

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Maggio 1999

numero 5

APPUNTI DI TERAPIA

I liposomi

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Abbiamo già visto nelle *Pagine elettroniche di Medico e Bambino* dell'aprile 1999 (P.E. didattiche - terapia apr 1999) come i liposomi abbiano cambiato alla base il trattamento con amfotericina B della leishmaniosi. Mentre fino a qualche anno fa veniva usata l'amfotericina B classica, di recente sono state sperimentate con successo formulazioni di amfotericina B associata a lipidi; fra queste l'incorporazione dell'amfotericina B in piccoli liposomi unilamellari si è dimostrata quella che offre i migliori effetti terapeutici.

Ma cosa sono i liposomi?

Quali applicazioni hanno nella pratica clinica?

GENERALITÀ

La maggioranza dei farmaci ha caratteristiche tali che mal si adattano al loro uso nella pratica clinica. Essi possono essere poco solubili, poco stabili, possono avere un basso indice terapeutico, un metabolismo troppo rapido o una farmacocinetica sfavorevole; possono infine essere irritanti. Per questo sono stati fatti molti tentativi per associare la sostanza a diversi trasportatori. I liposomi appartengono proprio a questa categoria: essi sono costituiti da vescicole, costituite da una membrana di fosfolipidi. Già molti farmaci sono in commercio con questa particolare preparazione e molti altri sono ancora allo studio.

Molti farmaci anticancro sono oggi presentati collegati ai liposomi, come molti farmaci antibatterici e antivirali o anti-infiammatori o vaccini (vedi vaccino anti-influenzale).

In linea di massima la formulazione in liposomi è stata riservata alle sostanze che sono più attive, al fine di limitare la quantità di materiale, che deve essere dato per raggiungere la concentrazione terapeutica del farmaco, necessario in vivo per essere efficace.

Purtroppo tutte le formulazioni con i liposomi hanno un costo elevato per la preparazione, non tanto per il prezzo del materiale lipidico, quanto per il livello delle tecnologie impiegate. Basta pensare al prezzo dell'Ambisome (lire 6.316.500 per 10 fiale liofilizzate da 50 mg ciascuna, per uso EV) o dell'Amphocil 50 (lire 5.232.400, per 10 flaconcini da 50 mg ciascuno, per uso EV) o dell'Abelcet (lire 4.500.000 per 10 flaconcini da 100 mg ciascuno, per uso EV).

Uno dei vantaggi dei liposomi è quello di avere la capacità di funzionare come trasportatori di farmaci sia idrosolubili che

liposolubili. I farmaci a solubilità intermedia sono più difficilmente formulati all'interno dei liposomi. I farmaci, una volta introdotti nei liposomi, si equilibrano rapidamente fra i liposomi stessi e altre membrane, per esempio cellulari, presenti in vivo, a meno che non siano usate nella preparazione particolari tecniche.

I VANTAGGI DELLE FORMULAZIONI FARMACI-LIPOSOMI

Una caratteristica dei liposomi è quella di essere trasportatori fortemente versatili. In primo luogo essi possono variare in grandezza: da 50 a 200 nanometri di diametro (un nanometro corrisponde a un millesimo di micron). I liposomi di questa grandezza superano il sistema fagocitario mononucleato, meglio dei liposomi più grandi e d'altra parte sono abbastanza piccoli per permettere la loro localizzazione a livello dei tessuti patologici e abbastanza grandi per caricarsi di farmaci utili.

Vediamo in particolare le loro caratteristiche essenziali:

- *aumentano la solubilità*
- *proteggono dalla degradazione*, da parte degli enzimi ossidativi, dal pH
- *regolano il tempo di liberazione dei farmaci*: i liposomi infatti liberano i loro contenuti a tempo. La velocità della liberazione dipende dalle proprietà del farmaco, la composizione del liposoma, dalla presenza o assenza di gradiente osmotico o di pH. La distruzione dei liposomi viene promossa anche da alcune proteine plasmatiche, come la lipoproteina ad alta densità apoA1. Grazie a variazioni di queste caratteristiche è possibile influenzare la liberazione più precoce o più tardiva del farmaco, fino a molte ore o molti giorni.
- *aiutano a superare la multiresistenza*: vi sono ormai prove che indicano che l'associazione nel liposoma di farmaci diversi può aiutare a superare la resistenza a molti farmaci
- *alterano la farmacocinetica*: è questa probabilmente la proprietà più importante dei liposomi. Essi alterano in modo significativo la farmacocinetica e la biodistribuzione della maggioranza dei farmaci, a essi associati. **Finché il farmaco è all'interno del liposoma, esso segue la farmacocinetica del liposoma e non del farmaco.** Una volta liberato dal liposoma il farmaco diviene libero e possiede i parametri di farmacocinetica simili a quelli del farmaco, assunto senza liposomi.
- *alterano la biodistribuzione*: la tendenza moderna nella preparazione dei liposomi è quella di renderli meno facilmente fagocitabili dal sistema fagocitico mononucleare, salvo particolari malattie, come la leishmaniosi, nelle quali si vuol giungere il farmaco proprio a livello di queste cellule.

La maggior parte delle formulazioni liposomi-farmaci è stata studiata per l'uso per via endovenosa, anche se esistono formulazioni per via sottocutanea, per via polmonare o endoperitoneale. Le vie topiche e transdermiche sono state di recente molto studiate. Purtroppo l'uso della via orale è stato deludente, anche se attraverso questa via è possibile raggiungere le placche del Peyer. I liposomi non attraversano la barriera emato-encefalica intatta, ma sono capaci di superarla, quando essa sia in preda a malattia.

IL FUTURO

Ormai la maggior parte delle formulazioni liposomiali hanno conquistato il mercato. I principali successi sono stati ottenuti con i farmaci anticancro. Ma notevoli progressi sono stati fatti anche nella preparazione di farmaci antibatterici e di farmaci, che si siano dimostrati di essere rapidamente degradati dalle citochine, dalle proteine e dai peptidi. Sono da riprendere in considerazione tutti farmaci che erano stati precedentemente scartati per le loro caratteristiche farmacocinetiche, per la solubilità o tossicità, che non li rendevano utilizzabili nella pratica.

Vi sono ricerche avanzate che studiano i liposomi, che abbiano sulla loro superficie anticorpi o ligandine per aumentare il legame dei liposomi su epitopi specifici o recettori sulla superficie delle cellule bersaglio.

Un settore di grande interesse è quello che è rivolto alla manipolazione dei liposomi per modificare l'intensità e la velocità di liberazione del farmaco dal liposoma, quando questo abbia raggiunto il bersaglio verso il quale è diretto e sul quale debba esplicare la propria azione.

Bibliografia

- Allen TM - Liposomal drug formulation - Rationale for development and what we can expect for the future. *Drugs* 56, 747-56, 1998