مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۳، خرداد ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

مروری بر کاربرد لیپوزوم‌های چندوزیکولی (MVLs) در دارورسانی کنترل شده

ریحانه یوسفی: دکتری عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

فرشته بیات: دانشجوی تخصص فارماسیوتیکس و نانوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

آزاده حائری: دانشیار و متخصص فارماسیوتیکس و نانوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول)
a_haeri@sbmu.ac.ir

چکیده

در سیستم‌های دارورسانی رایج، محققان با چالش‌های متعددی از جمله رهش سریع دارو از حامل، تجویز مکرر دارو، نوسانات غلظت پلاسمایی دارو و کاهش پذیرش بیماران روبرو هستند. لیپوزوم‌ها به عنوان سامانه‌های دارورسانی بهینه، پاسخگوی بسیاری از این چالش‌ها می‌باشند. لیپوزوم‌ها براساس ویژگی‌های ساختاری و اندازه ذره‌ای، به گروه‌های مختلفی تقسیم می‌گردند. یکی از این حامل‌ها که از اندازه ذره‌ای بزرگی برخوردار است، لیپوزوم چندوزیکولی (MVL) می‌باشد. در سامانه MVL می‌توان ذرات کوچکی مانند گلوکز تا ذرات بزرگی مانند پروتئین را به مقدار زیاد بارگیری نمود. مطالعات درون‌تن و برون‌تن نشان می‌دهد که MVL به خوبی آزادسازی دارو را کنترل می‌کند. در نتیجه نوسانات غلظت پلاسمایی دارو به دنبال تجویز مکرر آن کاهش و پذیرش بیماران برای مصرف دارو افزایش می‌یابد. در MVL، فضای مایی زیادی جهت بارگیری داروهای هیدروفیل وجود دارد. این حامل‌ها از فسفولیپید، کلسترول، تری‌گلیسیرید خنثی و لیپید با بار منفی به روش امولسیفیکاسیون دوگانه تهیه می‌شوند و در رسانش انواع مولکول‌ها در بدن کاربرد دارند. لیپوزوم‌های چندوزیکولی ذخیره شونده در بدن (دپوفوم‌ها) در دارورسانی به بافت‌های توموری و مناطق حساس بدن مانند چشم، نخاع و اپیدورال انتخاب مناسبی هستند و با کاهش مواجهه‌ی دارو با بخش‌های سالم بدن، سمیت و عوارض جانبی را کاهش می‌دهند. تاکنون چندین دپوفوم موفق به دریافت تائیدیه‌ی سازمان غذا داروی آمریکا (FDA) و ورود به بازار دارویی شده‌اند. در این مقاله به مرور اجمالی مطالعات اخیر بر سامانه MVL و میزان تاثیر آن در آهسته‌کردن آزادسازی داروها پرداخته می‌شود. بارگیری موفق درشت‌مولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها و امکان بارگیری همزمان چند ترکیب دارویی در یک سامانه، چشم انداز روشنی از آینده‌ی MVL در صنعت داروسازی نشان می‌دهد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

لیپوزوم،
لیپوزوم چندوزیکولی،
دپوفوم،
دارورسانی،
کنترل رهش

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹
تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۳/۲۰

شیوه استناد به این مقاله:

Yousefi R, Bayat F, Haeri A. A Review on Multivesicular Liposomes (MVLs) Application in Controlled Drug Delivery. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 168-189.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(3):168-180. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

A Review on Multivesicular Liposomes (MVLs) Application in Controlled Drug Delivery

Reihaneh Yousefi: Pharm.D, Department of Pharmaceutics, and Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Fereshteh Bayat: Pharm.D, PhD student, Department of Pharmaceutics, and Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Azadeh Haeri: PharmD, PhD. Department of Pharmaceutics, and Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). a_haeri@sbmu.ac.ir

Abstract

Several challenges, including rapid drug release from the carrier, repeated drug administration, fluctuations in plasma drug concentration, and reduced patient compliance have been reported for conventional drug delivery systems. Liposomes were first developed by a scientist, A.D. Bangham, in 1961. The word liposome is a combination of the two Greek words “lipos” meaning fat and “soma” meaning body. A liposome is a system, which its membrane is made up of fatty compounds such as lipids. The lipid membrane and its entrapped space are suitable for the loading of lipophilic and hydrophilic drug molecules, respectively. Liposomes, as optimal drug delivery systems, could be an appropriate solution to many of the challenges of conventional drug delivery systems. Liposomes, which are made from phospholipid and cholesterol, have many benefits as optimal drug delivery systems. A wide range of therapeutics could be incorporated within liposomal carriers. They are biodegradable and biocompatible. They do not stimulate the immune system and are used as a synthetic membrane model. These systems increase the stability of drugs in the body by protecting the drug compounds within them and also reduce the toxic effects of drugs by minimizing drug exposure to sensitive tissues. Liposomes can also control drug release. The particle size of liposomes varies from nanometers to micrometers depending on the preparation method. Liposomes can be classified on the basis of their size and bilayers number, into: giant unilamellar vesicles (GUVs) 0.5 – 10 µm; multilamellar vesicles (MLV) 1 - 5 µm; large unilamellar vesicles (LUV) around 100 – 500 nm; small unilamellar vesicles (SUV) 20 - 100 nm; and multivesicular liposomes (MVL). MVL are characterized by their structure of multiple non-concentric aqueous chambers surrounded by a network of lipoidal membranes. The particle size of monolayer and multilayer liposomes is about a few hundred nanometers, while the average particle size of MVLs is 1 to 100 µm. Methods of liposomes preparation include thin layer hydration, reverse phase evaporation, solvent injection, dehydration-rehydration, and ultrasonic. The MVL system is a water in oil in water emulsion (W / O / W) that organic phase contains hydrophobic material and liquid phase contains hydrophilic material. The double emulsification method is the most common method of MVL preparation.
Small drugs as well as large molecules such as peptides and proteins can be loaded in the unique structure of MVL. So far, several peptides or protein compounds have been successfully loaded in MVL and their therapeutic effects investigated in various diseases. In vitro and in vivo studies show that MVLs well control the drug release rate. There are some examples for MVL applications regarding these compounds.; MVL containing insulin or liraglutide in diabetes mellitus treatment, bevacizumab in laser-induced choroidal neovascularization, thymopentin in immune disorders, LXT-101 in the treatment of prostate cancer, angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory peptide in the treatment of hypertension, alfa interferon in hepatitis C, and leridistim in chemotherapy-induced bone marrow suppression are some of the studies in this field.

MVL consists of four compounds: phospholipids, cholesterol, neutral triglycerides, and negatively charged lipids. Phospholipid chains form the bilayer membrane of the liposome, and the cholesterol in the system is located between these chains. The cholesterol to phospholipids ratio, lipid to drug ratio, and lipidic composition affect the stability of the system and the rate of drug release. Neutral triglycerides such as triolein, tricaprylene, trilaureine and tributyrine allow the formation of this unique multivesicular structure, stabilize the membranes of internal vesicles at the point of contact with each other, preventing them from merging and controlling the drug release rate. Negatively

Keywords
Liposome,
Multivesicular liposome (MVL),
Depofoam,
Drug delivery,
Controlled release

Received: 08/04/2023
Published: 10/06/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

charged lipids such as dicetyl phosphate (DCP) also control particle accumulation by inducing a negative charge on the surface of liposomes.

Observation and determination of MVL structure are usually performed by optical and electron microscopes. The sysyems should also be characterized regarding drug encapsulation, drug release profile and kinetics, storage stability, and drug-vesicle interaction. Most studies on the MVL drug delivery system have been performed on drug-loaded MVLs. To date, application of MVLs containing tramadol in pain management, various compounds (include rose bengal, oxaliplatin, oleanolic acid, and cytarabine) in cancer, dexamethasone sodium phosphate in hearing impairment, acyclovir sodium in infectious diseases of herpes simplex virus (HSV), desferrioxamine mesylate in iron toxicity, celecoxib as an anti-inflammatory and analgesic agent, breviscapine in cardiovascular disease and cerebrovascular ischemia, flucinolone acetonide in ocular inflammatory diseases, naltrexone hydrochloride in opioid abuse and alcohol dependence and ropivacaine hydrochloride in local anesthesia has been investigated.

In some treatment protocols, the simultaneous administration of two-drug combinations is required to achieve the desired result. The large aqueous space in the MVL and the division of this space into intravesicular and extra-vesicular parts, allows multiple drug combinations to be loaded in it and enter the body during an administration. The efficacy of co-delivery of mitoxantrone hydrochloride with horseradish peroxidase and insulin with metformin in a system was investigated in the treatment of cancer and diabetes mellitus, respectively, and showed satisfactory effects. Another class of drugs that have been successfully loaded in MVL is antibiotics. Antibiotics should have the least fluctuations in plasma concentrations in order to be more effective on microorganisms, so they should be prescribed according to a regular schedule. In MVL studies, researchers found satisfactory results from the study of the two antibiotics vancomycin and gentamicin.

Many liposomal systems are used clinically to control drug release. These systems include daunorubicin, desferrioxamine mesylate, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), doxorubicin, vincristine sulfate, and irinotecan respectively under the brand names DaunoXome®, DepoDFO®, DepoIGF-I®, Doxil®, Marqibo®, and Onivyde®. Depofoam is a type of MVL system with a particle size of 10 to 20 µm that could be a good depot in the body and releases the drug in a controlled manner. Depofoams are good choices for drug delivery to tumor areas and sensitive areas of the body such as the eyes, spinal cord, and epidural, and can reduce drug toxicity and side effects by minimizing drug exposure to healthy parts of the body. There are several Depofoam systems which three of these systems have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA). DepoCyt® is a Depofoam system of the anticancer drug cytarabine by intrathecal injection. This system releases the drug in the body for two weeks and makes an optimum concentration of it in the cerebrospinal fluid (CSF). DepoDur® is the second product, which contains morphine. It relieves post-surgery pain after epidural administration and reduces the use of other injectable analgesics. Exparel® is a new formulation of bupivacaine with an analgesic effect that is injected near the surgical site. Numerous animal and human studies showed that after intrathecal, epidural, intraocular, intramuscular, intravenous, intra-arterial, and subcutaneous administration of Depofoam.

This review article provides an overview of recent studies on the MVL system and its effect on optimizing rate of drug release. Successful loading of large molecules such as proteins and the possibility of loading multiple drug combinations into one system shows a hopeful view for the future of MVL in the pharmaceutical industry. It seems that this new technology, by overcoming the problems caused by frequent drug administration, has created an additional incentive for researchers to advance in this field. However, problems such as the high cost of these liposomes are some of the challenges that they face.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Yousefi R, Bayat F, Haeri A. A Review on Multivesicular Liposomes (MVLs) Application in Controlled Drug Delivery. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 168-180.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

مقدمه

لیپوزوم اولین بار توسط دانشمندی به نام A.D. Bangham در سال ۱۹۶۱ ساخته شد. او پس از مشاهده‌ی ترکیبات فسفولیپیدی دریافت که وجود یک سر آب‌دوست و یک سر آب‌گریز در این ترکیبات باعث تشکیل اجسام کروی شکل در حضور آب می‌شود (۱). این دانشمند در سال ۱۹۶۵ با مشاهده‌ی توانایی به دام انداختن داروها توسط این اجسام، آن‌ها را لیپوزوم نام نهاد (۲).

واژه لیپوزوم حاصل ترکیب دو لغت یونانی lipos به معنی چربی و soma به معنی بدنه می‌باشد. در واقع لیپوزوم سامانه‌ای است که غشای آن از ترکیبات چرب مانند لیپیدها تشکیل می‌گردد. غشای لیپیدی و فضای محصور در آن به ترتیب محیط مناسبی برای بارگیری مولکول‌های دارویی لیپوفیل و هیدروفیل است. کاربرد درمانی یا تشخیصی لیپوزوم‌ها در بالین، وابسته به نوع ماده‌ی بارگیری‌شده در آن‌ها می‌باشد (۳).

لیپوزوم‌ها به عنوان سامانه‌های دارورسانی بهینه، فواید بسیاری دارند. آن‌ها طیف وسیعی از داروهای کوچک و بزرگ را درون خود جای می‌دهند و زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار هستند. لیپوزوم‌ها سیستم ایمنی را تحریک نمی‌کنند و به عنوان یک مدل غشایی مصنوعی کاربرد دارند. این سامانه‌ها با حفاظت از ترکیبات دارویی درون خود باعث افزایش پایداری داروها در بدن می‌شوند. مواجهه‌ی بافت‌های حساس با داروی سمی را کاهش می‌دهند. انعطاف‌پذیری ساختار لیپوزوم امکان ایجاد تغییرات ساختاری جهت رسیدن به هدف درمانی فعال از دارو را فراهم می‌کند. لیپوزوم‌ها همچنین می‌توانند آزادسازی دارو را کنترل کنند (۷-۴).

در دهه‌ی ۱۹۸۰، مطالعات بالینی در مورد لیپوزوم‌های کلاسیک آغاز شد. لیپوزوم‌های کلاسیک سمیت ناشی از ترکیبات دارویی را کاهش دادند و از طریق اصلاح توزیع بیولوژیک دارو باعث افزایش دارورسانی به بافت بیمار در مقایسه با داروی آزاد شدند (۸).

سامانه‌های دارورسانی لیپوزومی علی‌رغم سودمندی بسیار، معایبی نیز دارند. لیپوزوم‌ها توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکولواندوتلیال (RES) و مسیرهای متابولیکی در بدن جذب می‌شوند و نیمه‌عمر آن‌ها کاهش می‌یابد. لیپوزوم‌ها محلولیت کمی در پلاسما دارند. علاوه بر آن احتمال شکستن ساختار لیپوزوم، رهش مقدار زیادی دارو در بدن و بروز مسمومیت دارویی نیز وجود دارد. گاهی فسفولیپیدهای موجود در لیپوزوم، تحت تاثیر اکسیداسیون یا هیدرولیز قرار گرفته و تخریب می‌شوند. هزینه‌ی بالای تهیه سامانه‌های لیپوزومی نیز یکی دیگر از معایب آن است (۸، ۹).

لیپوزوم‌ها از فسفولیپید و کلسترول ساخته می‌شوند. فسفولیپیدها می‌توانند منشاء طبیعی یا مصنوعی داشته باشند. ساخت لیپوزوم با هر دو نوع فسفولیپید امکان پذیر است. هزینه تهیه‌ی فسفولیپید طبیعی کمتر از هزینه تولید آن به روش مصنوعی می‌باشد. فسفولیپید طبیعی، هر چه خالص‌تر باشد، گران‌تر است. از فسفولیپیدهای مصرفی در ساخت سیستم‌های دارورسانی، می‌توان به لسیتین یا فسفاتیدیل‌کولین (PC) اشاره کرد (۱۰).

از روش‌های ساخت لیپوزوم‌ها می‌توان به هیدراتاسیون لایه نازک، تبخیر فاز معکوس، تزریق حلال، دهیدراتاسیون-هیدراتاسیون مجدد و اولتراسونیک اشاره کرد. این روش‌ها غالبا لیپوزوم‌هایی با اندازه ذره‌ای میکرونی تولید می‌کنند. برای اندازه‌گیری لیپوزوم‌ها می‌توان از روش‌های اکسترووژن غشایی، ژل کروماتوگرافی و سونیکاسیون استفاده نمود (۱۱). داروها به دو روش فعال و غیرفعال در لیپوزوم بارگیری می‌گردند. پراکندگی مکانیکی، پراکندگی حلال و حذف دترجنت از انواع بارگیری دارو به روش غیرفعال هستند. در روش فعال با کمک اختلاف pH در دو سوی غشای لیپوزوم، داروی غیر یونیزه، یونیزه و در لیپوزوم انباشته می‌شود (۶، ۱۲).

اندازه ذره‌ای لیپوزوم‌ها متناسب با روش ساخت، از نانومتر تا میکرومتر متغیر می‌باشد. بر اساس ویژگی‌های ساختاری و اندازه ذره‌ای، لیپوزوم‌ها به گروه‌های مختلفی تقسیم می‌شوند. از انواع لیپوزوم‌ها می‌توان به لیپوزوم های کوچک تک‌لایه (SUVs)، لیپوزوم های بزرگ تک‌لایه (LUVs)، لیپوزوم‌های چندلایه (MLVs) و لیپوزوم‌های چندوزیکولی (MVLs) اشاره کرد (۱۳). در MLV وزیکول های کوچک داخلی با وزیکول بزرگ خارجی هم‌مرکز هستند و تعداد لایه‌های متحدالمرکز این لیپوزوم از ۵ تا ۲۰ لایه متغیر است. تعداد این لایه‌ها به غلظت لیپیدهای مصرفی و روش ساخت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

لیپوزوم بستگی دارد (۷). در MVL که از بزرگ‌ترین لیپوزوم‌ها می‌باشد، چند وزیکول کوچک‌تر، به شکل پراکنده درون یک وزیکول بزرگ قرار دارند و همه‌ی وزیکول‌ها حاوی فضای مایی هستند (۱۳). لیپوزوم‌ها در طبقه‌بندی دیگری به لیپوزوم‌های کلاسیک، لیپوزوم‌های پایا در گردش خون، لیپوزوم‌های ترانوستیک، لیپوزوم های پاسخگو به محرک مانند لیپوزوم های حساس به pH، لیپوزوم های کاتیونی و لیپوزوم های هدفمند قابل تقسیم می‌باشند. لیپوزوم‌های کلاسیک فقط شامل کلسترول و فسفولیپید هستند. این لیپوزوم‌ها به علت برداشت قابل توجه توسط RES کلیرانس بالایی دارند (۳، ۸). در سطح لیپوزوم‌های پایا، پوشش پلیمری مانند پلی اتیلن گلیکول (PEG) وجود دارد. عدم برداشت لیپوزوم‌های پایا توسط RES، افزایش نیمه عمر دارو و تجمع دارو در بافت هدف، از مزایای این نوع لیپوزوم به شمار می‌رود. گاهی ممانعت فضایی ایجاد شده توسط زنجیره‌های PEG، به دنبال عدم شناسایی لیگاندهای سطحی لیپوزوم، مانع برداشت آن در بافت هدف می‌گردد (۱۴). در سطح لیپوزوم‌های هدفمند لیگاند هایی مثل آنتی بادی ها، پپتید ها و کربوهیدرات ها قرار می‌گیرد تا دارورسانی به‌طور اختصاصی به بافت هدف انجام شود. از رایج‌ترین لیپوزوم‌های این دسته می‌توان به ایمونولیپوزوم‌ها اشاره کرد (۸). در لیپوزوم‌های ترانوستیک معمولا یک عامل تصویربرداری به همراه دارو در لیپوزوم بارگیری می‌گردد تا علاوه بر دارو رسانی، تشخیص بیماری نیز انجام شود (۸، ۱۵). لیپوزوم‌های پاسخگو تحت تاثیر عوامل محرک خارجی مانند نور یا گرما و عوامل محرک داخلی مانند pH یا آنزیم داروی خود را آزاد می‌کنند (۱۶).

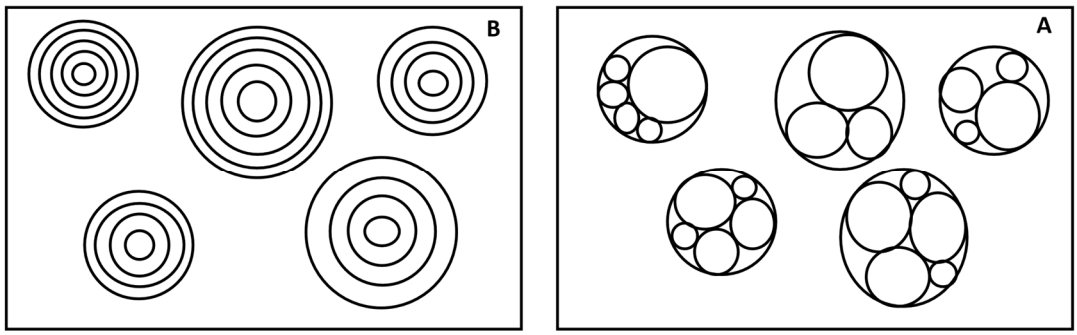
در این مقاله با هدف جمع‌بندی تحقیقات انجام شده پیرامون سامانه دارورسانی MVL، پس از معرفی این سامانه، مطالعات صورت‌گرفته بر آن، مورد برر سی قرار خواهند گرفت.

لیپوزوم‌های چند وزیکولی (MVLs)

تاریخچه و تعریف: MVL برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ توسط دانشمندی به نام Kim معرفی شد (۱۷). بیشترین اندازه ذره‌ای گزارش‌شده از لیپوزوم های تک‌لایه و چندلایه، در حدود چند صد نانومتر است در حالیکه اندازه ذره‌ای لیپوزوم های چندوزیکولی به‌طور متوسط ۱ تا ۱۰۰ میکرومتر می‌باشد (۱۸).

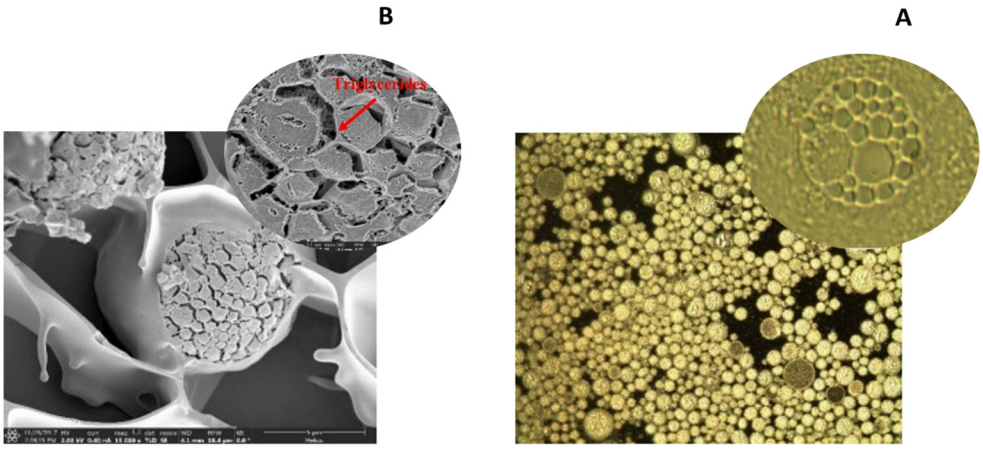
مزایای MVL: در ساختمان منحصر به فرد MVL می‌توان ذرات بزرگی مانند پپتید و پروتئین را بارگیری نمود. مطالعات درون‌تن و برون‌تن نشان می‌دهد که MVL به خوبی آزادسازی دارو را کنترل می‌کند؛ در نتیجه می‌توان از نوسانات غلظت پلاسمایی دارو به دنبال تجویز مکرر آن جلوگیری به عمل آورد. علاوه بر آن دارورسانی طولانی مدت در بدن، افزایش فراهمی زیستی و ایمنی دارو و پایداری خوب سامانه پذیرش بیماران را برای مصرف دارو افزایش می‌دهد (۱۹، ۲۰).

ساختار MVL و نقش اجزای آن: همانطور که در شکل ۱ مشاهده می شود MVL به تجمعات حباب‌های صابون و MLV به لایه‌های پیاز شباهت دارد (۲۰، ۲۱). مشاهده و تعیین ساختار ذرات MVL با



شکل ۱- نمایش شماتیک تفاوت ساختاری A) MVL و B) MLV با تغییر از منابع

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]



شکل ۲- تصویر میکروسکوپی ذرات MVL با A) میکروسکوپ نوری B) میکروسکوپ الکترونی (۲۲)

میکروسکوپ‌های نوری و میکروسکوپ‌های الکترونی انجام می‌گیرد (۲۲). در شکل ۲ تصاویر ثبت شده از این لیپوزوم‌ها قابل مشاهده است.

MVL از چهار ترکیب فسفولیپید، کلسترول، روغن خنثی و لیپید با بار منفی تشکیل می‌گردد (۲۳). فسفولیپید غشای دولایه خارجی لیپوزوم‌ها را تشکیل می‌دهد. این ترکیب بر ماندگاری داروی موجود در لیپوزوم و سرعت آزادسازی دارو از آن موثر می‌باشد (۱۰). در مطالعه‌ای ثابت شد که فسفولیپید لیزو بیس فسفاتیدیک اسید (LBPA) موجود در غشای پلاسمایی و اندامک‌های سلول زنده، با جلوگیری از ادغام غشاهای لیپیدی اندامک‌ها، ساختار سلول را حفظ می‌کند. در این مطالعه از ساختار سلول به عنوان یک MVL یاد می‌شود (۲۴). کلسترول موجود در سامانه در بین زنجیره های فسفولیپیدی قرار می‌گیرد. در لیپوزوم نسبت کلسترول به فسفولیپید بر پایداری سامانه و سرعت رهش دارو از آن تاثیرگذار است (۲۵). روغن یا تری‌گلیسرید خنثی جزء ضروری تشکیل MVL می‌باشد و در لیپوزوم‌های کلاسیک وجود ندارد. این ترکیب با تثبیت غشای وزیکول‌های داخلی در محل تماس آن‌ها با هم، از ادغام آن‌ها با یکدیگر جلوگیری و سرعت آزاد سازی دارو را کنترل می‌کند. تریولئین یکی از تری‌گلیسریدهای شناخته‌شده در تهیه MVL به شمار می‌رود (۲۲، ۲۶، ۲۷). لیپید با بار منفی مانند دی هگزا ستیل فسفات (DHP)، با القای بار منفی در سطح لیپوزوم ها، تجمع ذرات را کنترل می‌کند. این ترکیب همچنین با ایجاد فاصله بین لایه‌های لیپوزوم حجم آن را افزایش می‌دهد و به پراکندگی و توزیع یکنواخت ذرات در سوسپانسیون لیپوزومی کمک خواهد کرد (۲۳، ۲۸).

روش تهیه‌ی MVL: سامانه‌ی MVL یک امولسیون آب در روغن در آب (W/O/W) است که فاز آلی آن حاوی مواد آب‌گریز و فاز مایی آن حاوی مواد آب‌دوست می باشد. جهت تهیه‌ی این امولسیون، از روش امولسیفیکاسیون دوگانه (double emulsification) که پرکاربردترین روش تهیه‌ی MVL است بهره می‌گیرند. در این روش، ترکیبی از فسفولیپید، تری‌گلیسرید خنثی و کلسترول در یک حلال آلی مانند کلروفرم حل می‌شود. در ادامه یک محلول مایی حاوی ترکیب دارویی در آن پراکنده و امولسیون اولیه حاصل می‌گردد. سپس با افزودن امولسیون اولیه به محلول مایی ثانویه امولسیون آب در روغن در آب تشکیل می شود. هر دو مرحله امولسیون‌سازی با دستگاهی مانند استیرر، هموژنایزر و یا ورتکس قابل انجام است. محلول مایی ثانویه جهت تنظیم اسمولاریته‌ی سامانه، حاوی یک آمینواسید یا قند با غلظت بهینه می‌باشد. کلروفرم موجود در سامانه نیز، با دستگاه nitrogen flux یا rotary film evaporator در دما و دور مناسب تبخیر و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

سوسپانسیون لیپوزومی نهایی در فریزر نگهداری می‌گردد (۳۱-۲۹).

کاربرد MVL

رسانش پپتیدها و پروتئین‌ها: اندازه ذره‌ای بزرگ MVL امکان بارگیری ترکیبات پپتیدی یا پروتئینی با خواص درمانی را فراهم می‌کند (۳۲). تاکنون چندین ترکیب پپتیدی یا پروتئینی با موفقیت در MVL بارگیری شده‌اند که نتایج این مطالعات در جدول ۱ قابل مشاهده است.

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ بواسیزومب که یک مونوکلونال آنتی بادی علیه فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است، در سامانه MVL بارگیری شد. این دارو در نئووسکولاریزاسیون کروئیدال کاربرد دارد. در این بیماری عروق خونی جدیدی که از کروئید به اپیتلیوم شبکیه وارد می‌شوند رشد غیر طبیعی دارند. جهت بررسی درون‌تن ماندگاری بواسیزومب موجود در MVL، آن را در چشم موش صحرایی آزمایش کردند. نتایج این آزمایشات نشان داد که ماندگاری لیپوزوم حاوی دارو نسبت به محلول آن در بدن بیشتر و الگوی کینتیک آن پیوسته‌رهش می‌باشد (۳۴).

در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۱۹ به چاپ رسیده، پپتیدی محلول در آب با خاصیت مهارکنندگی ACE در MVL بارگیری شده است. محافظت از پپتید در برابر آنزیم‌های گوارشی، کنترل سرعت آزادسازی پپتید و افزایش پایداری آن در برابر حرارت از نتایج قابل توجه این مطالعه می‌باشد (۲۲).

رسانش مولکول‌های دارویی غیر پروتئینی: همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود بیشتر مطالعات انجام شده بر سامانه‌ی دارورسانی MVL با داروهای غیر پروتئینی بوده است. مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ به دنبال بارگیری ترکیب اولئانولیک اسید در MVL، اهداف مهمی مانند غلبه بر محلولیت ضعیف دارو، رسیدن به غلظت خونی ثابت از دارو و افزایش اثر ضد سرطانی بر سرطان کبد را دنبال می‌کرد. پس از تجویز این دارو در مطالعات درون‌تن، هیچگونه اثر سمی از آن در میزبان

جدول ۱- مطالعات اخیر روی کاربرد MVL در رسانش پپتیدها و پروتئین‌ها

ترکیب دارویی	اجزای ساخت سامانه	مطالعات انجام‌شده	راه مصرف	کاربرد	منبع
انسولین	DSPC, cholesterol, DPPG, tricaprin	برون‌تن، درون‌تن	داخل بینی یا داخل چشمی	دیابت	(۳۳)
بواسیزومب	DOPC, cholesterol, DPPG, triolein	برون‌تن، درون‌تن	تزریق داخل چشمی	نئو وسکولاریزاسیون کروئیدال	(۳۴)
تیموپنتین	Soybean oil, SPC, cholesterol	برون‌تن، درون‌تن	تزریق زیرجلدی	اختلالات سیستم ایمنی	(۳۵)
LXT-101 (Antagonist of gonadotropin-releasing hormone (GnRH))	DPPC, cholesterol, triglyceride, DPPG	برون‌تن، درون‌تن	تزریق زیرجلدی	سرطان پروستات	(۳۶)
لیراگلوتاید	SPC, cholesterol, triolein	برون‌تن، درون‌تن	تزریق زیرجلدی	دیابت	(۳۷)
پپتید مهارکننده‌ی ACE	Lecithin, cholesterol, triolein	برون‌تن	خوراکی	پرفشاری خون	(۲۲)
اینترفرون آلفا	SPC, cholesterol, PG, triglyceride	برون‌تن	-	هپاتیت C	(۳۸)
لریدیستیم	cholesterol, DPPG DEPC, tricaprylin	برون‌تن، درون‌تن	تزریق زیرجلدی	سرکوب مغز استخوان ناشی از شیمی درمانی	(۳۹)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

جدول ۲- مطالعات اخیر روی کاربرد MVL در رسانش مولکول‌های دارویی غیر پروتئینی

ترکیب دارویی	اجزای ساخت سامانه	مطالعات انجام‌شده	راه مصرف	کاربرد	منبع
ترامادول	DOPC, cholesterol, DPPG, triglyceride	برون‌تن	تزریق داخل عضلانی	ضددرد	(۴۱)
رز بنگال	PC, cholesterol, DPPC, tripalmitin	برون‌تن، درون‌تن	موضعی	درمان فوتودینامیک	(۴۲)
اکسالیپلاتین	DSPE mPEG-2000, cholesterol, triolein, HSPC, DEPC, DSPG-Na	برون‌تن، درون‌تن	تزریق داخل صفاقی	سرطان کولون مقعدی	(۴۳)
دگزامتازون سدیم فسفات	Phospholipid, cholesterol, medium chain tricaprin	برون‌تن، درون‌تن	تزریق داخل گوش	آسیب‌های شنوایی	(۴۰)
آسیکلووير سدیم	DSPC, cholesterol, PG, tributyrine	برون‌تن، درون‌تن	تزریق داخل درم	بیماری‌های عفونی با منشأ ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)	(۴۴)
دس‌فریوکسامین مزیلات	SPC, cholesterol, triolein	برون‌تن، درون‌تن	تزریق زیرجلدی	مسمومیت با آهن	(۴۵)
سلکوکسیب	HSPC, cholesterol, triolein, DCP	برون‌تن، درون‌تن	موضعی	ضد التهاب، ضددرد	(۲۳)
اولئانولیک اسید	Lecithin, cholesterol, triolein, stearic acid	برون‌تن، درون‌تن	زیرجلدی	سرطان کبد	(۴۶ ,۲۶)
سیتارابین	DOPC, cholesterol, DPPG, triolein	درون‌تن	تزریق داخل نخاعی	سرطان	(۴۷)
برویسکاپین	PC, cholesterol, PG, triolein	برون‌تن، درون‌تن	تزریق داخل عضلانی	بیماری‌های قلبی- عروقی، ایسکمی عروق مغزی	(۴۸)
فلوسینولون استونايد	PC, cholesterol, triolein	برون‌تن	-	بیماری‌های التهابی چشمی	(۴۹)
نالترکسون هیدروکلراید	EPC, cholesterol, DPPG, triolein	برون‌تن، درون‌تن	تزریق زیرجلدی	سوء مصرف اوپیوئیدها، وابستگی به الکل	(۵۰)
روپیواکائین هیدروکلراید	PC, cholesterol, triolein	برون‌تن، درون‌تن	تزریق زیرجلدی	بی حسی موضعی	(۵۱)

جدول ۳- مطالعات اخیر روی کاربرد MVL در رسانش همزمان پپتید، پروتئین و مولکول‌های دارویی غیر پروتئینی

ترکیب دارویی	اجزای ساخت سامانه	مطالعات انجام‌شده	راه مصرف	کاربرد	منبع
میتوکسانترون هیدروکلراید و هرسرادیش پروکسیداز	Lecithin, cholesterol, glycerol trioleate, oleic acid	برون‌تن	-	سرطان	(۵۲)
انسولین و متفورمین	Lecithin, cholesterol, trioleate, oleic glycerol acid	برون‌تن، درون‌تن	تزریق داخل صفاقی	دیابت	(۵۳)

مشاهده نشد. این سامانه در مقایسه با محلول اولئانولیک اسید زمان بیشتری در خون باقی می‌ماند (۲۶).

از جدیدترین مطالعاتی که در زمینه توسعه‌ی MVL انجام شده است می‌توان به بررسی اثربخشی و فارماکوکینتیک هیدروژل حاوی ذرات لیپوزومی دگزامتازون اشاره نمود. این هیدروژل پاسخگو به دما که با افزودن دو پلیمر ژل‌ساز P407 و P188 به سوسپانسیون لیپوزومی دگزامتازون سدیم فسفات تهیه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

گردیده است، کنترل آزادسازی دارو را تسهیل می‌کند. در این سامانه دگزامتازون با غلظت ۲۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به خوبی از بروز آسیب شنوایی در خوکچه‌های هندی جلوگیری به عمل آورد (۴۰).

رسانش همزمان پپتید، پروتئین و مولکول‌های دارویی غیر پروتئینی: همانطور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود در بعضی از پروتکل‌های درمانی برای رسیدن به نتیجه‌ی مطلوب، تجویز همزمان دو ترکیب دارویی لازم می‌باشد. فضای مایی زیاد در MVL و تقسیم شدن این فضا به دو بخش داخل وزیکولی و خارج وزیکولی، این امکان را فراهم می‌کند تا بیش از یک ترکیب دارویی در آن بارگیری و طی یک تجویز وارد بدن گردد (۵۲).

در مطالعه‌ای Zhou و همکارانش موفق به بارگیری همزمان دو داروی انسولین و متفورمین در MVL شدند. آن‌ها جهت کنترل بهتر آزادسازی دارو، لیپوزوم‌ها را با لایه‌ای از آلژینات و کایتوزان روکش دادند. از قابلیت‌های این سامانه می‌توان به کنترل سرعت آزاد سازی داروها، کاهش خطر سمیت و عوارض جانبی دارو اشاره نمود. این لیپوزوم‌های روکش‌داده شده که در درمان دیابت نتایج امیدوارکننده‌ای به‌دست داده‌اند الگوی مناسبی برای ترکیب درمانی در سرطان می‌باشند (۵۳).

رسانش آنتی‌بیوتیک‌ها: آنتی بیوتیک‌ها برای بهترین تاثیرگذاری بر میکروارگانیسم، باید کمترین نوسانات غلظت پلاسمایی را داشته باشند، به همین دلیل تجویز آن‌ها باید طبق برنامه‌ی زمانی منظمی انجام گیرد. همین مساله انگیزه‌ای برای تولید سامانه‌ی MVL از آنتی‌بیوتیک‌ها گردیده است. محققان انباشتگی دو آنتی‌بیوتیک ونکومایسین و جنتامایسین را در سامانه MVL گزارش کرده‌اند (۵۴، ۵۵).

دیوفوم: لیپوزوم چندوزیکولی ذخیره‌ای

تعریف و مزایای دیوفوم: دیوفوم همان سامانه‌ی MVL با اندازه ذره‌ای ۱۰ تا ۲۰ میکرومتر است که به خوبی در بدن ذخیره می‌شود و به شکل کنترل‌شده دارو را در بدن آزاد می‌کند. به دنبال آزادسازی کنترل‌شده‌ی دارو، دفعات تجویز و نوسانات غلظت پلاسمایی کاهش و نیمه عمر آن در بدن افزایش می‌یابد. دیوفوم‌ها در دارورسانی به نواحی توموری و مناطق حساس بدن مانند چشم، نخاع و اپیدورال انتخاب مناسبی هستند و با کاهش مواجهه‌ی دارو با بخش‌های سالم بدن، سمیت و عوارض جانبی را کاهش می‌دهند (۲۰، ۵۶، ۵۷).

کاربرد دیوفوم در بالین: سامانه‌های لیپوزومی زیادی با هدف ذخیره و آزادسازی کنترل‌شده‌ی دارو، در بالین کاربرد دارند (جدول ۴). در میان این سامانه‌ها چندین سامانه‌ی دیوفوم نیز وجود دارد که سه مورد از آن‌ها موفق به دریافت تائیدیه‌ی FDA شده‌اند (۵۷). در ادامه نکات بیشتری از این سه دارو بیان خواهد شد.

® یک سامانه دیوفوم از داروی ضد سرطان سیتارابین با تزریق داخل نخاعی است. این سامانه به مدت دو هفته دارو را در بدن آزاد و غلظت مناسبی از آن در مایع مغزی-نخاعی ایجاد می‌کند (۲۰، ۶۴). ®DepoDur به عنوان دومین محصول، حاوی داروی مورفین می‌باشد. این دارو، درد متعاقب اعمال جراحی را پس از تجویز اپی‌دورال تسکین و میزان مصرف سایر ضددردهای

جدول ۴- سامانه‌های لیپوزومی و کاربرد بالینی آن‌ها

نام تجاری	دارو	کاربرد	منبع
DaunoXome®	دانوروبیسین	سارکوما کاپوسی	(۵۸)
DepoDFO®	دس‌فریوکسامین مزیلات	مسمومیت با آهن	(۴۵)
DepoIGF-I®	فاکتور رشد شبه انسولین	اختلالات متابولیک	(۵۹)
Doxil®	دوکسوروبیسین	سارکوما کاپوسی مقاوم، سرطان سینه متاستاتیک، سرطان تخمدان راجعه، مولتیپل میلوما	(۶۰)
Marqibo®	وین‌کریستین سولفات	بدخیمی‌های خون	(۶۱)
Myocet®	دوکسوروبیسین	سرطان سینه متاستاتیک	(۶۲)
Onivyde®	ایرینوتکان	سرطان پانکراس متاستاتیک	(۶۳)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

جدول ۵- بخشی از نتایج مطالعات درون‌تن سامانه‌های دپوفوم

دپوفوم		کاربرد	جاندار مورد آزمایش	تجویز	نیمه‌عمر دارو (ساعت)		منبع
ترکیب دارویی	نام تجاری				داروی آزاد	داروی محصور در لیپوزوم	
سیتارابین	DepoCyt®	منتژیت لنفوماتوز	موش صحرایی	داخل بطنی	۲/۷	۱۴۸	(۷۰)
مورفین	DepoDur®	درد	انسان	اپی‌دورال	۲۴	۴۸	(۶۵)
دس‌فریوکسامین مزیلات	DepoDFO®	مسمومیت با آهن	موش صحرایی	زیرجلدی	*۲۴	*۷۲	(۴۵)
بوپیواکائین	EXPAREL®	درد	سگ	داخل وریدی	۰/۴۷۳	۱/۱۱	(۷۱)
			سگ	داخل شریانی	۰/۲۶	۰/۴۷۱	(۷۱)
فاکتور رشد شبه انسولینی I	DepoIGF-I®	اختلال هورمونی	موش صحرایی	زیرجلدی	۴	۲۶	(۵۹)

تزریقی را کاهش می‌دهد (۶۵). اگر چه مطالعات اثربخشی این دارو را ثابت کرده‌اند، اما در بالین اکثر بیماران دریافت کننده‌ی DepoDur® برای دستیابی به کنترل بهتر درد، اوپیوئید سیستمیک دیگری نیز درخواست کرده‌اند (۶۶). Exparel® یک فرمولاسیون جدید از داروی بوپیواکائین است که در نزدیکی محل جراحی تزریق می‌شود. نتایج مطالعات درون‌تن این فرآورده نشان می‌دهد که Exparel® در مقایسه با محلول بوپیواکائین، طول اثر بیشتری دارد به‌طوری که اثرات درمانی آن تا ۹۶ ساعت پس از تزریق یک دوز آن مشاهده می‌شود (۶۷). محققان در مطالعه‌ای پیرامون اثرات تجویز رژیم ضددرد اپیوئیدی به همراه لیپوزوم بوپیواکائین در مقایسه با رژیم ضددرد بدون لیپوزوم بوپیواکائین دریافتند که رژیم ضددرد همراه با لیپوزوم بوپیواکائین، مقدار اوپیوئید مصرفی، هزینه و مدت زمان بستری پس از جراحی را به‌طور چشم‌گیری کاهش می‌دهد (۶۸). بررسی زیست‌سازگاری این ترکیب بی‌حس‌کننده‌ی موضعی در مجاورت بافت‌های عصبی نیازمند مطالعات بالینی بیشتر است. این مطالعات به دنبال بروز عوارض جانبی بافتی تا حدودی محدود شده‌اند (۶۹).

مطالعات درون‌تن سامانه دپوفوم: مطالعات حیوانی و انسانی زیادی نشان داده‌اند که پس از تجویز دپوفوم‌ها از راه داخل نخاعی، اپی‌دورال، داخل چشمی، داخل عضلانی و زیرجلدی نیمه‌عمر دارو میزان زیادی افزایش می‌یابد (۲۰). در جدول ۵ بخشی از نتایج این مطالعات ذکر شده است.

نتیجه‌گیری

در این مقاله به مرور اجمالی مطالعات اخیر روی سامانه MVL و میزان تاثیر آن در آهسته کردن آزادسازی داروها پرداخته شد. در اغلب این مقالات علاوه بر نتایج مطالعات برون‌تن و درون‌تن، به ترکیب مواد مورد استفاده در تهیه‌ی سامانه و نسبت آن‌ها با هم اشاره گردیده است که این اطلاعات راهنمای مناسبی برای تهیه‌ی فرمولاسیون‌های بهینه از داروهای دیگر می‌باشد. بارگیری موفق درشت‌مولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها و امکان بارگیری چند ترکیب دارویی در یک سامانه، چشم‌انداز روشنی از آینده‌ی MVL در صنعت داروسازی نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد این فناوری جدید با غلبه بر مشکلات ناشی از دفعات مکرر تجویز دارو، انگیزه‌ی مضاعفی برای پیشروی محققان در این زمینه ایجاد کرده است اما مشکلاتی مانند گران بودن مواد مصرفی در تهیه‌ی این لیپوزوم، از چالش‌های پیش روی آن‌ها می‌باشد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

References

1. Maherani B, Arab-Tehrany E, R Mozafari M, Gaiani C, Linder M. Liposomes: a review of manufacturing techniques and targeting strategies. Curr Nanosci. 2011;7(3):436-52.
2. Gregoriadis G. The Carrier Potential of Liposomes in Biology and Medicine. N Eng J Med. 1976;295(13):704-10.
3. Daraee H, Etemadi A, Kouhi M, Alimirzalu S, Akbarzadeh A. Application of liposomes in medicine and drug delivery. Artific Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44(1):381-91.
4. Gregoriadis G. Liposomology: delivering the message. J Liposome Res. 2018;28(1):1-4.
5. Pandey P, Dureja H. Recent patents on polymeric nanoparticles for cancer therapy. Recent Patents Nanotechnol. 2018;12(2):155-69.
6. Anwekar H, Patel S, Singhai A. Liposome-as drug carriers. Int J Pharma Life Sci. 2011;2(7).
7. Gharib R, Greige-Gerges H, Fourmentin S, Charcosset C, Auezova L. Liposomes incorporating cyclodextrin–drug inclusion complexes: Current state of knowledge. Carbohydr Polymers. 2015;129:175-86.
8. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. Front Pharmacol. 2015;6(286).
9. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. Nanoscale Res Lett. 2013;8(1):1-9.
10. Li J, Wang X, Zhang T, Wang C, Huang Z, Luo X, et al. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems. Asian J Pharma Sci. 2015;10(2):81-98.
11. Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal Drug Delivery Systems: An Update Review. Curr Drug Delivery. 2007;4(4):297-305.
12. Gubernator J. Active methods of drug loading into liposomes: recent strategies for stable drug entrapment and increased in vivo activity. Expert Opin Drug Delivery. 2011;8(5):565-80.
13. Jaafar-Maalej C, Elaissari A, Fessi H. Lipid-based carriers: manufacturing and applications for pulmonary route. Expert Opin Drug Delivery. 2012;9(9):1111-27.
14. Kataria S, Sandhu P, Bilandi A, Akanksha M, Kapoor B. Stealth liposomes: a review. Int J Res Ayurveda Pharma. 2011;2(5).
15. Aryasomayajula B, Salzano G, Torchilin VP. Multifunctional liposomes. Cancer Nanotechnol. 2017. p. 41-61.
16. Lee Y, Thompson D. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomed Nanobiotechnol. 2017;9(5):e1450.
17. Al-Jamal WT, Kostarelos K. Construction of nanoscale multicompartment liposomes for combinatory drug delivery. Int J Pharma. 2007;331(2):182-5.
18. Manna S, Wu Y, Wang Y, Koo B, Chen L, Petrochenko P, et al. Probing the mechanism of bupivacaine drug release from multivesicular liposomes. J Controll Release. 2019;294:279-87.
19. Gorain B, Al-Dhubiab BE, Nair A, Kesharwani P, Pandey M, Choudhury H. Multivesicular liposome: A lipid-based drug delivery system for efficient drug delivery. Curr Pharma Design. 2021.
20. Angst MS, Drover DR. Pharmacology of drugs formulated with DepoFoam: a sustained release drug delivery system for parenteral administration using multivesicular liposome technology. Clin Pharmacokinet. 2006;45(12):1153-76.
21. Gentile L, Behrens MA, Porcar L, Butler P, Wagner NJ, Olsson U. Multilamellar vesicle formation from a planar lamellar phase under shear flow. Langmuir. 2014;30(28):8316-25.
22. Li N, Shi A, Wang Q, Zhang G. Multivesicular Liposomes for the Sustained Release of Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from Peanuts: Design, Characterization, and In Vitro Evaluation. Molecules. 2019;24(9).
23. Jain SK, Gupta Y, Jain A, Bhola M. Multivesicular liposomes bearing celecoxib-β-cyclodextrin complex for transdermal delivery. Drug delivery. 2007;14(6):327-35.
24. Matsuo H, Chevallier J, Mayran N, Le Blanc I, Ferguson C, Faure J, et al. Role of LBPA and Alix in multivesicular liposome formation and endosome organization. Science. 2004;303(5657):531-4.
25. Briuglia ML, Rotella C, McFarlane A, Lamprou DA. Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release. Drug Delivery Transl Res. 2015;5(3):231-42.
26. Luo Y, Liu Z, Zhang X, Huang J, Yu X, Li J, et al. Effect of a controlled-release drug delivery system made of oleanolic acid formulated into multivesicular liposomes on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. Int J Nanomedicine. 2016;11:3111-29.
27. Vatankhah M, Dadashzadeh S, Mahboubi A, Haeri A, Jandaghi Alaee K, Mostafavi Naeini SB, et al. Preparation of multivesicular liposomes for the loco-regional delivery of Vancomycin hydrochloride using active loading method: drug release and antimicrobial properties. J Liposome Res. 2023:1-11.
28. Mahjoub MA, Dadashzadeh S, Haeri A, Shahhosseini S, Abbasian Z, Nowroozi F. Doxorubicin-Loaded Multivesicular Liposomes (DepoFoam) as a Sustained Release Carrier Intended for Locoregional Delivery in Cancer Treatment: Development, Characterization, and Cytotoxicity Evaluation. Iran J Pharma Res. 2022;21(1):e134190.
29. Sankaram MB, Kim S. Preparation of multivesicular liposomes for controlled release of

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

encapsulated biologically active substances. Google Patents; 1999.
30. Kim S, Howell SB. Multivesicular liposomes having a biologically active substance encapsulated therein in the presence of a hydrochloride. Google Patents; 1998.
31. Naeini SBM, Dadashzadeh S, Haeri A, Mahjoub MA, Javidi J, Vatankhah M. Multivesicular liposomes as a potential drug delivery platform for cancer therapy: A systematic review. J Drug Delivery Sci Technol. 2021;66:102842.
32. Ye Q, Asherman J, Stevenson M, Brownson E, Katre NV. DepoFoam™ technology: a vehicle for controlled delivery of protein and peptide drugs. J Controll Release. 2000;64(1-3):155-66.
33. Jain AK, Chalasani KB, Khar RK, Ahmed FJ, Diwan PV. Muco-adhesive multivesicular liposomes as an effective carrier for transmucosal insulin delivery. J Drug Target. 2007;15(6):417-27.
34. Mu H, Wang Y, Chu Y, Jiang Y, Hua H, Chu L, et al. Multivesicular liposomes for sustained release of bevacizumab in treating laser-induced choroidal neovascularization. Drug Delivery. 2018;25(1):1372-83.
35. Zuo J, Gong T, Sun X, Huang Y, Peng Q, Zhang Z. Multivesicular liposomes for the sustained release of thymopentin: stability, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Die Pharmazie-An Int J Pharma Sci. 2012;67(6):507-12.
36. Wang T, Gao L, Quan D. Multivesicular liposome (MVL) sustained delivery of a novel synthetic cationic GnRH antagonist for prostate cancer treatment. J Pharma Pharmacol. 2011;63(7):904-10.
37. Zhang L, Ding L, Tang C, Li Y, Yang L. Liraglutide-loaded multivesicular liposome as a sustained-delivery reduces blood glucose in SD rats with diabetes. Drug Deliv. 2016;23(9):3358-63.
38. Vyas SP, Rawat M, Rawat A, Mahor S, Gupta PN. Pegylated protein encapsulated multivesicular liposomes: a novel approach for sustained release of interferon alpha. Drug Dev Ind Pharm. 2006;32(6):699-707.
39. Langston MV, Ramprasad MP, Kararli TT, Galluppi GR, Katre NV. Modulation of the sustained delivery of myelopoietin (Leridistim) encapsulated in multivesicular liposomes (DepoFoam). J Controll Release. 2003;89(1):87-99.
40. Babadi D, Dadashzadeh S, Osouli M, Daryabari M. Nanoformulation strategies for improving intestinal permeability of drugs: A more precise look at permeability assessment methods and pharmacokinetic properties changes. J Controll Release. 2020;321.
41. He S, Zhu D, Xie F. Preparation and characterization of tramadol PEG-coated multivesicular liposomes for sustained release. Die Pharmazie-An Int J Pharma Sci. 2010;65(7):467-70.
42. Ali MFM. Topical delivery and photodynamic evaluation of a multivesicular liposomal Rose Bengal. Lasers Med Sci. 2011;26(2):267-75.
43. Abuzar SM, Park EJ, Seo Y, Lee J, Baik SH, Hwang S-J. Preparation and Evaluation of Intraperitoneal Long-Acting Oxaliplatin-Loaded Multi-Vesicular Liposomal Depot for Colorectal Cancer Treatment. Pharmaceutics. 2020;12(8):736.
44. Jain SK, Jain RK, Chourasia MK, Jain AK, Chalasani KB, Soni V, et al. Design and development of multivesicular liposomal depot delivery system for controlled systemic delivery of acyclovir sodium. Aaps Pharmscitech. 2005;6(1):E35-E41.
45. Toliyat T, Jorjani M, Khorasanirad Z. An extended-release formulation of desferrioxamine for subcutaneous administration. Drug Delivery. 2009;16(7):416-21.
46. Wang Y, Luo Y, Li C, Zhang X, Pi C, Yu L, et al. Optimized formulation of multivesicular liposomes loaded with oleanolic acid enhanced anticancer effect in vitro. Drug Design Dev Ther. 2017;11:955.
47. Kohn FR, Malkmus SA, Brownson EA, Rossi SS, Yaksh TL. Fate of the predominant phospholipid component of DepoFoamTM drug delivery matrix after intrathecal administration of sustained-release encapsulated cytarabine in rats. Drug Delivery. 1998;5(2):143-51.
48. Zhong H, Deng Y, Wang X, Yang B. Multivesicular liposome formulation for the sustained delivery of breviscapine. Int J Pharma. 2005;301(1-2):15-24.
49. Vafaei SY, Dinarvand R, Esmaeili M, Mahjub R, Toliyat T. Controlled-release drug delivery system based on fluocinolone acetonide–cyclodextrin inclusion complex incorporated in multivesicular liposomes. Pharma Dev Technol. 2015;20(7):775-81.
50. Sun L, Wang T, Gao L, Quan D, Feng D. Multivesicular liposomes for sustained release of naltrexone hydrochloride: design, characterization and in vitro/in vivo evaluation. Pharm Dev Technol. 2013;18(4):828-33.
51. Shen Y, Ji Y, Xu S, Chen Dq, Tu J. Multivesicular liposome formulations for the sustained delivery of ropivacaine hydrochloride: preparation, characterization, and pharmacokinetics. Drug Delivery. 2011;18(5):361-6.
52. Liu Y, Zheng Q, Wang S, Wu K, Chen A. Preparation and characterization of DHAD/HRP co-loaded multivesicular liposomes. J Fiber Bioeng Info. 2013;6(1):95-102.
53. Zhou X, Wu K, Long R, Kankala RK, Wang S, Liu Y. Preparation of a MVL-Ca-Alg/CS MEMs system with add-on effect for type 2 diabetes

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

treatment. Int J Polymeric Mat Polymer Biomat. 2018;67(14):823-9.
54. Yang D, Xu Y, Li F, Liu H, He X. Preparation of cationic vancomycin hydrochloride multivesicular liposomes and its quality. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2013;27(4):443-8.
55. Daneshamouz S, Danyali M, Mohammadi-Samani S, Jaafari M. Preparation and characterization of multivesicular vesicles (MVVs) containing gentamicin as a depot drug delivery system. Res Pharma Sci. 2012;7(5):364.
56. Howell SB. Clinical applications of a novel sustained-release injectable drug delivery system: DepoFoam technology. Cancer J. 2001;7(3):219-27.
57. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Kobarfard F, Javed Z, Rajabi S, et al. Multivesicular Liposome (Depofoam) in Human Diseases. Iran J Pharma Res. 2020;19(2):9-21.
58. Mai WX, Meng H. Mesoporous silica nanoparticles: a multifunctional nano therapeutic system. Integr Biol. 2013;5(1):19-28.
59. Katre NV, Asherman J, Schaefer H, Hora M. Multivesicular liposome (DepoFoam) technology for the sustained delivery of insulin-like growth factor-I (IGF-I). J Pharma Sci. 1998;87(11):1341-6.
60. Barenholz YC. Doxil®—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. J Controll Release. 2012;160(2):117-34.
61. Silverman JA, Deitcher SR. Marqibo®(vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(3):555-64.
62. Leonard R, Williams S, Tulpule A, Levine A, Oliveros S. Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy: focus on liposomal doxorubicin (Myocet™). Breast. 2009;18(4):218-24.
63. Passero Jr FC, Grapsa D, Syrigos KN, Saif MW. The safety and efficacy of Onivyde (irinotecan liposome injection) for the treatment of metastatic pancreatic cancer following gemcitabine-based therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(7):697-703.
64. McClune B, Buadi F, Aslam N, Przepiorka D. Intrathecal Liposomal Cytarabine (Depocyt) Is Safe and Effective for Prevention of Meningeal Disease in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and High-Grade Lymphoma Treated with the HyperCVAD Regimen. Blood. 2005;106(11):4594.
65. Carvalho B, Roland LM, Chu LF, Campitelli III VA, Riley ET. Single-dose, extended-release epidural morphine (DepoDur™) compared to conventional epidural morphine for post-cesarean pain. Anesth Analg. 2007;105(1):176-83.
66. Park K, Otte A. Prevention of opioid abuse and treatment of opioid addiction: current status and future possibilities. Ann Rev Biomed Eng. 2019;21:61-84.
67. Rogobete AF, Bedreag OH, Sărăndan M, Păpurică M, Preda G, Dumbuleu MC, et al. Liposomal bupivacaine–new trends in anesthesia and intensive care units. Egypt J Anaesth. 2015;31(1):89-95.
68. Cohen SM. Extended pain relief trial utilizing infiltration of Exparel(®), a long-acting multivesicular liposome formulation of bupivacaine: a Phase IV health economic trial in adult patients undergoing open colectomy. J Pain Res. 2012;5:567-72.
69. Ilfeld BM, Viscusi ER, Hadzic A, Minkowitz HS, Morren MD, Lookabaugh J, et al. Safety and Side Effect Profile of Liposome Bupivacaine (Exparel) in Peripheral Nerve Blocks. Region Anesth. 2015;40(5):572.
70. Benesch M, Urban C. Liposomal cytarabine for leukemic and lymphomatous meningitis: recent developments. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(2):301-9.
71. Joshi GP, Patou G, Kharitonov V. The safety of liposome bupivacaine following various routes of administration in animals. J Pain Res. 2015;8:781.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]