

22. BÖLÜM

LİPOZOMAL TEKNOLOJİDE SON GELİŞMELER

Merve Sena ODABAŞI¹

GİRİŞ

Ortalama yaşam süresi, özellikle Japonya ve diğer gelişmiş ülkelerde 20. yüzyılın ortalarından itibaren sürekli olarak artmaktadır. Nüfusun ciddi bir kısmını oluşturan yaşlı popülasyonunun ilaç ihtiyacı giderek artmaktadır. Bu nedenle non-invaziv olan oral ilaçların üretim ve çeşitliliğinin geliştirilmesine son yıllarda büyük önem verilmektedir. Bununla beraber, kanser gibi hayatı tehdit eden hastalıkların tedavisi için gerekli olan antikor, antikor-konjugat ve ilaç taşıyıcı sistem (İTS) gibi biyolojiklerin icadıyla intravenöz ilaç çeşitliliği ve sayısı da artmıştır (1). Lipozom, lipid nanopartiküller gibi İTS'lerin kullanılması oldukça ümit vericidir. Çünkü bu sistemler, hapsedilen ajanların farmakokinetik ve farmakodinamiğini değiştirebilir, yan etkilerini azaltır ve bu nedenle hastaların yaşam kalitesini artırır (2). Özellikle yaşlı hastalar için, yüksek yaşam kalitesi bazen hastalığın tam olarak iyileştirilmesinden çok daha önemlidir.

Lipozomlar; fosfolipid çift katman yapıya sahip hücre membranına benzer, nonimmünolojik geri dönüşümlü veziküllerdir. Kan dolaşımında stabildirler ve diğer taşıyıcılara kıyasla daha az toksiktirler. Lipozomal İTS'lerin terapötik ajanları stabilize etmek, hedef bölgelere taşınmasını arttırmak, dolaşım süresini uzatmak ve biyolojik ajanın sistemik toksisitesini en aza indirmek için faydalı olduğu gösterilmiştir. Dahası, lipozomların lipid bileşimlerinde ve yüzey yüklerinde değişiklik yapmak, boyutlarını kontrol etmek ve yüzeylerini polietilen glikol (PEG), karbohidrat, antikor, peptitlerle modifiye etmek kolaydır (3).

¹ Uzm. Dr., Tıbbi Biyokimya, Şişli Hamidiye Etfal EAH, msdur88@gmail.com

SONUÇ

Lipozomlar, çok yönlü uygulanabilirlikleri nedeniyle çekici İTS'lerdir. Kimyasal modifikasyonlar için uygun olan lipozomlar, çeşitli ilaç modalitelerini uygulamak için çok sayıda yoldan güvenli bir şekilde uygulanmıştır (38).

Lipozomların keşfinden bu yana, üretim teknolojisi, yeni lipit bileşenlerinin ve hazırlama prosedürlerinin evrimiyle önemli ölçüde değiştirildi. Piyasada aktif geliştirme aşamasında olan birçok lipozom bazlı FDA onaylı terapötik olmasına rağmen, bu terapötiklerin klinik ihtiyaçları henüz karşılanmamıştır. Seriler arasında tekrarlanabilirlik, etkili sterilizasyon, raf stabilitesi, üretiminde sıkıntı yaratabilen basamaklardan birkaçıdır. Çok işlevli lipozomların üretimi, endüstri için bir zorluk olmaya devam etmektedir. Tüm bu faktörler tıbbi amaçlı lipozomları pahalı hale getirmektedir (38).

Ancak bugüne kadar, transmembran gradyanları gibi klasik yöntemler ve mikro-akışkanlaştırma ve püskürtmeyle kurutma gibi yeni yöntemler, etkili boyut kontrolü, kapsülleme verimliliği ve tekrarlanabilirliği önemli ölçüde geliştirmiştir (38). Son teknolojik ilerlemeler, lipozomların ve nanotıbbın daha da geliştirilmesi gerektiğini haklı çıkaran umut verici gelişmelerdir.

KAYNAKÇA

1. Nekkanti V, Kalepu S. Recent Advances in Liposomal Drug Delivery: A Review. *Pharm Nanotechnol.* 2015;3(1). doi:10.2174/2211738503666150709173905
2. Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(14):1532-1555. doi:10.1016/j.addr.2006.09.009
3. Silindir M, Erdoğan S, Özer AY, et al. Nanosized multifunctional liposomes for tumor diagnosis and molecular imaging by SPECT/CT. *J Liposome Res.* 2013;23(1):20-27. doi:10.3109/08982104.2012.722107
4. Manish G, Vimukta S.) May (2011) Res. Vol 1. Accessed January 28, 2021. www.isca.in
5. Shaheen SM, Shakil Ahmed FR, Hossen N, Ahmed M, Amran S, Anwar-Ul-Islam. Liposome as a carrier for advanced drug delivery. *Pakistan J Biol Sci.* 2006;9(6):1181-1191. doi:10.3923/pjbs.2006.1181.1191
6. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, et al. Liposome: Classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett.* 2013;8(1):102. doi:10.1186/1556-276X-8-102
7. Hong M-S, Lim S-J, Oh Y-K, Kim C-K. pH-sensitive, serum-stable and long-circulating liposomes as a new drug delivery system. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54(1):51-58. doi:10.1211/0022357021771913
8. Arajo Lopes SC de, Santos Giuberti C dos, Ribeiro TG, Santos Ferreira D dos, Amaral Leite E, Cristina M. Liposomes as Carriers of Anticancer Drugs. In: *Cancer Treatment- Conventional and Innovative Approaches.* InTech; 2013. doi:10.5772/55290
9. Wang M, Thanou M. Targeting nanoparticles to cancer. *Pharmacol Res.* 2010;62(2):90-99. doi:10.1016/j.phrs.2010.03.005
10. Batista CM, De Carvalho CMB, Magalhães NSS. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. *Rev Bras Ciencias Farm J Pharm Sci.* 2007;43(2):167-179. doi:10.1590/S1516-93322007000200003

11. Cabanes A, Briggs KE, Gokhale PC, Treat JA, Rahman A. Comparative in vivo studies with paclitaxel and liposome-encapsulated paclitaxel. *Int J Oncol.* 1998;12(5):1035-1040. doi:10.3892/ijo.12.5.1035
12. Gregoriadis G. Drug entrapment in liposomes. *FEBS Lett.* 1973;36(3):292-296. doi:10.1016/0014-5793(73)80394-1
13. Juliano RL, Stamp D. Pharmacokinetics of liposome-encapsulated anti-tumor drugs. Studies with vinblastine, actinomycin D, cytosine arabinoside, and daunomycin. *Biochem Pharmacol.* 1978;27(1):21-27. doi:10.1016/0006-2952(78)90252-6
14. Allen TM, Cleland LG. Serum-induced leakage of liposome contents. *BBA - Biomembr.* 1980;597(2):418-426. doi:10.1016/0005-2736(80)90118-2
15. McIntosh TJ. The effect of cholesterol on the structure of phosphatidylcholine bilayers. *BBA - Biomembr.* 1978;513(1):43-58. doi:10.1016/0005-2736(78)90110-4
16. Storm G, Roerdink FH, Steerenberg PA, de Jong WH, Crommelin DJA. Influence of Lipid Composition on the Antitumor Activity Exerted by Doxorubicin-containing Liposomes in a Rat Solid Tumor Model. *Cancer Res.* 1987;47(13):3366-3372.
17. Khosravi-Darani K, Pardakhty A, Honarpisheh H, Rao VSNM, Mozafari MR. The role of high-resolution imaging in the evaluation of nanosystems for bioactive encapsulation and targeted nanotherapy. *Micron.* 2007;38(8):804-818. doi:10.1016/j.micron.2007.06.009
18. A.V Y. Stability Aspects of Liposomes. *Indian J Pharm Res Educ.* 2011;45(4). doi:Nil
19. Briuglia ML, Rotella C, McFarlane A, Lamprou DA. Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release. *Drug Deliv Transl Res.* 2015;5(3):231-242. doi:10.1007/s13346-015-0220-8
20. Čeh B, Lasic DD. A Rigorous Theory of Remote Loading of Drugs into Liposomes. *Langmuir.* 1995;11(9):3356-3368. doi:10.1021/la00009a016
21. Motamarri A, Asemani D, Haemmerich D. Thermosensitive Liposomes. In: *Liposomes*. InTech; 2017. doi:10.5772/intechopen.68159
22. Kaddah S, Khreich N, Kaddah F, Charcosset C, Greige-Gerges H. Cholesterol modulates the liposome membrane fluidity and permeability for a hydrophilic molecule. *Food Chem Toxicol.* 2018;113:40-48. doi:10.1016/j.fct.2018.01.017
23. Ghanbarzadeh S, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. The effects of lyophilization on the physico-chemical stability of sirolimus liposomes. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(1):25-29. doi:10.5681/apb.2013.005
24. Goswami B, Singh B, Chawla R, Mallika V. Evaluation of errors in a clinical laboratory: a one-year experience. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(1):63-66. doi:10.1515/CCLM.2010.006
25. Patil-Gadhe A, Pokharkar V. Single step spray drying method to develop proliposomes for inhalation: A systematic study based on quality by design approach. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27(2):197-207. doi:10.1016/j.pupt.2013.07.006
26. Allen TM. A study of phospholipid interactions between high-density lipoproteins and small unilamellar vesicles. *BBA-Biomembr.* 1981;640(2):385-397. doi:10.1016/0005-2736(81)90464-8
27. Bartoli MH, Boitard M, Fessi H, et al. In vitro and in vivo antitumoral activity of free, and encapsulated taxol. *J Microencapsul.* 1990;7(2):191-197. doi:10.3109/02652049009021832
28. Hofheinz RD, Gnad-Vogt SU, Beyer U, Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs. *Anticancer Drugs.* 2005;16(7):691-707. doi:10.1097/01.cad.0000167902.53039.5a
29. Meure LA, Knott R, Foster NR, Dehghani F. The depressurization of an expanded solution into aqueous media for the bulk production of liposomes. *Langmuir.* 2009;25(1):326-337. doi:10.1021/la802511a
30. Barani H, Montazer M. A review on applications of liposomes in textile processing. *J Liposome Res.* 2008;18(3):249-262. doi:10.1080/08982100802354665
31. Barenholz Y. Doxil® - The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *J Control Release.* 2012;160(2):117-134. doi:10.1016/j.jconrel.2012.03.020

32. James ND, Coker RJ, Tomlinson D, et al. Liposomal doxorubicin (Doxil): An effective new treatment for Kaposi's sarcoma in AIDS. *Clin Oncol*. 1994;6(5):294-296. doi:10.1016/S0936-6555(05)80269-9
33. Muggia FM. Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancers. *Drugs*. 1997;54(SUPPL. 4):22-29. doi:10.2165/00003495-199700544-00006
34. Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A Randomized, Double-Blind Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin for the Treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *Oncologist*. 2007;12(1):114-123. doi:10.1634/theoncologist.12-1-114
35. Sapra P, Allen TM. Ligand-targeted liposomal anticancer drugs. *Prog Lipid Res*. 2003;42(5):439-462. doi:10.1016/S0163-7827(03)00032-8
36. Low PS, Kularatne SA. Folate-targeted therapeutic and imaging agents for cancer. *Curr Opin Chem Biol*. 2009;13(3):256-262. doi:10.1016/j.cbpa.2009.03.022
37. Zhang J, Song K, Wang J, et al. S100A4 blockage alleviates agonistic anti-CD137 antibody-induced liver pathology without disruption of antitumor immunity. *Oncoimmunology*. 2018;7(4):e1296996. doi:10.1080/2162402X.2017.1296996
38. Filipczak N, Pan J, Yalamarty SSK, Torchilin VP. Recent advancements in liposome technology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;156:4-22. doi:10.1016/j.addr.2020.06.022
39. Li L, Hu S, Chen X. Non-viral delivery systems for CRISPR/Cas9-based genome editing: Challenges and opportunities. *Biomaterials*. 2018;171:207-218. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.04.031
40. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(10):759-780. doi:10.1038/nrd4278
41. Maroof H, Islam F, Dong L, et al. Liposomal Delivery of miR-34b-5p Induced Cancer Cell Death in Thyroid Carcinoma. *Cells*. 2018;7(12):265. doi:10.3390/cells7120265
42. Sui L, Wang M, Han Q, et al. A novel Lipidoid-MicroRNA formulation promotes calvarial bone regeneration. *Biomaterials*. 2018;177:88-97. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.05.038
43. Yang Z, Yu B, Zhu J, et al. A microfluidic method to synthesize transferrin-lipid nanoparticles loaded with siRNA LOR-1284 for therapy of acute myeloid leukemia. *Nanoscale*. 2014;6(16):9742-9751. doi:10.1039/c4nr01510j
44. Hsu S hao, Yu B, Wang X, et al. Cationic lipid nanoparticles for therapeutic delivery of siRNA and miRNA to murine liver tumor. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2013;9(8):1169-1180. doi:10.1016/j.nano.2013.05.007
45. Mokhtarieh AA, Cheong S, Kim S, Chung BH, Lee MK. Asymmetric liposome particles with highly efficient encapsulation of siRNA and without nonspecific cell penetration suitable for target-specific delivery. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2012;1818(7):1633-1641. doi:10.1016/j.bbamem.2012.03.016
46. Lechanteur A, Sanna V, Duchemin A, Evrard B, Mottet D, Piel G. Cationic Liposomes Carrying siRNA: Impact of Lipid Composition on Physicochemical Properties, Cytotoxicity and Endosomal Escape. *Nanomaterials*. 2018;8(5):270. doi:10.3390/nano8050270
47. Kulkarni JA, Myhre JL, Chen S, et al. Design of lipid nanoparticles for in vitro and in vivo delivery of plasmid DNA. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2017;13(4):1377-1387. doi:10.1016/j.nano.2016.12.014
48. Hattori Y, Nakamura A, Arai S, Kawano K, Maitani Y, Yonemochi E. SiRNA delivery to lung-metastasized tumor by systemic injection with cationic liposomes. *J Liposome Res*. 2015;25(4):279-286. doi:10.3109/08982104.2014.992024
49. Peng KT, Chen CF, Chu IM, et al. Treatment of osteomyelitis with teicoplanin-encapsulated biodegradable thermosensitive hydrogel nanoparticles. *Biomaterials*. 2010;31(19):5227-5236. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.03.027
50. Pillai RR, Somayaji SN, Rabinovich M, Hudson MC, Gonsalves KE. Nafcillin-loaded PLGA nanoparticles for treatment of osteomyelitis. *Biomed Mater*. 2008;3(3). doi:10.1088/1748-6041/3/3/034114

51. Jiang H, Xiong M, Bi Q, Wang Y, Li C. Self-enhanced targeted delivery of a cell wall and membrane-active antibiotics, daptomycin, against staphylococcal pneumonia. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(4):319-328. doi:10.1016/j.apsb.2016.05.010
52. Vishvakrama P, Sharma S. LIPOSOMES: AN OVERVIEW. *J Drug Deliv Ther*. 2014;0(0):47-55. doi:10.22270/jddt.v0i0.843
53. Skeie S. Developments in microencapsulation science applicable to cheese research and development. A review. *Int Dairy J*. 1994;4(7):573-595. doi:10.1016/0958-6946(94)90035-3
54. Newman GC, Huang C hsien. Structural Studies on Phosphatidylcholine-Cholesterol Mixed Vesicles. *Biochemistry*. 1975;14(15):3363-3370. doi:10.1021/bi00686a012
55. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1 Suppl). doi:10.1093/ajcn/81.1.1.243s
56. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(5):761-769. doi:10.1038/sj.clpt.6100400