

LIPOSOMALNA CYTARABINA – TO JUŻ 25 LAT!

LIPOSOMAL CYTARABINE – IT'S BEEN 25 YEARS!

Danuta Pentak

*Wydział Chemii i Farmacji,
Uniwersytet Opolski,
ul. Oleska 48, 45-052 Opole
e-mail: danuta.pentak@uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Leki przeciwnowotworowe a technologia liposomalna

1.1. Protokoły leczenia

1.1.1. Cytarabina – etopozyd

1.1.2. Cytarabina – ifosfamid/cyklofosfamid

1.1.3. Cytarabina – metotreksat

1.1.4. Cytarabina – prednizon

1.1.5. Cytarabina – doksorubicyna

1.2. Liposomy – ogólna charakterystyka

1.3. Liposomalna cytarabina – protokół leczenia

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Danuta Pentak, prof. UO absolwentka Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Jest pracownikiem Katedry Farmacji i Chemii Ekologicznej na Wydziale Chemii i Farmacji Uniwersytetu Opolskiego. Pracę doktorską obroniła w 2006 roku, w 2019 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego. Jest autorem lub współautorem blisko 50 publikacji naukowych. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół badań nad nowymi nośnikami leków przeciwnowotworowych.



<https://orcid.org/0000-0002-4346-6041>

ABSTRACT

The first research on liposomes took place in the mid-19th century. It was then that lecithin was isolated from egg yolk for the first time. The phenomenon of swelling of lipids in aqueous solution was then observed. This was done by Maurice Goble. In the early 1960s, English biophysicist Alec Bangham noticed that lipids had a natural tendency to spontaneously transform into a closed, double bilayer vesicle. Bangham called the discovered structures "spherulites". In subsequent years, this name evolved through the term "banghosomes", giving today's name - liposomes. Liposomes can be carriers of various drugs, including anticancer ones.

Keywords: liposomes, cytarabine, combination therapy, treatment protocols

Słowa kluczowe: liposomy, cytarabina, terapia kombinowana, protokoły leczenia

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALL6	– protokół leczenia białaczki limfoblastycznej
API	– substancja czynna
Ara-C	– cytarabina, arabinozyd cytozyny
Ara-CTP	– trójfosforylowana cytarabina
AML 4	– ostra białaczka mielomonocytowa
AML 5	– ostra białaczka monocytowa
AMOPPLACE	– protokół leczenia (doksorubicyna, metotreksat, winkrystyna, prednizon, leukoworyna, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd)
ASHAP	– protokół leczenia (doksorubicyna, metyloprednizon, cytarabina w dużej dawce, cisplatyna)
AVAD	– protokół leczenia (doksorubicyna, winkrystyna, cytarabina, deksametazon)
BACT	– protokół leczenia (karmustyna, cytarabina, cyklofosfamid, tioguanina)
BEAM	– protokół leczenia (etopozyd, cytarabina, melfalan)
BVAM	– protokół leczenia (karmustyna, winkrystyna, cytarabina, metotreksat)
CHOP	– protokół leczenia (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon)
CMF	– protokół leczenia (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl)
CNS	– centralny układ nerwowy
CODOX-M/IVAC	– protokół leczenia chłoniaka Burkitta
COMLA	– protokół leczenia (cyklofosfamid, winkrystyna, metotreksat, leukoworyna, cytarabina)
COP	– protokół leczenia (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon)
DAEPOCH-R	– protokół leczenia z modyfikowaniem dawek (rytuksymab, etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon)
dCTP	– trifosforan deoksytydyny
DLBCL	– chłoniak rozlany z dużych komórek
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
DPPC	– dipalmitylofosfatydylocholina
DSPC	– distearylofosfatydylocholina
EPOCH	– protokół leczenia bez modyfikacji dawek (rytuksymab, etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon)
ESHAP	– protokół leczenia (etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna)
F-MACHOP	– protokół leczenia (fluorouracyl, metotreksat, cytarabina, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)
GUV	– pęcherzyki ogromne
HIC-COM	– protokół leczenia (cyklofosfamid, duża dawka metotreksatu, duża dawka cytarabiny)
LP	– protokół leczenia (chlorambucyl, prednizon)
LUV	– duże pęcherzyki lipidowe
MLV	– wielowarstwowe pęcherzyki lipidowe
MPS	– układ fagocytarny (<i>ang. Mononuclear Phagocyte System</i>)
MVV	– wielopęcherzykowe liposomy

MOPLACE	– protokół leczenia (metotreksat, winkrystyna, prednizon, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd)
NHL	– chłoniaki nieziarnicze
OLV	– oligolamelarne pęcherzyki lipidowe
PC	– fosfatydylocholina
PI	– fosfatydyloinozytol
ProMACE-CytaBOM	– protokół leczenia (metylprednizon, duża dawka metotreksatu, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, cytarabina, bleomycyna, winkrystyna, metotreksat)
PS	– fosfatydyloseryna
SUV	– małe pęcherzyki lipidowe
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia

WPROWADZENIE

Jak wynika z danych publikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) a także liczne czasopisma medyczne poświęcone tematyce nowotworów w ciągu trzech dekad na całym świecie nastąpiło gwałtowne zwiększenie się liczby nowych przypadków raka wśród osób poniżej 50. roku życia. Wskaźniki są alarmujące. Dane pokazują, że w samym 2019 roku liczba nowych zdiagnozowanych nowotworów wśród osób poniżej 50. roku życia wyniosła w skali świata 1,82 mln, co stanowi wzrost o 79 procent w porównaniu z rokiem 1990. Na podstawie tendencji obserwowanych przez ostatnie trzydzieści lat naukowcy szacują, że w 2030 roku globalna liczba nowych przypadków nowotworów i zgonów z nimi związanych zwiększy się odpowiednio o kolejne 31 i 21 procent, a najwięcej przypadków będzie dotyczyło osób w wieku 40 lat.

Obecnie firmy farmaceutyczne prześcigają się we wprowadzaniu na rynek coraz bardziej innowacyjnych leków. Poszukiwanie nowych form podawania substancji czynnych związane jest z potrzebą precyzyjniejszego dawkowania, modyfikowania tempa uwalniania substancji czynnej (API), dostarczenia leku w docelowe miejsce działania oraz uproszczenia aplikacji leku. Trendem jest stosowanie najnowszych osiągnięć nanotechnologii jako dziedziny łączącej medycynę, przemysł farmaceutyczny, kosmetyczny oraz obszary pośrednio i bezpośrednio z nimi związane. Dynamiczny rozwój branży farmaceutycznej skutkuje powstawaniem nie tylko nowoczesnych postaci leku ale także ulepszaniem tych już istniejących.

1. LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE A TECHNOLOGIA LIPOSOMALNA

W 1964 roku ukazał się artykuł w którym A. Bangham po raz pierwszy opisuje kuliste dwuwarstwowe struktury. Pisał o nich: [...] "It is probable that at equilibrium each and every lipid bilayer forms an unbroken membrane-there being no exposed hydrocarbon/water interface-from which it follows that every aqueous compartment would be discrete and isolated from its neighbour, including a complete separation of the outermost compartment of the whole structure from the continuous phase in which it is suspended" [1]. Pomimo upływu 60 lat, liposomy są jednymi z najczęściej badanych nośników leków, a zgodnie z danymi literaturowymi leki przeciwnowotworowe to najintensywniej badana grupa środków leczniczych w technologii liposomalnej.

Pierwszym zarejestrowanym przeciwnowotworowym produktem leczniczym w formie liposomalnej był Doxil/Caelyx (Johnson & Johnson) - liposomalna doksorubicyna stosowana w leczeniu mięsaka Kaposiego, raka jajnika oraz raka piersi. Z kolei liposomalna postać cytarabiny pod nazwą DepoCyte® (Pacira Limited) pojawiła się na rynku cztery lata później w 1999 roku.

Ważne terapeutycznie jest kilka połączeń cytarabiny w terapii kombinowanej. Do najważniejszych należy skojarzenie z etopozydem, ifosfamidem/cyklofosfamidem, metotreksatem, prednizonem, doksorubicyną.

Cytarabina (arabinozyd cytozyny, Ara-C) może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym. Cytarabinę stosuje się w przypadku ostrych białaczek szpikowych, ostrych białaczek limfoblastycznych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz w przypadku złośliwych chłoniaków nieziarniczych [2]. W Polsce liposomalną cytarabinę według protokołu ALL6 Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w ramach profilaktyki zajęcia centralnego systemu nerwowego podaje się u pacjentów poniżej 55 roku życia (podczas indukcji i konsolidacji) oraz w ramach leczenia podtrzymującego. U pacjentów powyżej 55 roku życia liposomalna cytarabina jest przewidziana jako postępowanie alternatywne do terapii trójlekowej z metotreksatem i deksametazonem.

Działanie cytarabiny (zaliczanej do antymetabolitów) opiera się na blokowaniu specyficznych szlaków metabolicznych poprzez konkurowanie o miejsce wiązania z enzymami. Arabinozyd cytozyny jest jednym z najbardziej efektywnych leków przeciwbiałaczkowych i wchodzi w skład większości schematów leczniczych [3,4]. Jest on syntetyczną pochodną 2-alfa-hydroksycytydyny należąca do antagonistów pirymidyn. Ara-C działa szczególnie aktywnie w fazie S cyklu komórkowego, hamuje także przejście komórek z fazy G1 do S. Pod wpływem kinaz nukleotydowych Ara-C przechodzi w postać trójfosforylowaną (Ara-CTP) i staje się aktywnym metabolitem. Mechanizm działania arabinozydu cytozyny polega na kompetycyjnym hamowaniu polimeraz DNA na drodze konkurencji z ich naturalnym substratem, trifosforanem deoksycytydyny (dCTP).

Cytarabina stosowana jest w takich protokołach leczenia jak: doksorubicyna, metotreksat, winkrystyna, prednizon, leukoworyna, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd (AMOPLACE) [5]; doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina w dużej dawce, cisplatyna (ASHAP) [6,7]; doksorubicyna, winkrystyna, cytarabina, deksametazon (AVAD) [8]; karmustyna, cytarabina, cyklofosfamid, tioguanina (BACT) [9]; etopozyd, cytarabina, melfalan (BEAM) [10]; karmustyna, winkrystyna, cytarabina, metotreksat (BVAM) [11]; cyklofosfamid, winkrystyna, metotreksat, leukoworyna, cytarabina (COMLA) [12]; fluorouracyl, metotreksat, cytarabina, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (F-MACHOP) [13]; cyklofosfamid, duża dawka metotreksatu, duża dawka cytarabiny (HIC-COM) [14]; metotreksat, winkrystyna, prednizon, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd (MOPLACE) [15]; metyloprednizon, duża dawka metotreksatu, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, cytarabina, bleomycyna, winkrystyna, metotreksat (ProMACE-CytaBOM) [16]; etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna (ESHAP) [17].

1.1. PROTOKOŁY LECZENIA

1.1.1. Cytarabina - etopozyd

Cytarabina łącznie z etopozydem stosowana jest we wspomnianych protokołach takich jak: BEAM, ESHAP, AMOPLACE, MOPLACE, ProMACE-CytaBOM. Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Wykazuje działanie głównie w fazie G2 cyklu komórkowego. Głównym mechanizmem działania etopozydu jest stabilizacja kompleksu rozcinającego DNA-topoizomeraza II poprzez tworzenie wiązania kowalencyjnego z tym kompleksem, co uniemożliwia ponowne połączenie nici DNA. Ubocznym działaniem etopozydu jest powstający stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych generowany przez powstające reaktywne formy tlenu [18]. Etopozyd stosowany jest w leczeniu niektórych guzów litych, białaczek i chłoniaków. U osób dorosłych stosowany jest w leczeniu: opornego nienasieniakowatego raka jądra, drobnokomórkowego raka płuc, ostrej białaczki monocytowej (AML 5) i ostrej białaczki mielomonocytovej (AML 4).

1.1.2. Cytarabina - ifosfamid/cyklofosfamid

Kombinacja cyklofosfamidu i ifosfamidu (wymienne z metotreksatem) w połączeniu z wysoką dawką cytarabiny stosowana jest w protokole CODOX-M/IVAC dedykowanym leczeniu chłoniaka Burkitta. Chłoniaki złośliwe (ziarnicze i niezziarnicze) są trzecią co do częstości występowania, po ostrej białaczce limfoblastycznej i guzach mózgu, grupą nowotworów złośliwych u dzieci. Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia 3 główne podtypy chłoniaków u dzieci: chłoniak Burkitta, limfoblastyczny oraz wielkokomórkowy. Niestety, jak donosi literatura, prawie wszystkie z nich charakteryzują się agresywnym i bardzo agresywnym przebiegiem. W przeciwieństwie do dorosłych, u dzieci dominują postaci pozawęzłowe, ze szczególnie częstymi lokalizacjami w jamie brzusznej czy śródpiersiu. Ciągły postęp w diagnostyce i leczeniu chłoniaków wciąż nie przynosi zadowalających efektów. Dane statystyczne pokazują, że u około 20–30 procent objętych leczeniem dzieci choroba ma charakter nawrotowy bądź nie reaguje na leczenie pierwszego rzutu [19]. Niestety rokowania w tej grupie pacjentów są złe. Stąd też stałe poszukiwania nowych leków i modeli leczenia u tych chorych. Ifosfamid jest lekiem o ustabilizowanej pozycji w terapii mięsaków tkanek miękkich. W onkologii dziecięcej stosowany jest blisko 40 lat. W leczeniu chłoniaków u dzieci wielu autorów podkreśla jego wysoką skuteczność w połączeniu z etopozydem i cytarabiną. Niestety jest to lek toksyczny, zaburzenia odporności oraz przejściowe zahamowanie funkcji szpiku kostnego wymagające stosowania czynników wzrostu, a ponadto krwotoczne zapalenie pęcherza należą do głównych powikłań. Należy pamiętać również o jego nefro- i neurotoksyczności,

zwłaszcza po przekroczeniu określonej wartości dawki jednorazowej lub sumacyjnej.

Ifosfamid stanowi pochodną iperytu azotowego. Jest syntetycznym analogiem cyklofosfamidu. Jako lek cytostatyczny, klasyfikowany jest do grupy oksazofosforyn. Działanie ifosfamidu opiera się głównie na alkilowaniu przez jego metabolity struktury DNA komórek charakteryzujących się szybkimi podziałami [20,21]. Ifosfamid w organizmie przekształca się poprzez układ oksydaz wątrobowych cytochromu P-450 w hydroksylowany produkt pośredni 4-hydroksyifosfamid. Hydroksylacja zachodzi przy atomie C4 pierścienia oksazofosforowego. 4-Hydroksyifosfamid pozostaje w równowadze tautomerycznej z izoaldofosfamidem, który rozpada się samoistnie do akroleiny i alkilującego metabolitu – iperytu izofosfamidu. Kolejna reakcja pomiędzy iperytem ifosfamidu i DNA (w szczególności z mostkami fosfodwuestrowymi DNA) prowadzi do rozpadu struktury mostków i powstaniu wiązań krzyżowych [22]. Około 25-60 % podanego leku ulega dezaktywacji poprzez dealkilację do dechloroetyloifosfamidu i dechloroetylocyklofosfamidu oraz poprzez utlenienie aldoifosfamidu do karboksyifosfamidu.

Obecny z kolei w protokole CODOX-M/IVAC cyklofosfamid oprócz zastosowania w leczeniu chłoniaków stosowany jest również w terapii białaczek, raka oskrzeli, płuc, żołądka, sutka, jajnika, jądra. Używany jest również w transplantologii oraz w leczeniu niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym [23]. Ma on najszerszy zakres działania przeciwnowotworowego wśród środków alkilujących oraz stosunkowo niską toksyczność.

1.1.3. Cytarabina - metotreksat

Metotreksat, podobnie jak cytarabina, zaliczany jest do grupy antymetabolitów. Najpoważniejszym efektem ubocznym działania antymetabolitów jest uszkodzenie szpiku. Antymetabolity hamują również reakcje enzymatyczne jako inhibitory reduktazy dihydrofolianowej (metotreksat, raltitreksed) [24]. W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami metotreksat wykazuje aktywność w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci oraz ostrej białaczki limfoblastycznej i szpikowej u dorosłych. Dane literaturowe pokazują, że metotreksat wykorzystywany w leczeniu białaczek dziecięcych ma niekorzystny wpływ na procesy mineralizacji [25]. Ponadto stosowany jest również w leczeniu raka piersi, raka jajnika, raka jądra, raka głowy i szyi, raka płuca (drobnokomórkowego i wielkokomórkowego), mięsaka kości, raka szyjki macicy, raka pęcherza, nabłoniaka kosmówkowego, gruczolaka kosmówkowego, zaawansowanego ziarniniaka grzybiastego.

1.1.4. Cytarabina - prednizon

Prednizon łącznie z cytarabiną stosowany jest we wspomnianych protokołach AMOPLACE, F-MACHOP, MOPLACE. Znajdujemy go również w schemacie CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) oraz w programie Coopera w modyfikacji Ansfielda (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, winkrystyna, prednizon) w leczeniu raka piersi. Standardem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej od lat 80-tych pozostaje schemat CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon). Kolejnym schematem o wykazanej skuteczności w I linii leczenia DLBCL (chłoniaka rozlanego z dużych komórek B)

jest program EPOCH z modyfikowaniem dawek zależnie od nadiru parametrów morfologii krwi – DAEPOCH-R (rytuksymab, etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon). Do innych stosowanych terapii należą schematy oparte na lekach alkilujących (np. COP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, LP – chlorambucyl, prednizon).

Prednizon zaliczany do grupy glikokortykosteroidów, jest przekształcany w wątrobie do formy farmakologicznie aktywnej – prednizolonu. Związek ten posiada silne działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwalergiczne. Tak samo jak inne leki z tej grupy wpływa jedynie na zmniejszenie objawów, bez redukcji ich przyczyny. Prednizolon powstały w wątrobie po przekształceniu z prednizonu pobudza lub hamuje ekspresję genów [26].

1.1.5. Cytarabina - doksorubicyna

Doksorubicyna należąca do grupy antybiotyków antracyklinowych jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwnowotworowych. Głównym mechanizmem działania doksorubicyny jest wiązanie się bezpośrednio z DNA poprzez interkalację między parami zasad w helisie DNA. Doksorubicyna hamuje również naprawę DNA poprzez hamowanie topoizomerazy II. Działania te powodują blokadę syntezy DNA i RNA oraz fragmentację DNA [27]. Doksorubicyna łącznie z cytarabiną stosowana jest we wspomnianych wcześniej protokołach chemioterapeutycznych: AMOPLACE, ProMACE-CytaBOM, F-MACHOP, ASHAP, AVAD.

Podstawową wadą antybiotyków antracyklinowych (I generacja: daunorubicyna, doksorubicyna, karminomycyna; II generacja: alkarubicyna, epirubicyna, idarubicyna, zorubicyna, pirarubicyna, walrubicyna) jest zależna od skumulowanej dawki wysoka toksyczność, w tym kardiotoxyczność, oraz narastająca stopniowo oporność na te leki [28]. Doksorubicyna wykazuje szeroki zakres działania przeciwnowotworowego. Stosowana jest w leczeniu nowotworów piersi, guzów litych u dzieci, mięsaków tkanek miękkich i agresywnych chłoniaków [29].

1.2. LIPOSOMY – OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

Skoro mechanizm działania cytarabiny jest tak dobrze znany, skąd zatem zainteresowanie liposomami?

Liposomy są zamkniętymi strukturami uzyskiwanymi podczas hydratacji fosfolipidów. Rozmiary liposomów zależą od techniki ich formowania i wahają się od 0,025 do 10 μm . Koncentrycznie ułożona membrana fosfolipidowa składająca się z pojedynczej dwuwarstwy o grubości około 4 nm lub też kilku takich dwuwarstw, stanowi ścianę pęcherzyka fosfolipidowego.

Dwuwarstwa lipidowa może być zbudowana z dwóch lub trzech elementów:

- fosfolipidu - w praktyce najczęściej stosowanymi składnikami błon są:
 - fosfolipidy naturalne: fosfatydylocholina (PC), fosfatydyloseryna (PS) lub fosfatydyloinozytol (PI)
 - fosfolipidy syntetyczne: dipalmitoylofosfatydylocholina (DPPC), distearylofosfatydylocholina (DSPC)
- steroidu - najczęściej stosowany jest cholesterol, którego zawartość w błonie liposomu może dochodzić nawet do 50%
- substancji amfifilowej obdarzonej ładunkiem np.: diacetylofosforan (o ładunku ujemnym), stearyloamina (o ładunku dodatnim)

Wnętrze liposomu wypełnia woda, która jest rdzeniem pęcherzyka. Woda rozdziela także dwuwarstwy między sobą [30].

Ze względu na wielkość oraz liczbę dwuwarstw fosfolipidowych liposomy dzieli się na kilka grup (Tabela 1).

Tabela 1. Rodzaje liposomów
Table 1. Types of liposomes

Nazwa	Warstwowość pęcherzyków	Wielkość pęcherzyków	Skrót
Małe pęcherzyki lipidowe	jednowarstwowe	25 – 100 nm	SUV
Duże pęcherzyki lipidowe	jednowarstwowe	100 – 400 nm	LUV
Wielowarstwowe pęcherzyki lipidowe	wielowarstwowe	200 nm – kilka μm	MLV
Pęcherzyki ogromne	jednowarstwowe	> 1 μm	GUV
Wielopęcherzykowe liposomy	jednowarstwowe	> 1 μm	MVV
Oligolamelarne pęcherzyki lipidowe	wielowarstwowe	0,1 – 1 > 1 μm	OLV

Istnieje wiele metod otrzymywania liposomów, jedne pozwalają na uzyskanie dużych liposomów jednowarstwowych lub wielowarstwowych, inne natomiast

skupiają się na metodzie syntezy struktur o niewielkich rozmiarach rzędu 100 nm [31]. Tak małe rozmiary pozwalają zaklasyfikować liposomy do nanostruktur [32]. W ostatnich latach obserwuje się intensywny wzrost zainteresowania możliwością dostarczania leków w terapii celowanej za pomocą nanocząstek [33]. Tego rodzaju metody terapeutyczne odgrywają istotną rolę w leczeniu nowotworów, cukrzycy, zakażeń wirusowych oraz grzybiczych, a także w terapii genowej [34]. Zastosowanie nanocząstek jako nośników substancji czynnych ułatwia transport leku do ściśle określonych miejsc w organizmie.

Co więcej, ulegają poprawie właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne, np. zwiększa się dostępność biologiczna, wydłuża się czas uwalniania substancji czynnej oraz czas działania farmakologicznego podanego leku, zmniejszeniu ulega jego toksyczność, poprawia się rozpuszczalność oraz stabilność substancji czynnej [35,36]. Z pośród wielu typów nanonośników leków takich jak fulereny, nanorurki węglowe, kropki kwantowe, nanosfery czy dendrymery, liposomy są jedną z najczęściej stosowanych form transportu [37].

W zależności od metody otrzymywania, liposomy mogą mieć różne rozmiary, od kilkudziesięciu nanometrów do kilku mikrometrów, przy grubości błony ok. 4 nm. Rozmiar liposomów ma istotne znaczenie dla szybkości usuwania ich z krwiobiegu przez makrofagi układu MPS (ang. Mononuclear Phagocyte System). Wkrótce po pojawieniu się w krwiobiegu, liposomy oddziałują z białkami osocza, opsoninami, które adsorbując się na powierzchni liposomów przyspieszają ich usuwanie przez MPS. Liposomy o wymiarach >100 nm są znacznie szybciej i łatwiej wychwytywane przez MPS. Z kolei te o rozmiarach <100 nm charakteryzują się dłuższym czasem cyrkulacji w krwiobiegu [38]. Zastosowanie małych liposomów o średnicy około 100 nm pozwala na ich przenikanie przez ściany naczyń krwionośnych. Jest to szczególnie istotne w miejscach występowania stanu zapalnego, w którym ściany naczyń mają spore przestrzenie między komórkami. Rozmiary „szczelin” są 100-200 razy większe od tych występujących w przypadku zdrowych tkanek [39,40]. Poprzez te przestrzenie międzykomórkowe liposomy mogą z dużą łatwością przenikać i koncentrować się w miejscu stanu zapalnego. W przypadku zdrowych tkanek ściany naczyń są słabo przepuszczalne, przestrzenie między komórkami wynoszą około 20-40 nm. Powoduje to, że liposomy „nie wychodzą” z krwiobiegu i pozostają w nim tak długo, aż nie trafią do miejsca docelowego. Ten „pasywny targeting” jest podstawą nanotechnologii. Zastosowanie liposomów o wymiarach ~100 nm ma ogromną zaletę. Liposomy pozostając dłuższy okres czasu w krwiobiegu ulegają stopniowej biodegradacji zapewniając tym samym stabilny poziom aktywności leku.

1.3. LIPOSOMALNA CYTARABINA – PROTOKÓŁ LECZENIA

Cytarabina w postaci liposomalnej (DepoCyte®) jest produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu przez Europejską Agencję Leków i wskazanym w dokanałowym leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka. Chłoniaki niezaiarncicze (NHL) to zróżnicowana grupa nowotworów ukła-

du limfatycznego, których rokowanie zależy od: stadium zaawansowania choroby, dynamiki postępującego procesu i oporności na leczenie.

W Polsce DepoCyte® jest podstawowym lekiem w swojej grupie terapeutycznej. Liposomalna postać cytarabiny przeznaczona jest do bezpośredniego podawania do płynu mózgowo-rdzeniowego przez co pozwala na długotrwałe uwalnianie cytarabiny.

W przypadku leków z grupy antymetabolitów, działających specyficznym na cykl komórkowy, długość ekspozycji komórek nowotworowych na stężenie cytotoksycznego leku warunkuje jego skuteczność. Badania kliniczne pokazują, że liposomalna postać cytarabiny pozwala na powolne jej uwalnianie. Zapewnia tym samym optymalne stężenie terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym przez przynajmniej 14 dni po jednorazowym podaniu.

Jak donoszą dane literaturowe liposomalna postać cytarabiny, jako jedyny lek penetrujący do CNS, z bardzo wysoką skutecznością zapobiega wznowie choroby podstawowej w centralnym układzie nerwowym.

Stosowanie leku w postaci liposomalnej pozwala na zmniejszenie liczby iniekcji, co nie tylko obniża ryzyko wystąpienia powikłań związanych z procedurą, ale również istotnie wpływa na jakość i komfort życia chorych. Krótki okres półtrwania konwencjonalnej cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (Ara-C 4,5 godziny) wiąże się zwykle z koniecznością jej podawania dokanałowo 2–3 razy w tygodniu [41]. Wykorzystanie liposomów zapewnia stałe i równomierne uwalnianie substancji czynnej, co znacznie ułatwia penetrację i wydłuża okres półtrwania, dzięki czemu lek może być podawany bez konieczności dodatkowych hospitalizacji.

W trakcie dokanałowej terapii liposomalną postacią cytarabiny istotne jest monitorowanie zdarzeń niepożądanych, których częstość, rodzaj oraz stopień ciężkości może świadczyć o podrażnieniu opon mózgowo-rdzeniowych. Według 5-stopniowej skali, zdefiniowanej jako: 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu, 5 – śmierć wskutek zdarzenia niepożądanego należą do nich: bóle głowy, zawroty, nudności, wymioty, gorączka, deficyty neurologiczne. Liposomalna postać cytarabiny zwykle jest przez chorych dobrze tolerowana (najczęstszym objawem niepożądanym są bóle głowy), chociaż w literaturze istnieją doniesienia o przypadkach ciężkiego uszkodzenia CNS, w tym utrzymującej się skrajnej senności, dezorientacji, porażenia połowicznego, zaburzeń widzenia ze ślepotą włącznie, głuchoty i porażenia nerwów czaszkowych, po dokanałowym podaniu liposomalnej cytarabiny [42]. Co ważne nie obserwuje się zgonów związanych z toksycznością terapii. Małą toksyczność i dobrą tolerancję preparatu DepoCyte® zapewnia jego liposomalna forma.

UWAGI KOŃCOWE

Kierunki badań nad nowymi lekami często opierają się na chemicznej modyfikacji chemioterapeutyków o udowodnionym działaniu farmakologicznym. Poszukiwanie nowych form podaży związków leczniczych charakteryzujących się wyższym indeksem bezpieczeństwa terapeutycznego stanowi duże wyzwanie dla dzisiejszego przemysłu farmaceutycznego. Jest to zagadnienie niezwykle ważne ze względu na główną cechę komórek nowotworowych jaką jest niekontrolowany inwazyjny wzrost, charakteryzujący się dużą intensywnością podziałów oraz zdolnością do tworzenia ognisk przerzutowych. Do zdecydowanie nowoczesnych sposobów podawania substancji czynnych można zaliczyć wykorzystanie nanonośników. Nanonośniki o optymalnych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych transportujące daną substancję czynną są łatwiej przyjmowane przez komórki, niż klasyczne odpowiedniki tych substancji. Głównym celem zamykania leków w nanocząstkach jest zwiększenie dostaw do komórek docelowych oraz zmniejszenie toksycznego oddziaływania uwalnianego leku na organy i tkanki nie biorące udziału w leczeniu. Obie sytuacje w rezultacie zwiększają wskaźnik powodzenia terapii.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Bangham, R.W. Horne, *J Mol Biol*, 1964, **8**, 660
- [2] D. Romero, *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, **13**, 464
- [3] M. Machaczka, M. Rucińska, M. Jabłoński, *Przegl Lek*, 1998, **8**, 407
- [4] J. Wen, *Blood*, 2000, **12**, 3900
- [5] B.A. Parker, M. Santarelli, *J Clin Oncol*, 1993, **11**, 248
- [6] M. Hänel, N. Kröger, M.M Hoffknecht, S.O. Peters, *Ann Hematol*, 2000, **79**, 304
- [7] H. Nüchel, J. Dürig, U. Dührsen, *Ann Hematol*, 2003, **82**, 481
- [8] K.S. Zuckerman, *J Clin Oncol*, 1990, **8**, 248
- [9] T. Philip, P. Biron, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1993, **19**, 1371
- [10] R. Chopra, A.K. McMillan, *Blood*, 1993, **81**, 1137
- [11] E.M. Bessell, F. Graus, *J Clin Oncol*, 1996, **14**, 945
- [12] E.R. Gaynor, J.E. Ultmann, H.M. Golomb, *J Clin Oncol*, 1985, **3**, 1596
- [13] C. Guglielmi, S. Amadori, M. Martelli, *Leuk Lymphoma*, 1992, **7**, 205
- [14] R. Pettengell, G.R. Morgenstern, P.J. Woll, *Blood*, 1993, **82**, 3770
- [15] P. Schulman, K. McCarroll, M.R. Cooper, *Med Pediatr Oncol*, 1990, **18**, 482
- [16] L.J. Swinnen, G.M. Mullen, *Blood*, 1995, **86**, 3333
- [17] M.J. Watts, S.J. Ings, D. Leverett, *Br J Cancer*, 2000, **82**, 278
- [18] J. Alexandre, *J Natl Cancer Inst*, 2006, **98**, 236
- [19] F. Spreafico, M. Massimino, R. Luksch, *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 2783
- [20] S. Akilesh, N. Juair, J.S. Duffield, *Am J Kidney Dis*, 2014, **63**, 843
- [21] P. Anderson, D. Aguilera, M. Pearson, *Cancer Control*, 2008, **15**, 38
- [22] R. Chugh, T. Wagner, *Cancer*, 2007, **109**, 2315
- [23] D. Iżycki, S. Nawrocki, *Współczesna Onkol*, 2004, **8**, 124
- [24] P. Rathee, H. Chaudhary, *Pharm Innov Jour*, 2012, **12**, 90
- [25] J.E. Mulder, J.P. Bilezikian, *J Clin Densitom*, 2004, **7**, 432

- [26] W. Leppert, T. Buss, *Curr Pain Headache Rep*, 2012, **16**, 307
- [27] C.F. Thorn, C. Oshiro, S. Marsh, *Pharmacogenet Genomics*, 2011, **21**, 440
- [28] R.L. Jones, Ch. Swanton, M. Ewer, *Expert Opin Drug Saf*, 2006, **5**, 791
- [29] O. Tacar, P. Sriamornsak, *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**, 157
- [30] A.D. Bangham, M.W. Hill, *Methods in Membrane Biology*, New York, 1974
- [31] F. Szoka, D. Papahadjopoulos, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, **75**, 4194
- [32] W.T. Al-Jamal, K. Kostarelos, *Nanomed*, 2007, **2**, 85
- [33] D. Peer, J.M. Karp, S. Hong, R. Langer, *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**, 751
- [34] M. Ferrari, *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**, 161
- [35] O.V. Salata, *J Nanobiotechnol*, 2004, **2**, 3
- [36] L. Zhang, F.X. Gu, *Clin Pharmacol Ther*, 2008, **83**, 761
- [37] J.E. Riviere, *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2009, **1**, 26
- [38] A. Nagayasu, K. Uchiyama *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, **40**, 75
- [39] T.L. Andresen, S.S. Jensen, *Prog Lipid Res*, 2005, **44**, 68
- [40] R.K. Jain, T. Stylianopoulos, *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, **7**, 653
- [41] N. Gokbuget, C.M. Hartog, R. Bassan, *Haematologica*, 2011, **96**, 238
- [42] M. Długosz-Danecka, W. Jurczak, K. Krawczyk, *Acta Haematol Pol*, 2014, **45**, 54

Praca wpłynęła do Redakcji 8 lutego 2024 r.

