

# Zastosowanie form liposomalnych substancji

## The use of liposomal forms of substances

Patrycja Słomczyńska<sup>1</sup>, dr hab. Katarzyna Paradowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koło Naukowe „Free Radicals”, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Katarzyna Paradowska ORCID: 0000-0002-9613-856X,

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202403.06 © P

### Abstract

Liposomes are used as carriers of active compounds in various industries, such as pharmaceuticals, cosmetics, and food. Liposomal delivery systems of active substances play a significant role in the design of therapeutic formulations to improve therapeutic agents. The main goals of using preparations in liposomal form are to reduce toxicity and increase accumulation at the target site. This method of administering the active substance ensures greater safety and effectiveness of drug delivery, particularly with antiviral, antifungal, and antimicrobial properties. Liposomes can be used in gene therapy to precisely administer lower concentrations of medicinal substances to cells compared to non-liposomal counterparts. Liposomes have various applications in immunology, dermatology, and cancer therapy. Specifically, in cosmetology, innovative anti-aging, vitamin, and regenerating products for the deep layers of the epidermis can be developed using these structures. This article provides a brief overview of the structure and types of liposomes, which have great potential as carriers of active substances in medicinal and cosmetic products. The discussion included examples of the use of liposomes in medicine, such as anti-cancer, anti-psoriatic therapy, and anesthesiology. Additionally, the use of liposomes in cosmetology was discussed, specifically in products with anti-aging and antioxidant properties.

**Keywords:** liposome, drug delivery system, gene therapy, cosmetics.

### Streszczenie

Liposomy jako nośniki aktywnych związków znalazły zastosowanie w kilku gałęziach przemysłu, m.in. farmaceutycznym, kosmetycznym czy spożywczym. Liposomowe systemy dostarczania substancji aktywnych pełnią znaczącą rolę w projektowaniu preparatów leczniczych w celu ich ulepszenia. Zmniejszenie toksyczności i zwiększenie akumulacji w miejscu docelowym to główne cele zastosowania preparatów w formie liposomalnej. Taka forma podawania substancji czynnej zapewnia większe bezpieczeństwo i skuteczność podawania leków, m.in. o działaniu przeciwwirusowym, przeciugrzybiczym czy przeciwdrobnoustrojowym. Możliwości wykorzystania liposomów w terapii genowej pozwalają na precyzyjne podanie do komórek mniejszych stężeń substancji leczniczych w porównaniu do ich nieliposomalnych odpowiedników. Obecne zastosowania liposomów obejmują immunologię, dermatologię i terapię nowotworów. W kosmologii stanowią innowacyjne produkty przeciwstarzeniowe, witaminowe oraz regenerujące głębokie warstwy naskórka. W artykule przedstawiono krótką charakterystykę budowy i rodzajów poznanych liposomów, które wykazują duży potencjał zastosowania tych struktur jako nośników substancji aktywnych w produktach leczniczych i kosmetycznych. Omówiono także przykłady zastosowań liposomów w medycynie w terapii przeciwnowotworowej, przeciwluszczycowej czy anestezjologii oraz w kosmologii w produktach o działaniu *anti-ageing* i antyoksydacyjnym.

**Słowa kluczowe:** liposom, nośniki substancji leczniczych, terapia genowa, kosmetyki.

## Wprowadzenie

Standardowe metody podawania leków nie zapewniają w pełni osiągnięcia terapeutycznej skuteczności. Przyczyną jest to, że leki nie trafiają wyłącznie i precyzyjnie do miejsc objętych zmianami chorobowymi, lecz są dystrybuowane po całym organizmie, oddziałując również na tkanki zdrowe. Dlatego coraz częściej stosowane są nośniki leków ukierunkowane na terapię selektywną. Skuteczność działania aktywnego składnika znacząco zależy od nośnika, który powoduje zwiększenie biodostępności, a często zmniejszenie cytotoksyczności [1]. Dobrze zaprojektowany nośnik ma kluczowy wpływ na skuteczność działania produktów farmaceutycznych oraz kosmetycznych. Również wpływa na bezpieczeństwo i efektywność terapii, a także na komfort pacjentów [2,3]. Nośnik odgrywa ważną rolę w zwiększeniu przyswajalności stosowanego leku. Jego rolą jest dostarczanie substancji leczniczej do miejsca docelowego w optymalnym stężeniu, aby zapewnić efekt farmakologiczny. Dlatego podczas projektowania, opracowywania odpowiedniego składu i formy podłoża szczególnie istotne jest badanie szybkości uwalniania zawartych w nim substancji biologicznie czynnych. Proces ten jest uzależniony od wielu czynników, m.in. lipofilowości składnika biologicznie czynnego, fizycznych i/lub chemicznych interakcji między składnikami podłoża, rozpuszczalności i szybkości procesu rozpuszczania substancji aktywnej w płynie akceptorowym i podłożu oraz zastosowanej formy preparatu [4].

Liposomy jako nośniki leków są stosowane już wiele lat. W latach 60. XX w. liposomy, czyli pęcherzyki składające się z dwuwarstw fosfolipidowych, otaczających jeden lub więcej przedziałów wodnych, weszły na rynek koloidalnych systemów aplikacji leków ze względu na ich wiele atrakcyjnych cech, takich jak biokompatybilność, zdolność do włączania zarówno hydrofilowych, jak i lipofilowych substancji czynnych, celowane działanie leku i bezpieczeństwo [4]. Zaletą tych

struktur jest wybiórcze deponowanie i uwalnianie substancji terapeutycznej w tkankach docelowych. Ten rodzaj nośnika jest zarówno biokompatybilny, jak i biodegradowalny. Procesy te można kontrolować poprzez modyfikację lipidowego składu. Ponadto liposomy można poddać różnym modyfikacjom, które poprawiają ich skuteczność jako nośników leków.

Jednakże pewne niekorzystne właściwości, np. słaba stabilność fizyczna, złożone i kosztowne metody produkcji, ograniczają kliniczne zastosowanie liposomów jako systemów dostarczania leków.

## Liposomy – system aplikacyjny dla substancji aktywnej

Liposomalny system dostarczania leku zrewolucjonizował dziedzinę farmacji z początkiem lat 60. ubiegłego wieku. Od tego czasu prowadzono aktywne badania liposomów, w efekcie których opracowano wiele metod ich otrzymywania. Dzięki temu ich zastosowania są obecnie dobrze ugruntowane w różnych obszarach, takich jak leki, biomolekuły, czy dostarczanie genów [6].

Liposomy są to kuliste pęcherzyki charakteryzujące się dwuwarstwą lipidów z wewnętrzną wnęką wodną. Składniki strukturalne liposomów stanowią fosfolipidy lub amfifilowe, syntetyczne związki połączone ze sterolami (np. cholesterol), wpływające na przepuszczalność błony komórkowej. Najpowszechniej stosowaną techniką otrzymywania liposomów jest hydratacja cienkowarstwowa, w jej toku składniki lipidowe z lekiem lub bez niego rozpuszczają się w rozpuszczalniku organicznym, który w kolejnym etapie procesu zostaje odparowany.

Do pozostałych metod zalicza się:

- odparowanie w odwróconych fazach,
- prasę Frencha,
- usunięcie detergentu,
- przeciskanie przez pory pod wysokim ciśnieniem,
- liofilizację,

- mikrofluidyzację,
- wtryskiwanie etanolu [6,7].

Metody te prowadzą do uzyskania mieszaniny liposomów jedno- i wielowarstwowych o zróżnicowanej wielkości. Do kontrolowania wielkości i rozkładu wielkości liposomów wykorzystuje się wytłaczanie membranowe, sonikację, homogenizację i/lub zamrażanie-rozmrażanie [6]. Liposomy można formułować i modyfikować tak, aby różniły się wielkością, składem, ładunkiem i lamelarnością.

### Właściwości i typy liposomów

Ze względu na właściwości liposomów wyróżnia się sześć typów tych nośników:

- konwencjonalne (w skład wchodzi tylko naturalne molekuły lipidów),
- kationowe (związki amfifilowe z hydrofilową grupą o charakterze kationowym),
- elastyczne (zawierające tzw. aktywator krańcowy),
- transferosomy (odmiana liposomów elastycznych),
- ethosomy (posiadające w składzie alkohol o wysokim stężeniu),
- niosomy (zawierające niejonowe amfifile).

### Budowa i rodzaje liposomów

Liposomy to sferyczne struktury zbudowane z podwójnej warstwy fosfolipidowej, która otacza kropelkę wody lub hydrofilowej substancji, którą można modyfikować [8,9]. Są one niewielkimi cząsteczkami, najczęściej o wymiarach 50–100 nm, mają charakter koloidów [8,10]. Dzięki mikroskopijnym rozmiarom są jedynym nośnikiem wykorzystywanym w nanotechnologii w praktyce klinicznej [8]. W postaci zawiesiny mogą być bezpiecznie wstrzykiwane dożylnie, dlatego dostępne są w formie koncentratu lub proszku do sporządzenia płynu infuzyjnego.

Za odkrywcę liposomów uznaje się hematologa Alexa Banghama, który w 1961 r. podczas testowania nowego mikroskopu elektronowego

zaobserwował nowe struktury [10]. Ręcznie wytrząsane fosfolipidy w dyspersji fazy wodnej stworzyły struktury o budowie zbliżonej do naturalnej błony komórkowej organizmów [11]. Początkowo nazywano je „bangosomami”, a następnie, ze względu na charakterystyczne właściwości amfifilowe, „amfisomami”. Ostatecznie nadano im nazwę liposomów, którą stosuje się do dziś. Ponieważ mogą zamykać w swoim wnętrzu cząsteczki oraz jony, zaczęto wykorzystywać je jako modele do badań błon biologicznych i jako nośniki substancji czynnych [10]. W latach 80. znalazły zastosowanie w farmacji i kosmetologii, wzbudzając duże zainteresowanie.

Liposomy są zbudowane przede wszystkim z amfifilowych fosfolipidów, składających się z hydrofilowej fosfoglicerolowej lub sfingomielinowej „głowy” oraz dwóch „ogonów”, które są acylovanymi, hydrofobowymi łańcuchami kwasu tłuszczowego [8]. Dzięki takiej budowie samoistnie powstają oddziaływania hydrofobowe, które determinują organizację fosfolipidów w dwuwarstwą fosfolipidową. Rdzeń fazy wodnej otacza pojedyncza otoczka z podwójnej warstwy lipidowej lub kilka otoczek złożonych błon lipidowych, które układają się koncentrycznie na przemian z warstwami wody [11]. Zadaniem polarnych główek zewnętrznej warstwy oraz wewnętrznej warstwy jest ochrona węglowodorowych łańcuchów ogonków obu warstw przed hydrofilowym roztworem znajdującym się zarówno na zewnątrz, jak i wewnątrz pęcherzyka [10]. W zależności od charakterystyki przenoszonej substancji czynnej są one transportowane w innej części pęcherzyka. Substancje hydrofilowe znajdują się we wnętrzu pęcherzyka, a substancje hydrofobowe w lipidowych ściankach. Zapewnia to kontrolowane i przedłużone uwalnianie substancji aktywnej [11].

Najmniejszą jednostką budującą liposomy jest fosfatydylocholina jajeczna lub sojowa, czyli lecytyna [8]. Należy ona do naturalnych związków powierzchniowo czynnych, wlicza-

nych do emulgatorów emulsji typu woda w oleju W/O [7]. W dużych ilościach występuje w żółtkach jaj, nasionach soi, słonecznika i rzepaku oraz jest składnikiem błon komórkowych w każdej komórce ciała człowieka. Lecytyna odznacza się wieloma korzystnymi właściwościami dla organizmu: natłuszcza i uelastycznia skórę, zmiękcza naskórek oraz ułatwia przenikanie składników aktywnych. Przypisuje się jej także działanie przeciwstarzeniowe, wspomagające wykorzystywanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz usprawniające krążenie krwi. Występują różne rodzaje lecytyny, które różnią się stopniem czystości i składem [8]. Najczęściej spotykaną lecytiną jest mieszanina fosfolipidów, na którą składają się fosfolipidy o różnej długości łańcucha acylowego i różnym stopniu nasycenia.

W tworzeniu liposomów można zastosować substancje pomocnicze, do których zalicza się cholesterol, fosfolipidy lecytyny sojowej, glicerol oraz wodę [9]. W produkcji wykorzystywane są również glikolipidy, kwasy i zasady organiczne, polimery syntetyczne i przeciwciała [10]. Nadają one właściwości fizykochemiczne i biologiczne liposomu, wielkość, ładunek (zazwyczaj obojętny [11]) oraz trwałość. Występują różne podziały liposomów zależne od metody przygotowania, składu substancji rozpraszającej, właściwości składników lipidowych oraz wielkości.

Rodzaje liposomów ze względu na ich budowę i wielkość [8,10]:

- MLV (*multilamellar vesicles*) – liposomy wielowarstwowe,
- OLV (*oligolamellar vesicles*) – liposomy oligolamelarne,
- LUV (*large unilamellar vesicles*) – duże liposomy jednowarstwowe,
- SUV (*small unilamellar vesicles*) – małe liposomy jednowarstwowe,
- GUV (*giant unilamellar vesicles*) – olbrzymie liposomy jednowarstwowe,
- MVV (*multivesicular vesicles*) – liposomy wielopęcherzykowe.

Rodzaj liposomów	Nazwa	Wielkość
Liposomy wielowarstwowe	MLV	0,4–10 µm
	OLV	0,1–1 µm
Liposomy jednowarstwowe	SUV	0,02–0,05 µm
	LUV	0,1–1 µm
	GUV	1–100 µm
	MVV	> 1 µm

**Tabela 1.** Podział liposomów ze względu na budowę i wielkość pęcherzyka

Występuje również podział ze względu na właściwości lipidowe otoczki, w którym wyróżniamy liposomy [10]:

- obojętne – zawierające w budowie tylko fosfolipidy i cholesterol, który zapewnia kontrolę nad płynnością błony;
- dodatnie – zawierające dodatkowo związek kationowy, np. bromek etylotrimetyloamoniowy lub stearyloaminę;
- ujemne – zawierające dodatkowo związek anionowy, np. diacetylofosforan lub kwas fosfatydowy.

W celu zwiększenia trwałości liposomów zaczęto stosować syntetyczny polimer hydrofilowy poliglikol etylenowy (PEG), który w połączeniu z liposomem sprawia, że organizm nie rozpoznaje tego układu za obcy [7]. Pozwoliło to na wydłużenie czasu krążenia i uwalniania substancji aktywnej do krwiobiegu.

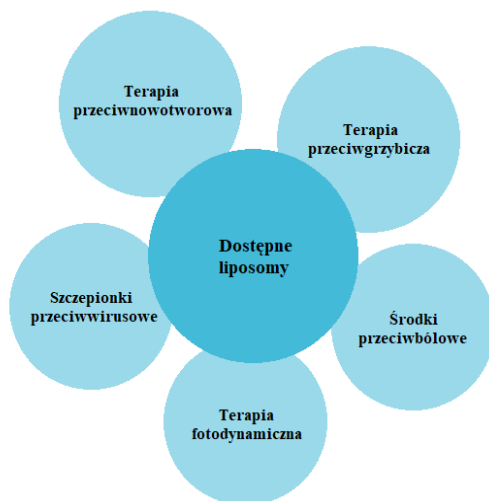
## Zastosowanie liposomów jako nośników substancji leczniczych i kosmetycznych

Dzięki rozwojowi technologii liposomów dostępnych jest wiele postaci leków na ich bazie do stosowania u ludzi, a wiele produktów przechodzi różne badania kliniczne. Zamykanie substancji aktywnej leków w liposomach poprawiło ich skuteczność terapeutyczną, głównie przez zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice.

Liposomy znalazły zastosowanie w medycynie i farmacji, ale również w kosmetologii [10]. Przez wiele lat nie doceniano możliwości transportu substancji leczniczych do organizmu przez

skórę [11]. Rodzaj liposomu determinuje jego penetrację w głąb skóry [12]. Liposomy ciekłe są w stanie penetrować skórę do głębokich warstw w odróżnieniu od liposomów z fosfatydylocholiną (DMPC), które penetrują tylko górne warstwy skóry. Natomiast liposomy uwodornione są pozbawione tych zdolności i pozostają na powierzchni skóry. Wykazanie zdolności liposomów do przenikania przez warstwę rogową naskórka otworzyło nowe obszary badań nad technikami podawania substancji transdermalnie [11].

Głównym celem wykorzystania liposomów jest dostarczanie substancji leczniczej do określonego narządu lub miejsca w organizmie (terapia celowana) [9]. Dodatkowo występuje niewielkie działanie spowalniające uwalnianie substancji czynnej. W transdermalnej drodze podania leków wykazano większą skuteczność terapii w porównaniu do tradycyjnych postaci leków dermatologicznych, poprzez zwiększenie biodostępności różnych substancji chemicznych [11]. Oprócz tego liposomy, chroniąc substancję aktywną przed działaniem czynników zewnętrznych, zwiększają jej biodostępność. Dzięki możliwości zastosowania terapii celowanej znalazły one swoje miejsce w terapiach przeciwnowotworowych i przeciwgrzybiczych, zmniejszając ogólnoustrojową toksyczność terapii (rys. 1) [9].



**Rysunek 1.** Główne dziedziny zastosowania liposomów jako nośników substancji czynnej [13]

## Liposomy w produktach leczniczych

Liposomy są chętnie wykorzystywane w produktach leczniczych o działaniu miejscowym i aplikowanych na skórę [11]. Należą do nich substancje z różnych grup farmakologicznych: anestetyki, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, kwasy tłuszczowe, leki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwhistaminowe, przeciwwirusowe, prostaglandyny, polisacharydy oraz retinoidy. Szczególne korzyści zaobserwowano w anestezjologii dzięki wydłużeniu działania dobrze poznanych substancji znieczulających oraz w terapii leczenia zakażeń o różnej etiologii, gdzie liposomy ułatwiły penetrację substancji aktywnej do zakażonych komórek. Jednym z głównych powodów poszukiwań nowych nośników leków było zmniejszenie ich toksyczności dla całego organizmu [14]. Nośniki mają ograniczyć dostępność leku tylko do obszaru o pilnej interwencji farmakologicznej oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodatkowo nośniki zapewniają ochronę cząsteczki przed niekorzystnym środowiskiem i zwiększają kontrolę jej uwalniania do krwiobiegu.

Szybko rozwijanymi i obiecującymi badaniami są poszukiwania niewirusowych nośników w celowanej terapii genowej [15]. Terapia genowa obejmuje innowacyjne metody leczenia schorzeń o podłożu genetycznym, które umożliwiają usunięcie lub naprawę defektu genetycznego. Aktualnymi ograniczeniami tej terapii są problemy z precyzyjnym dostarczeniem leków do wnętrza komórek docelowych i brak stabilności wprowadzonych konstrukcji. Zaprojektowane nośniki liposomalne mają zapewnić skuteczne dostarczenie leku do wnętrza określonych komórek oraz zapobiec jego degradacji enzymatycznej. Należy zwrócić uwagę na nową farmakokinetykę liposomalnego produktu leczniczego, w tym profil dystrybucji w tkankach, która jest niezbędna do ustalenia bezpiecznego i skutecznego leczenia [16]. Substancja aktywna wykazuje inny (zazwyczaj mniejszy) profil dystrybucji wskutek mniejszej przepuszczalności w porównaniu do tej samej

substancji czynnej w produkcie liposomalnym. Dodatkowo enkapsulacja pozwala na wprowadzenie do układu krążenia organizmu kontrolowanej dawki leku z minimalizacją strat wynikających z jego metabolizmu i wydalania z ustroju [12]. Dlatego stężenia substancji czynnych w komórkach i tkankach docelowych różnią się od stężeń obecnych w krwiobiegu.

Dermatologia to również dziedzina, w której zastosowanie liposomów otwiera nowe możliwości terapii [7]. Liposomy o charakterze amfifilowym są wykorzystywane w leczeniu: atopowego zapalenia skóry, bielactwa, łuszczycy, raka skóry, trądziku oraz wypadania włosów. Hydrochinon i retinol to przykłady substancji, które wprowadzone do produktu dermatologicznego wchodziły w interakcje, w wyniku których traciły swoje pierwotne właściwości. Wprowadzenie do form liposomalnych pozwoliło na ich separację w produkcie i wykorzystanie w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Kalcypotriol, kalcetryl i takalcetyl są związkami zaliczanymi do analogów witaminy D i od dawna wykorzystywanymi w terapii przeciwłuszczycowej [7]. Wprowadzenie tych cząsteczek do formy liposomalnej może pozwolić na zmniejszenie ich dawki i potencjalnych działań niepożądanych bez wpływu na efekt terapeutyczny.

## Liposomy w kosmetykach

W latach 80. ubiegłego wieku dwie firmy kosmetyczne – L’Oreal i Christian Dior – wprowadziły na rynek pierwsze produkty kosmetyczne oparte na liposomowej formule [10]. W kosmetykach umieszcza się liposomy o wielkości 0,1–0,3  $\mu\text{m}$ , a zawarte w nich fosfolipidy są układane w taki sposób, aby przypominały strukturę błony komórkowej. Dzięki tym właściwościom są one w stanie penetrować przez skórę do głębokich jej warstw i przenosić tam substancje aktywne. Przenikają one głównie przez warstwy naskórka, a czasem docierają do warstwy ziarnistej skóry. Gdy przedostają się do warstwy rogowej, przenikają do przestrzeni międzykomórkowej i uwalniają swoją zawartość

[11]. Rozpad ich struktury wpływa na poprawę wilgotności skóry i regenerację w przypadku uszkodzeń. Oddziaływania pomiędzy liposomami i komórkami w głębszych warstwach naskórka podlegają różnym mechanizmom, np. endocytozie, adsorpcji, wymianie lipidów, fuzji oraz mało poznanemu mechanizmowi *contact-release*.

Oprócz transportu cząsteczek struktury liposomalne zapewniają ich ochronę przed czynnikami zewnętrznymi i rozkładem enzymatycznym, dzięki temu są w stanie przenosić trudno rozpuszczalne substancje do określonego miejsca [10]. Kosmetyki o formulacji liposomowej występują w różnych postaciach i przeznaczeniach, np. balsamy, kremy (na dzień, na noc, pod oczy, *anti-ageing*), płyny do kąpieli, samoopalacze, toniki bez alkoholu.

Liposomy zastosowane w produktach kosmetycznych mają wiele zalet [10]. Przede wszystkim dzięki odpowiedniej biogodności bardzo dobrze się wchłaniają i uzupełniają wymyte ze skóry lipidy, nie zostawiając na powierzchni skóry tłustej warstwy. Regulują ponadto równowagę hydrolipidową, ograniczając utratę wody. W wyniku tego skóra jest wygładzona, elastyczna, jędrna oraz wzmocnione zostają funkcje ochronne naskórka. Liposomy zabezpieczają substancje aktywne podane na działanie czynników zewnętrznych poprzez pełnienie funkcji nośnika dla substancji hydrofilowych i hydrofobowych. Dodatkowo umożliwiają one stosowanie mniejszych stężeń substancji czynnych w porównaniu do innych kosmetyków, przez zwiększenie ich biodostępności.

Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia w stosowaniu liposomów w produktach kosmetycznych [10]. Preparaty z tej grupy mają krótki okres przydatności do stosowania. W celu jego wydłużenia konieczne jest zastosowanie substancji stabilizujących, co uniemożliwia wprowadzenie liposomów do receptury aptecznej. Wskutek tego ograniczenia liposomy mogą być wykorzystywane w farmakoterapii do miejscowego i ogólnoustrojowego podawania leku oraz w kosmetologii jako nośniki substancji aktywnych (tab. 2).

**Tabela 2.** Liposomy jako nośniki substancji o działaniu miejscowym i ogólnoustrojowym [11,12]

Działanie miejscowe	Działanie ogólnoustrojowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• środki znieczulające – anestetyki (np. lidokaina, benzokaina)</li> <li>• substancje przeciwgrzybicze (np. mikonazol, ekonazol)</li> <li>• substancje przeciwbakteryjne (np. kwas laurynowy)</li> <li>• kortykosteroidy (np. triamcynolon)</li> <li>• leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna A)</li> <li>• kwasy tłuszczowe (np. kwas linolowy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cytostatyczne, które dają możliwość stosowania w terapiach przeciwnowotworowych (np. metotreksat)</li> <li>• przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. brucyna)</li> <li>• przeciwwirusowe (np. acyklowir)</li> <li>• immunosupresyjne, hormonalne (np. estradiol, testosteron, melatonina)</li> <li>• witaminy (np. witamina B<sub>3</sub>, witamina B<sub>12</sub>, witamina C, witamina D<sub>3</sub>).</li> </ul>

Liposomy zawarte w preparatach kosmetycznych najczęściej są wykorzystywane do transportu witamin A, B, C i E oraz aminokwasów, elastyny, ekstraktów roślinnych, koenzymu Q10 kofeiny, kolagenu, kwasu hialuronowego, pantenolu i tyrozyny [7].

Witamina C (kwas L-askorbinowy) należy do silnych antyoksydantów, które wykorzystuje się w produktach kosmetycznych o działaniu przeciwstarzeniowym [23]. Stosowanie przeciwutleniaczy miejscowo chroni skórę przed szkodliwym działaniem wolnych rodników, które są główną przyczyną efektów starzenia się skóry. Dodatkowo witamina C wykazuje działanie fotoprotekcyjne, łagodzi stany zapalne skóry oraz bierze udział w indukcji kolagenu. Jednak ze względu na niestabilność witaminy C i niskie stężenia w produktach tylko niektóre preparaty są skuteczne. Kwas L-askorbinowy szybko ulega reakcji utlenienia do kwasu dehydroaskorbinowego, a następnie kwasu szczawowego, gdyż jego przemiany zachodzą w warunkach tlenowych, w wysokiej temperaturze lub pod wpływem światła. Aby uzyskać oczekiwany efekt, cząsteczka witaminy C powinna być dostarczona do głębszych warstw skóry. Skuteczność takiej aplikacji zależy od wielu czynników, m.in. anatomii warstwy rogowej, stężenia i masy cząsteczkowej substancji aktywnej, pH, współczynnika dyfuzji i podziału oraz potencjalnych interakcji pomiędzy nośnikiem a substancją aktywną.

W celu poprawienia transportu witaminy C do docelowego miejsca działania stosuje się formułacje ułatwiające ten proces. Nośniki lipidowe dzięki swojej budowie są w stanie zapewnić łatwiejszą i skuteczniejszą penetrację warstw skóry oraz przynieść cząsteczki hydrofobowe lub amfifilowe, które wcześniej nie miały możliwości pokonania bariery skóry. Podanie substancji aktywnej na takim nośniku wydłuża jej czas działania i zwiększa biodostępność. Istotny jest dobór odpowiedniego nośnika. Nano-nośniki, do których zaliczamy liposomy, dzięki swojej budowie są strukturami biodegradowalnymi, biogodnymi i biokompatybilnymi ze składnikami błon biologicznych, co daje im przewagę w nowych formach preparatów podawanych na skórę.

## Badania nad zastosowaniem liposomów

Zastosowanie liposomów jako nośników substancji aktywnych daje możliwość podania mniejszej dawki leku, obniżając w ten sposób toksyczne działanie substancji aktywnej.

Na świecie prowadzone są liczne badania dotyczące zastosowania liposomów jako niewirusowych systemów dostarczania leków genetycznych w terapiach przeciwnowotworowych [10]. Duże nadzieje daje też przyłączanie przeciwciał do nośników liposomowych, które jako immunoliposomy są wykorzystywane np. w przypadku terapii

celowanej lekiem przeciwnowotworowym. Cytostatyki są to preparaty lecznicze, których mechanizm polega na wywołaniu zaburzeń w przebiegu cyklu komórkowego w komórkach nowotworowych charakteryzujących się szybkimi podziałami, a tym samym doprowadzenie do ich śmierci. Zastosowanie cytostatyków w formie liposomalnej umożliwia ich dostarczenie do komórek zmienionych nowotworowo i zmniejsza możliwość uszkodzenia komórek i tkanek niezmiennych chorobowo. Badania z wykorzystaniem specyficznego enzymu T4 endonukleazy V, przeprowadzone przez Yarosh i wsp. [17] na myszach, wykazały znaczne zmniejszenie nowotworowych zmian raka kolczystokomórkowego (*squamous cell carcinoma*) u myszy naświetlanych promieniami UV w porównaniu do grupy kontrolnej. Innym przykładem nowych terapii w leczeniu raka piersi były badania przeprowadzone przez Tan i wsp. [18], którzy opracowali postać liposomalną inhibitora reduktazy dihydrofolianowej (M-V-05). Ta postać leku wykazała się większą efektywnością leczniczą niż metotretksat stosowany w leczeniu różnego typu nowotworów (raka piersi, jajnika, głowy czy białaczce limfoblastycznej).

Wiele substancji o charakterze hormonalnym stosuje się także w terapii transdermalnej. Należą do nich m.in. estradiol, testosteron, insulina oraz melatonina, które są enkapsulowane w liposomach i aplikowane na skórę [19]. Wyniki badań przenikania ethosomalnej postaci testosteronu przez warstwy skóry szczurzej za pomocą mikroskopii skaningowej w porównaniu do standardowego żelu z testosteronem wykazały wzrost stężenia testosteronu w osoczu do wartości fizjologicznej, czyli stopień przenikania był odpowiedni. Analizowano także wnikanie różnych form estradiolu przez ludzki naskórek [20] z wykorzystaniem transferosomów oraz konwencjonalnych liposomów. Autorzy badania jednoznacznie wykazali, że estradiol umieszczony w liposomach przenika w większej ilości przez skórę w porównaniu z grupą kontrolą.

Wśród substancji przeciwzapalnych i przeciwbólowych o działaniu ogólnoustrojowym również są spotykane postaci liposomalne substancji aktywnych, np. liposomalna postać brucyny, której zarówno aktywność przeciwzapalna, jak i efekty przeciwbólowe w tkankach podskórnych są znacząco wyższe i utrzymują się dłużej niż po zastosowaniu wolnej formy leku [21]. Wyniki uzyskane przez QIN X. Q., i wsp. zostały potwierdzone w badaniach liposomalnej postaci brucyny w hydrożelu, w których postać liposomalna wykazała wyższą skuteczność w porównaniu z „wolną” brucyną zawartą w hydrożelu [22].

## Podsumowanie

Liposomy jako nośniki leków poprawiające dostarczanie substancji leczniczych do określonych miejsc w organizmie są szeroko badane od lat 70. XX w. W wyniku tych badań opracowano wiele ulepszeń, wskutek czego technologia ta może być wykorzystywana w leczeniu niektórych chorób w warunkach klinicznych. Uznanie liposomów jako nośników leków ma odzwierciedlenie w szerokiej gamie preparatów opartych na liposomalnych systemach, które są dostępne na rynku. Preparaty farmaceutyczne systemów terapeutycznych opartych na liposomach bazują na danych wynikających z interakcji lipid-lek oraz sposobów rozmieszczenia liposomów.

Nadesłano: 12-04-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

### Piśmiennictwo:

1. Intagliata S., et al., *Strategies to Improve Resveratrol Systemic and Topical Bioavailability: An Update*. Antioxidants (Basel), 2019. 8(8).
2. Otto A., J. du Plessis, and J.W. Wiechers, *Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery*. Int J Cosmet Sci, 2009. 31(1): p. 1-19.
3. Jankowski, A., R. Dyja, and B. Sarecka-Hujar, *Dermal and Transdermal Delivery of Active Substances from Semisolid Bases*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. 79(4): p. 488-500.
4. Sznitowska M. and R. Kaliszán, *Biofarmacja*. 2014, Wrocław: Elsevier Urban & Partner.
5. Bangham A.D., M.M. Standish, and J.C. Watkins, *Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids*. J Mol Biol, 1965. 13(1): p. 238-52.
6. Torchilin V. and V. Weissig, *Liposomes: A Practical Approach*. 2003, UK: Oxford University Press: Kettering, 77-101.
7. Goik, U., I. Załęska-Żyłka, and A. Pietrzycka, *Liposomy jako nośniki substancji aktywnych przenoszonych w głąb skóry*. Engineering of Biomaterials, 2015. 18(130).



8. Markowski A., *Zastosowanie nowych nanoformulacji bajkaleiny i kwasu ursolowego w celu zwiększenia ich biodostępności i aktywności wobec gruczołakoraka trzustki w badaniach in vitro*, in *Zakład Lipidów i Liposomów*. 2023, Politechnika Wroclawska. p. 22-34.
9. Sznitowska M., *Farmacja stosowana. Technologia postaci leku*. 2017, Warszawa: PZWL.
10. Górzyńska M., J. Gościańska, and I. Nowak, *Kosmetyki-bioaktywne składniki, Rozdział 2: Liposomy w kosmetyce – otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne i zastosowanie*. 2012: p. 25-48.
11. Jankowski A., B. Sarecka-Hujar, and J. Wysocka, *Liposomy – postać modyfi kująca transport substancji aktywnych przez skórę Część 1. Zastosowanie w transporcie leków o działaniu miejscowym*. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 2011. 65, no. 4.
12. Sarecka-Hujar B., A. Jankowski, and J. Wysocka, *Liposomy – postać modyfi kująca transport substancji aktywnych przez skórę Część 2. Zastosowanie w transporcie leków o działaniu ogólnoustrojowym*. *ANNALES ACADEMIAE MEDICAE SILESIENSIS*, 2011. 65/4: p. 45-50.
13. Bulbake U., et al., *Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review*. *Pharmaceutics*, 2017. 9, 12; doi:10.3399.
14. Martin G.P. and A.W. Lloyd, *Basic Principles of Liposomes for Drug Use*. 1992: p. 20–26.
15. Meissner J.M., et al., *[Liposomes as non-viral carriers for genetic drugs]*. *Postepy higieny i medycyny doświadczalnej* (Online), 2016. 70.
16. *Guideline for the Development of Liposome Drug Products*, J. MHLW, Editor. 2016.
17. Yarosh D., et al., *Pyrimidine dimer removal enhanced by DNA repair liposomes reduces the incidence of UV skin cancer in mice*. *Cancer Res.*, 1992. 52: p. 4227–4231.
18. Tan B.J., et al., *Liposomal M-V-05: formulation development and activity testing of a novel dihydrofolate reductase inhibitor for breast cancer therapy*. *J. Oncol.*, 2010. 37: p. 211–218.
19. Ainbinder R. and E. Touitou, *Testosterone ethosomes for enhanced transdermal delivery*. *Drug Deliv.*, 2005. 12: p. 297-303.
20. Essa E., M. Bonner, and B. Barry, *Electrically assisted skin delivery of liposomal estradiol; phospholipid as damage retardant*. *J. Control. Release*, 2004. 95: p. 535-546.
21. Qin X.Q., et al., *Preparation of liposomal brucine and its pharmaceutical/pharmacodynamic characterization*. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2007. 28: p. 1851-1858.
22. Wang J., et al., *Preparation and pharmaceutical/pharmacodynamic evaluation of topical brucine-loaded liposomal hydrogel*. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2009. 20: p. 2075-2084.
23. Sarecka-Hujar B. and R. Balwierz, *Zastosowanie nanonośników do miejscowej aplikacji witaminy C*. *Kosmetologia Estetyczna*, 2017. 6: p. 443-447.