوائية المتمحفة وأكسدة الليبيدات و التلوث الجرثومي.

Dr. MBeesh

٤٥

التطبيقات العلاجية للنيوزوم:

- نفس تطبيقات الليبوزوم.

Dr. MBeesh

٤٦