Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi
Journal of Literature Pharmacy Sciences
J Lit Pharm Sci. 2020;9(3):285-91

DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2020-75806

Sıcaklığa Duyarlı Lipozomların Kanser Tedavisinde Kullanımları

Uses of Thermosensitive Liposomes in Cancer Treatment

Tahir Emre YALÇIN[a]

[a]Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Kanser, insanlar için en tehlikeli hastalıklardan biridir ve her yıl milyonlarca ölüme neden olmaktadır. Kanser tedavisi için cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hormon tedavisi ve bu yöntemlerin kombinasyonlarını içeren çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Günümüzde nanotaşıyıcılar, kanserin tanı ve tedavisine yönelik en yeni yaklaşımlardır. Lipozomlar, miseller, polimerik nanopartiküller, nanojeller ve dendrimerler gibi nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler, kanser tedavisindeki başarıyı artırmaktadır. Bu ilaç taşıyıcı sistemler arasında kanser tedavisi için lipozomlara olan ilgi giderek artmaktadır. Kanser tedavisinde kanserli hücrelere zarar verirken sağlıklı hücrelerin etkilenmemesi çok önemlidir. Salımı uyarıcılarla tetiklenen lipozomal sistemler bu ihtiyacı karşılama potansiyeline sahiptir. Uyarıcılar, yüklenmiş ilaçların hastalıklı dokulara salınmasında önemli bir rol oynamaktadır. Işık, pH ve yüksek sıcaklık hedefe özgü uyarıcılardır. Sıcaklığa duyarlı lipozomlar, tümöre hedeflenmiş kemoterapide önemli bir araştırma alanıdır. Bölgesel vücut sıcaklığı artırımı ile sıcaklığa duyarlı lipozomların beraber kullanılması, tümör içerisindeki ilaç konsantrasyonunu artırır. Böylece ilacın antitümör etkinliği artarken yan etkiler azalır.

Anahtar Kelimeler: Lipozomlar; tedavi edici hipertermi; ilaç tedavisi

ABSTRACT Cancer is one of the most dangerous diseases for humans and causes millions of death every year. Various strategies including surgery, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, hormone therapy, and combinations of these methods have been developed for cancer treatment. Nowadays, nanocarriers have been the latest approaches for the diagnosis and treatment of cancer. Nanoscale drug delivery systems such as liposomes, micelles, polymeric nanoparticles, nanogels, and dendrimers increase success in cancer treatment. Amongst these drug delivery systems, there has been a growing interest of liposomes for cancer treatment. It is very important for cancer treatment that healthy cells are not affected while destroying cancer cells. Trigger release liposome systems hold potential to meet this need. The triggers play a key role in releasing the encapsulated drug into the diseased tissues. The target-specific triggers are light, pH, and hyperthermia. Thermosensitive liposomes have been an important research area in the field of tumor targeted chemotherapy. The combination of increasing local body temperature and thermosensitive liposomes results in increased intratumoral drug concentrations. Thus improve the antitumor efficacy of drugs and reduce side effects.

Keywords: Liposomes; therapeutic hyperthermia; drug therapy

Kanser, dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en çok ölüme sebep olan, ciddi bir halk sağlığı sorunudur.[1-3] Kanser hastalığının tedavisinde kemoterapötik ajanlar tek başına veya diğer tedavi yöntemleri (cerrahi, radyoterapi, hormon tedavisi ve immünoterapi gibi) ile kombine olarak kullanılmaktadır. Kemoterapötik ajanlara karşı kanserli hücreler, sağlıklı hücrelere göre daha savunmasız olsa da tedavide kullanılan birçok ilaç seçici değildir ve sağlıklı dokular bu durumdan olumsuz etkilenebilmektedir.[4] Günümüzde araştırmalar, sağlıklı hücreleri koruyan, doğrudan kanserli hücreleri hedef alan yeni ilaç taşıyıcı sistemler geliştirmeye odaklanmıştır. Nanotaşıyıcı sistemler kullanılarak yapılan araştırmalar bu çalışmaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

Nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler, kanser hastalarında malignitenin görüldüğü bölgede yüksek

Correspondence: Tahir Emre YALÇIN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: emreyalcin@gazi.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

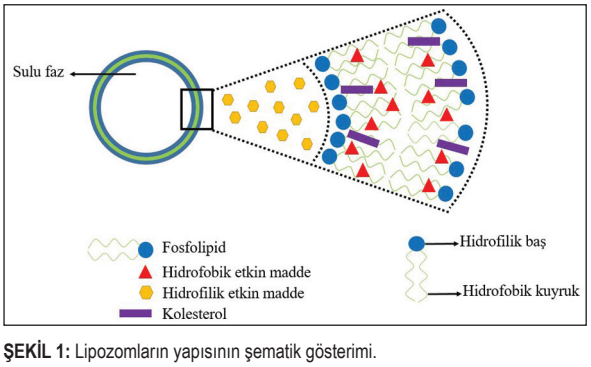
Received: 27 Apr 2020 ***Received in revised form:*** 15 Jun 2020 ***Accepted:*** 29 Jun 2020 ***Available online:*** 29 Dec 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

terapötik ilaç konsantrasyonu elde etmek amacıyla geliştirilen sistemlerdir. Bu sistemler, kemoterapötik ajanın biyoyararlanımını artırmak, kanserli bölgede etkin maddenin birikmesini sağlamak, ilaç çözünürlüğünü artırmak, olası yan etkileri azaltmak ve hayatta kalım oranını yükseltmek gibi avantajlara sahiptir.[5] Kanser tedavisinde kullanılan nanotaşıyıcı sistemlere polimerik nanopartiküller, lipozomlar, lipid polimer hibrid nanopartiküller, miseller, katı lipid nanopartiküller, altın nanopartiküller ve karbon nanotüpler örnek verilebilir.[6-12] Bu ilaç taşıyıcı sistemler içerisinde lipozomlar, sahip oldukları üstün özellikler sayesinde çok önemli bir sınıfı oluşturmaktadır.[13,14]

LİPOZOMLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Lipozomlar, sulu bir çekirdeğin etrafında tekli veya çoklu çifte lipid tabaka içeren, küresel yapıdaki taşıyıcılardır.[15] Lipozomlar, ilk olarak İngiliz hematolog Bangham ve ark. tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır.[16] Bu sistemler, çoğunlukla fosfolipidler ve kolesterolden oluşmaktadır. Fosfolipidler, hidrofilik baş ve hidrofobik kuyruk gruplarını içermektedir (Şekil 1). Lipozom oluşması basamağında, fosfolipidlerin baş kısımları suya bağlanırken, uzun hidrokarbon zincirine sahip kuyruk kısımları ise su tarafından itilir. Baş gruplarından bir kısmı çekirdeği oluşturan sulu faza doğru yönelir ve etrafını çevreler. Diğer fosfolipidlere ait baş gruplar ise en dışta yer alan sulu faza doğru yönelir. Fosfolipidlerin kuyruk bölgelerindeki hidrofobik etkileşimler ve Van der Waals kuvvetleri sayesinde çifte tabaka oluşur ve sonucunda veziküler sistem meydana gelir.[17] Lipozom hazırlamada farklı doğal ve sentetik fosfolipidler kullanılmaktadır (Tablo 1).[18] Lipozomun temel yapı taşlarından olan



ŞEKİL 1: Lipozomların yapısının şematik gösterimi.

TABLO 1: Lipozom hazırlamada kullanılan bazı doğal ve sentetik fosfolipidler.

Doğal fosfolipidler	Sentetik fosfolipidler
Fosfatidilkolin	Dipalmitoilfosfatidilkolin
Fosfatidilserin	Disteorilfosfatidilkolin
Fosfatidiletanolamin	Dipalmitoilfosfatidilgliserol
Fosfatidilinositol	

kolesterol ise tek başına çifte tabaka oluşturma yeteneği olmamasına rağmen taşıyıcı sistemin stabilitesini artırmak amacıyla formülasyonlara eklenmektedir.[19] Lipozomlar, hem hidrofilik hem de hidrofobik etkin maddeleri taşıyabilirler, biyouyumludurlar ve biyoparçalanabilir özellik gösterirler.[20] Hidrofilik etkin maddeler sulu çekirdeğe yüklenirken, hidrofobik maddeler membran içerisinde yer alır (Şekil 1).

LİPOZOMLARIN SINIFLANDIRILMASI

Lipozomlar genellikle boyutlarına (küçük ve büyük), tabaka sayısına (tek tabakalı ve çok tabakalı), yüzey yüküne (nötral, anyonik ve katyonik) ve ayrıca fonksiyonlarına (konvansiyonel, stealth, liganta hedeflendirilmiş, uzun süreli salım gösteren ve salımı tetiklenen) göre sınıflandırılırlar.[21] Konvansiyonel lipozomlar, ilk olarak geliştirilen lipozomlardır. Bu sınıftaki lipozomlar, serbest hâldeki ilaçlara göre farmakokinetik parametreleri iyileştirip dokularda birikmeyi artırabilirler, fakat vücut içerisinde retikula endotelyal sistem (RES) tarafından hızla klirense uğrayarak dolaşım sisteminden uzaklaştırılırlar.[22] "Stealth" lipozomlar ise konvansiyonel lipozomlarda görülen bu problemin önüne geçmek için geliştirilmiştir. "Stealth" lipozomların yüzeyleri hidrofilik bir polimer ile kaplıdır, bu sayede RES tarafından tanınmaları azalır ve dolaşım sisteminde kalış süreleri uzundur. Bu amaçla en çok kullanılan hidrofilik polimerler polietilen glikol başta olmak üzere polivinil pirolidon ve poliakrilamiddir.[23] Liganta hedeflenmiş lipozomlar, bazı hücre ve organlar tarafından salınan veya yüzeylerinde bulunan çeşitli moleküllere veya reseptörlere bağlanarak etkinlik gösterir. Bu bağlanmanın sağlanması için lipozom yüzeyinde çeşitli antikor, peptid, protein ve karbonhidratlar ligant olarak kullanılabilmektedir.[22] Salımı tetiklenen lipozomlarda

ise etkin madde salımı, vücut içerisinde veya haricindeki uyarıcıların varlığında gerçekleşir. Vücut içi uyarıcıları, pH ve çeşitli enzimler oluştururken, haricî uyarıcılara sıcaklık, ışık, elektro manyetik alan ve ses dalgaları örnek verilebilir.[14,24]

KANSER TEDAVİSİNDE LİPOZOMLAR

Mevcut kemoterapi uygulamalarında ilacın tümör bölgesine düşük seçicilik göstermesinden dolayı şiddetli yan etkiler görülebilmektedir. Lipozomlar, sahip oldukları yüksek biyouyumluluk ve pasif hedeflemeye elverişli boyutları sayesinde kanser tedavisinde kullanılmaya oldukça uygundur.[25] Lipozomların kanser tedavisinde kullanılmaları çeşitli avantajları da beraberinde getirmektedir:

- Serbest hâldeki kemoterapötik ajanlara göre lipozomlar etkin maddenin farmakokinetik parametrelerini iyileştirir.
- Sistemik ya da sistemik olmayan uygulamalarda immünojenite göstermezler.
- Boyutları sayesinde pasif hedeflemeye elverişli olmaları (artmış permeabilite ve kalış etkisi, EPR) tümörün görüldüğü bölgede yüksek oranda birikmelerini sağlar. Bu sayede sistemik toksisitenin görülme olasılığı azalır.
- "Stealth" karakterdeki lipozomların dolaşım sisteminde kalış süreleri uzundur.[17,26]

Bu avantajlar, lipozomların farklı kanser türlerinin tedavilerine yönelik ticari ürüne dönüşme potansiyelini de artırmıştır. Kanser hastalığı tedavisinde kullanılan bazı lipozomal ticari ürünler Tablo 2'de yer almaktadır.

SICAKLIĞA DUYARLI LİPOZOMLAR VE KANSER TEDAVİSİNDE KULLANIMLARI

Sıcaklık, etkin madde salımı dış uyaranlarla tetiklenen lipozomlar ile gerçekleştirilen çalışmalarda kullanılabilen en önemli uyarıcılardan biridir. Vücuttaki kanserli bölgenin sıcaklığının belirli bir seviyeye kadar artırılması ile sıcaklığa duyarlı lipozomların beraber kullanılması antikanser etkinliği artırmaktadır.[25] Bölgesel olarak uygulanan orta veya yüksek sıcaklığın tümör hücrelerinin geçirgenliğini artırdığı, bu sayede daha çok ilaç veya ilaç taşıyıcı sistemin tümörlü bölgeye geçebildiği belirlenmiştir.[35,36] Uygulanan antikanser ilaçların sağlıklı dokulara zarar vermeden tümörlü bölgeye yüksek oranda geçişini sağlamak için sıcaklığa duyarlı lipozomlar geliştirilmiştir. Sıcaklığa duyarlı lipozomlar, sıcaklık artışı gerçekleştirilen bölgede enkapsüle ettikleri etkin maddeyi hızla ortama verir ve bu sayede etkin maddeler, kan akışının uzaklaştırmasına imkân vermeden kanserli hücrelere geçer.[37] Bu sistemler, normal fizyolojik sıcaklıklarda (37 °C) stabil hâlde iken, bu sıcaklığın üzerindeki ortamlarda etkin madde salımı tetiklenmektedir. Sıcaklığa duyarlı lipozomların kanser tedavisinde getirdikleri diğer avantajlar ise böbrekten ilacın atılmasını ve etkin maddenin metabolizasyonunu azaltmalarıdır.[38] Günümüzde, farklı kanser türlerinin tedavisine yönelik sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonlarının araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır.[39-41] Sıcaklığa duyarlı lipozomal sistemler, 3 farklı kategoriye ayrılmaktadır:

1. Sıcaklığa duyarlı lipidler içeren lipozomlar.
2. Lizolipid içeren sıcaklığa duyarlı lipozomlar.
3. Sıcaklığa duyarlı polimerler ile yüzeyi modifiye edilmiş lipozomlar.

TABLO 2: Kanser tedavisinde kullanılan bazı lipozomal ticari ürünler.

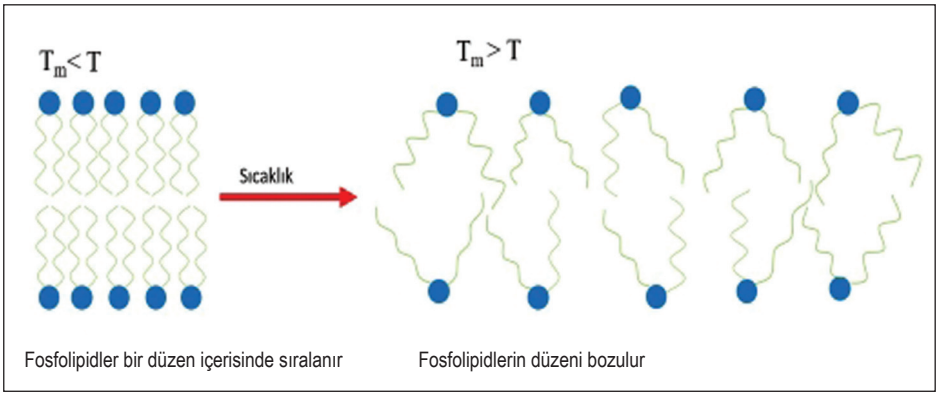
Ticari ürün	Etkin madde	Kanser türü	Referans
Atragen® (Aronex Pharmaceuticals, Amerika Birleşik Devletleri)	Tretinoin	Akut promiyelositik lösemi	27
Caelyx™ (Janssen-Cilag International NV, Belçika)	Doksorubisin	Meme kanseri	28
DaunoXome® (Galen US Inc, Amerika Birleşik Devletleri)	Doksorubisin	AIDS hastalarında gelişen kaposi sarkomu	29
Doxil® (Johnson & Johnson, Amerika Birleşik Devletleri)	Doksorubisin	Meme kanseri	30
Evacet™ (The Liposome Company Inc, Amerika Birleşik Devletleri)	Doksorubisin	Meme kanseri	31
Mepact™ (Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japonya)	Mifamurtid	Osteosarkom	32
Myocet™ (Teva Pharmaceutical Industries, Amerika Birleşik Devletleri)	Doksorubisin	Meme kanseri	31
Marqibo® (Talon Therapeutics Inc, Amerika Birleşik Devletleri)	Vinkristin	Akut lenfoblastik lösemi	33
Onivyde® (Les Laboratoires Servier Industrie, Fransa)	İrinotekan	Pankreas kanseri	34

SICAKLIĞA DUYARLI LİPİDLER İÇEREN LİPOZOMLAR

Sıcaklığa duyarlı lipidler içeren sistemler, ilk olarak 1978 yılında Yatvin ve ark. tarafından geliştirilmiştir.[42] Bu ilaç taşıyıcı sistemler fizyolojik sıcaklığın biraz üzerindeki sıcaklıklarda jel hâlden akışkan hâle geçebilen lipidlerden oluşmaktadır. Jel fazında fosfolipidler oldukça düzenli bir yapıda sıralanır. Sıcaklık lipidlerin faz geçiş sıcaklığına (T_m) yakın ve üzerindeki değerlere ulaştığında ise lipidlerin baş gruplarının hareketliliği artar, lipid membran geçirgen hâle gelir ve etkin maddeler bu sayede lipozomal sistemden hızla salınır (Şekil 2). Geleneksel sıcaklığa duyarlı lipozomların geliştirilmesinde, düşük T_m değerine sahip lipidler kullanılmaktadır. Bu lipidlere dipalmitoilfosfotidilkolin (DPPC) ve disteroilfosfotidilkolin (DSPC) örnek verilebilir.[14] Hidrojene soyafosfotidilkolin (HSPC) ise yüksek T_m değerine sahiptir ve çok daha yüksek sıcaklığa duyarlı olan lipozomların geliştirilmesinde kullanılmaktadır. 2010 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada de Smet ve ark., doksorubisin yüklü DPPC içeren geleneksel sıcaklığa duyarlı lipozomlar ile sıcaklığa duyarlı olmayan lipozom formülasyonları geliştirmiştir. A431 epidermoid karsinoma hücreleri kullanılarak formülasyonların farklı sıcaklıklardaki sitotoksisiteleri incelenmiştir. 37 °C'de yapılan sitotoksisite testlerinde hücre yaşam oranları açısından benzer sonuçlar elde edilse de 42 °C'de gerçekleştirilen deneyde sıcaklığa duyarlı formülasyonun sıcaklığa duyarlı olmayan formülasyona göre daha etkili olduğu bulunmuştur.[43] Chen ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise kanser modeli geliştirilmiş fareler üzerinde gerçekleştirilen biyodağılım çalışmasında sıcaklık uygulamasıyla beraber brusin yüklü sıcaklığa duyarlı lipozomların etkin maddenin çözelti hâline göre tümörlü bölgede yüksek brusin konsantrasyonu elde edilmesini sağladığı belirlenmiştir.[44] Lim ve ark. tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise gemsitabin yüklü sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonları geliştirilmiş ve kolon kanseri modeli oluşturulan fareler kullanılarak in vivo antitümör etkinlik deneyleri yapılmıştır.[45] Çalışmada sıcaklık artışı ile birlikte sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonlarının beraber uygulanmasının, hem konvansiyonel lipozom hem de etkin maddenin çözelti hâline göre daha üstün antitümör etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

LİZOLİPİD İÇEREN SICAKLIĞA DUYARLI LİPOZOMLAR

Geleneksel sıcaklığa duyarlı lipozomlarda etkin madde salımı için yüksek sıcaklıkların uygulanması, yeni alternatif stratejilerin geliştirilmesini zorunlu hâle getirmiştir.[46] Bu stratejilerden bir tanesi formülasyonlarda lizolipidlerin kullanılmasıdır. Lizolipidler, T_m değerini düşürerek yüksek sıcaklık uygulanmasına gerek kalmadan etkin madde salımının gerçekleşmesini sağlayan maddelerdir. Anyarambhatla ve Needham yaptığı bir araştırmada, formülasyona lizolipid ilavesinin faz geçiş sıcaklığını 41,9 °C'den 41 °C'ye düşürdüğünü bulmuşlardır.[47] Düşük sıcaklıkta etkin madde salımının elde edilmesi, sağlıklı dokuların sıcaklığın meydana getirebileceği hasardan daha az etkilenmelerini sağlayacaktır.[48]



ŞEKİL 2: Sıcaklığa bağlı olarak, lipid tabakada yer alan fosfolipidlerin düzeninin değişmesinin şematik gösterimi (T_m: Faz geçiş sıcaklığı; T: Ortam sıcaklığı).

Lizolipidler, tekli açil zincirine ve büyük bir hidrofilik baş grubuna sahiptir. Artan sıcaklıkla beraber lizolipidler, hareketli hâle gelir ve kavisli bir misel yapısı oluştururlar. Bu yeni yapı çifte tabakanın stabilitesini bozar ve etkin maddeler lipozomun dışarısına sızar. Bu amaçla en çok 1-miristoil-2-palmitoil-sn-glisero-3-fosfotidilkolin (MPPC) ve 1-miristoil-2-steroil-sn-glisero-3-fosfotidilkolin (MSPC) kullanılmaktadır. Lizolipid içeren formülasyon geliştirme çalışmalarında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, bu sistemlerin düşük stabilite gösterebileceğidir.[49] Bu düşük stabilite, vücut içerisinde formülasyonların çok kısa sürede etkin maddeleri salmalarına yol açabilir.[50]

Tagami ve ark.nın gerçekleştirdiği bir çalışmada, EMT-6 meme kanseri hücresi kullanılarak tümör oluşturulan farelerde sıcaklık artışıyla beraber lizolipid içeren lipozom formülasyonu uygulandığında, serbest hâldeki etkin maddeye göre yüksek antitümör etkinlik elde edildiği sonucuna ulaşılmıştır.[51] Aynı araştırmada biyodağılım çalışması da yapılmış ve lizolipid içeren formülasyonun serbest doksorubisine göre sıcaklığın artırıldığı tümörlü bölge içerisine 3,8 kat daha fazla etkin maddenin geçmesini sağladığı belirlenmiştir.

Lizolipid içeren formülasyonların, T_m değerinin düşük olması bu formülasyonların klinikteki uygulanabilirliklerini artıran önemli bir avantajdır. Doksorubisin yüklü lizolipid içeren ThermoDox® (Celsion Corporation, Amerika Birleşik Devletleri) adlı sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonunun ticari ürün olarak etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmalar bulunmaktadır.[52,53]

SICAKLIĞA DUYARLI POLİMERLER İLE YÜZEYİ MODİFİYE EDİLMİŞ LİPOZOMLAR

Sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonlarının hazırlanmasında bir diğer strateji de polimer kullanmaktır. Bu polimerler, genellikle lipid tabakaya bağlanmayı sağlayan uzun bir hidrofobik zincire sahiptir.[54] Sıcaklığa hassas polimerlere poli (N-izopropil akrilamid), poli (N-vinil eter) ve poli (N-aminoetil metakrilat) örnek verilebilir. Bu polimerler, düşük sıcaklıklarda stabil hâlde bulunurken, yüksek sıcaklıklarda polimer zinciri topaklanır, lipid tabakanın yapısı bozulur ve etkin maddenin salımı gerçekleşir. Ta ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, N-izopropil akrilamid polimeri kullanılarak yüzeyi modifiye edilmiş doksorubisin yüklü sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonları geliştirilmiştir.[50] Meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda gerçekleştirilen antikanser etkinlik çalışmasında, yüzeyi polimer ile modifiye edilmiş formülasyonun etkin maddenin serbest hâline göre daha yüksek antitümör etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.[50] Sıcaklığa duyarlı polimer içeren lipozom formülasyonu geliştirilerek gerçekleştirilen bir diğer in vivo antitümör etkinlik çalışmasında ise B16F10 kanser hücreleri kullanılarak farelerde tümör oluşturulmuştur.[55] Tümörlü bölge sıcaklığa duyarlı formülasyonlar uygulandıktan 1 saat sonra 10 dk süreyle 42 °C sıcaklıkta bekletilmiştir. Araştırmada, serbest hâldeki etkin maddeye (doksorubisin) göre sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonunun tümör gelişimini yüksek oranda inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır.

SONUÇ

Antikanser etkin maddelerin terapötik etkinliğini artırmak ve yan etkilerini azaltmak için sıcaklığa duyarlı lipozomlar kullanılarak gerçekleştirilen araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Kanser tedavisinde sıcaklıkla beraber sıcaklığa duyarlı lipozom formülasyonlarının uygulanmasının antikanser etkinliği artırabileceği değerlendirilmektedir. Sıcaklık artırılmasında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, artırılan sıcaklık sonucu sağlıklı dokuların zarar görmemesidir. Bu nedenle, formülasyon geliştirme çalışmalarında geleneksel sıcaklığa duyarlı lipidler (DPPC, DSPC ve HSPC) ile T_m değerini düşürme özelliğine sahip lizolipidlerin (MSPC ve MPPC) beraber kullanılması faydalı olabilir. Ayrıca lipozomların saklama koşullarında oksidasyona ve hidrolize karşı oldukça hassas olduğu bilinmektedir. Bu sorunun çözümü için formülasyonlar tasarlanırken, sıcaklığa duyarlı polimerlerin kullanılmasının lipozomların stabilitesinin artırabileceği değerlendirilmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma

ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Abdelaziz Ismael SA, Mohammed A, Hefny H. An enhanced deep learning approach for brain cancer MRI images classification using residual networks. Artif Intell Med. 2020;102. [Crossref] [PubMed]
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.[Crossref] [PubMed]
3. Yalcin TE, Ilbasmis-Tamer S, Takka S. Antitumor activity of gemcitabine hydrochloride loaded lipid polymer hybrid nanoparticles (LPHNs): In vitro and in vivo. Int J Pharm. 2020;580:119246.[Crossref] [PubMed]
4. Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. Urol Oncol. 2008;26(1):57-64.[Crossref] [PubMed]
5. Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. J Control Release. 2012;159(1):14-26.[Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Parveen S, Sahoo SK. Polymeric nanoparticles for cancer therapy. J Drug Target. 2008;16(2):108-23.[Crossref] [PubMed]
7. Feng T, Wei Y, Lee RJ, Zhao L. Liposomal curcumin and its application in cancer. Int J Nanomedicine. 2017;12:6027-44.[Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Yalcin TE, Ilbasmis-Tamer S, Takka S. Development and characterization of gemcitabine hydrochloride loaded lipid polymer hybrid nanoparticles (LPHNs) using central composite design. Int J Pharm. 2018;548(1):255-62.[Crossref] [PubMed]
9. Han HS, Choi KY, Ko H, Jeon J, Saravanakumar G, Suh YD, et al. Bioreducible core-crosslinked hyaluronic acid micelle for targeted cancer therapy. J Control Release. 2015;200:158-66.[Crossref] [PubMed]
10. Rodenak-Kladniew B, Islan GA, de Bravo MG, Durán N, Castro GR. Design, characterization and in vitro evaluation of linalool-loaded solid lipid nanoparticles as potent tool in cancer therapy. Colloids Surf B Biointerfaces. 2017;154:123-32.[Crossref] [PubMed]
11. Muddineti OS, Ghosh B, Biswas S. Current trends in using polymer coated gold nanoparticles for cancer therapy. Int J Pharm. 2015;484(1-2):252-67.[Crossref] [PubMed]
12. Dong X, Liu L, Zhu D, Zhang H, Leng X. Transactivator of transcription (TAT) peptide-chitosan functionalized multiwalled carbon nanotubes as a potential drug delivery vehicle for cancer therapy. Int J Nanomedicine. 2015;10:3829-40.[Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Yalcin TE, Ilbasmis-Tamer S, Ibisoglu B, Özdemir A, Ark M, Takka S. Gemcitabine hydrochloride-loaded liposomes and nanoparticles: comparison of encapsulation efficiency, drug release, particle size, and cytotoxicity. Pharm Dev Technol. 2018;23(1):76-86.[Crossref] [PubMed]
14. Bi H, Xue J, Jiang H, Gao S, Yang D, Fang Y, et al. Current developments in drug delivery with thermosensitive liposomes. Asian J Pharm Sci. 2019;14(4):365-79.[Crossref] [PubMed] [PMC]
15. 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):761-9. [Crossref] [PubMed]
16. Zahednezhad F, Saadat M, Valizadeh H, Zakeri-Milani P, Baradaran B. Liposome and immune system interplay: Challenges and potentials. J Control Release. 2019;305:194-209.[Crossref] [PubMed]
17. Daraee H, Etemadi A, Kouhi M, Alimirzalu S, Akbarzadeh A. Application of liposomes in medicine and drug delivery. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44(1):381-91. [Crossref] [PubMed]
18. Alavi M, Karimi N, Safaei M. Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems. Adv Pharm Bull. 2017;7(1):3-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Tabandeh H, Mortazavi SA. An Investigation into Some Effective Factors on Encapsulation Efficiency of Alpha-Tocopherol in MLVs and the Release Profile from the Corresponding Liposomal Gel. Iran J Pharm Res. 2013;12(Suppl):21-30.[PubMed] [PMC]
20. Pashirova TN, Zhukova NA, Lukashenko SS, Valeeva FG, Burilova EA, Sapunova AS, et al. Multi-targeted approach by 2-benzimidazolylquinoxalines-loaded cationic arginine liposomes against cervical cancer cells in vitro. Colloids Surf B Biointerfaces. 2019;178:317-28.[Crossref] [PubMed]
21. Patil YP, Jadhav S. Novel methods for liposome preparation. Chem Phys Lipids. 2014;177:8-18.[Crossref] [PubMed]
22. 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.[Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. Int J Nanomedicine. 2006;1(3):297-315.[PubMed] [PMC]
24. Bibi S, Lattmann E, Mohammed AR, Perrie Y. Trigger release liposome systems: local and remote controlled delivery? J Microencapsul. 2012;29(3):262-76.[Crossref] [PubMed]
25. Tagami T, Ernsting MJ, Li SD. Optimization of a novel and improved thermosensitive liposome formulated with DPPC and a Brij surfactant using a robust in vitro system. J Control Release. 2011;154(3):290-7.[Crossref] [PubMed]
26. Mu LM, Ju RJ, Liu R, Bu YZ, Zhang JY, Li XQ, et al. Dual-functional drug liposomes in treatment of resistant cancers. Adv Drug Deliv Rev. 2017;115:46-56.[Crossref] [PubMed]
27. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. Pharmaceutics. 2017;9(2):12.[Crossref] [PubMed] [PMC]
28. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004;15(3):440-9.[Crossref] [PubMed]
29. Fassas A, Anagnostopoulos A. The use of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2005;46(6):795-802.[Crossref] [PubMed]

30. Perez AT, Domenech GH, Frankel C, Vogel CL. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) for metastatic breast cancer: the Cancer Research Network, Inc., experience. Cancer Invest. 2002;20 Suppl 2:22-9.[Crossref] [PubMed]
31. Felnerova D, Viret JF, Glück R, Moser C. Liposomes and virosomes as delivery systems for antigens, nucleic acids and drugs. Curr Opin Biotechnol. 2004;15(6):518-29.[Crossref] [PubMed]
32. Brosa M, García del Muro X, Mora J, Villacampa A, Pozo-Rubio T, Cubells L, et al. Orphan drugs revisited: cost-effectiveness analysis of the addition of mifamurtide to the conventional treatment of osteosarcoma. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(2):331-40.[Crossref] [PubMed]
33. Panahi Y, Farshbaf M, Mohammadhosseini M, Mirahadi M, Khalilov R, Saghfi S, et al. Recent advances on liposomal nanoparticles: synthesis, characterization and biomedical applications. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2017;45(4):788-99.[Crossref] [PubMed]
34. Passero FC Jr, 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.[Crossref] [PubMed]
35. Saraf S, Jain A, Tiwari A, Verma A, Panda PK, Jain SK. Advances in liposomal drug delivery to cancer: An overview. J Drug Deliv Sci Tec. 2020;56:101549.[Crossref]
36. Kong G, Braun RD, Dewhirst MW. Hyperthermia enables tumor-specific nanoparticle delivery: effect of particle size. Cancer Res. 2000;60(16):4440-5.[PubMed]
37. Kong G, Anyarambhatla G, Petros WP, Braun RD, Colvin OM, Needham D, et al. Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release. Cancer Res. 2000;60(24):6950-7.[PubMed]
38. Tagami T, May JP, Ernsting MJ, Li SD. A thermosensitive liposome prepared with a Cu^{2+} gradient demonstrates improved pharmacokinetics, drug delivery and antitumor efficacy. J Control Release. 2012;161(1):142-9.[Crossref] [PubMed]
39. P May J, Li S-D. Thermosensitive liposomes in cancer therapy. Recent Pat Biomed Eng. 2012;5(2):148-58.[Crossref]
40. de Matos MBC, Beztsinna N, Heyder C, Fens MHAM, Mastrobattista E, Schiffelers RM, et al. Thermosensitive liposomes for triggered release of cytotoxic proteins. Eur J Pharm Biopharm. 2018;132:211-21.[Crossref] [PubMed]
41. VanOsdol J, Ektate K, Ramasamy S, Maples D, Collins W, Malayer J, et al. Sequential HIFU heating and nanobubble encapsulation provide efficient drug penetration from stealth and temperature sensitive liposomes in colon cancer. J Control Release. 2017;247:55-63.[Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Ta T, Porter TM. Thermosensitive liposomes for localized delivery and triggered release of chemotherapy. J Control Release. 2013;169(1-2):112-25.[Crossref] [PubMed] [PMC]
43. de Smet M, Langereis S, van den Bosch S, Grüll H. Temperature-sensitive liposomes for doxorubicin delivery under MRI guidance. J Control Release. 2010;143(1):120-7.[Crossref] [PubMed]
44. Chen J, He CQ, Lin AH, Gu W, Chen ZP, Li W, et al. Thermosensitive liposomes with higher phase transition temperature for targeted drug delivery to tumor. Int J Pharm. 2014;475(1-2):408-15.[Crossref] [PubMed]
45. Lim SK, Shin DH, Choi MH, Kim JS. Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine-loaded temperature-sensitive liposome by hyperthermia in tumor-bearing mice. Drug Dev Ind Pharm. 2014;40(4):470-6.[Crossref] [PubMed]
46. Abri Aghdam M, Bagheri R, Mosafer J, Baradaran B, Hashemzaei M, Baghbanzadeh A, et al. Recent advances on thermosensitive and pH-sensitive liposomes employed in controlled release. J Control Release. 2019;315:1-22.[Crossref] [PubMed]
47. Anyarambhatla GR, Needham D. Enhancement of the Phase Transition Permeability of DPPC Liposomes by Incorporation of MPPC: A New Temperature-Sensitive Liposome for use with Mild Hyperthermia. J Liposome Res. 1999;9(4):491-506.[Crossref]
48. Landon CD, Park JY, Needham D, Dewhirst MW. Nanoscale Drug Delivery and Hyperthermia: The Materials Design and Preclinical and Clinical Testing of Low Temperature-Sensitive Liposomes Used in Combination with Mild Hyperthermia in the Treatment of Local Cancer. Open Nanomed J. 2011;3:38-64.[Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Kneidl B, Peller M, Winter G, Lindner LH, Hossann M. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review. Int J Nanomedicine. 2014;9:4387-98.[Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Ta T, Bartolak-Suki E, Park EJ, Karrobi K, McDannold NJ, Porter TM. Localized delivery of doxorubicin in vivo from polymer-modified thermosensitive liposomes with MR-guided focused ultrasound-mediated heating. J Control Release. 2014;194:71-81.[Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Tagami T, Ernsting MJ, Li SD. Efficient tumor regression by a single and low dose treatment with a novel and enhanced formulation of thermosensitive liposomal doxorubicin. J Control Release. 2011;152(2):303-9.[Crossref] [PubMed]
52. Dunne M, Epp-Ducharme B, Sofias AM, Regenold M, Dubins DN, Allen C. Heat-activated drug delivery increases tumor accumulation of synergistic chemotherapies. J Control Release. 2019;308:197-208.[Crossref] [PubMed]
53. Sanna V, Pala N, Sechi M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. Int J Nanomedicine. 2014;9:467-83.[Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Leroux J, Roux E, Le Garrec D, Hong K, Drummond DC. N-isopropylacrylamide copolymers for the preparation of pH-sensitive liposomes and polymeric micelles. J Control Release. 2001;72(1-3):71-84.[Crossref] [PubMed]
55. Han HD, Choi MS, Hwang T, Song CK, Seong H, Kim TW, et al. Hyperthermia-induced antitumor activity of thermosensitive polymer modified temperature-sensitive liposomes. J Pharm Sci. 2006;95(9):1909-17.[Crossref] [PubMed]