

## **LIPOSSOMAS: VECTORES ATRACTIVOS E VERSÁTEIS PARA O DIRECCIONAMENTO DE (BIO)FÁRMACOS**

### **Ana Isabel F. S. Conceição**

Licenciada em Ciências Farmacêuticas  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal  
[11700@ufp.edu.pt](mailto:11700@ufp.edu.pt)

### **Carla M. Matos**

Professora Associada  
CIAGEB, Faculdade de Ciências de Saúde  
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal  
[cmatos@ufp.edu.pt](mailto:cmatos@ufp.edu.pt)

### **Carla G. Moutinho**

Professora Associada  
CIAGEB, Faculdade de Ciências de Saúde  
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal  
Investigadora  
Instituto de Biotecnologia e Bioengenharia  
Universidade do Minho, Braga, Portugal  
[carlamo@ufp.edu.pt](mailto:carlamo@ufp.edu.pt)

**Victor M. Balcão**

Professor Associado  
CIAGEB - Faculdade de Ciências de Saúde  
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal  
Investigador  
Instituto de Biotecnologia e Bioengenharia  
Universidade do Minho, Braga, Portugal  
[vbalcao@ufp.edu.pt](mailto:vbalcao@ufp.edu.pt)

**RESUMO**

Os lipossomas são microsistemas constituídos por uma ou mais bicamadas lipídicas dispostas esfericamente, separadas por fases aquosas, cujo cerne é um compartimento aquoso. Tais estruturas esféricas fechadas, cujo diâmetro varia tipicamente entre os 50 nm e os 5  $\mu\text{m}$ , formam-se espontaneamente quando alguns lípidos são colocados em solução aquosa. Logo após a sua descoberta, na década de sessenta, surgiu a ideia de que poderiam ser usados como transportadores de compostos farmacologicamente activos, dado serem constituídos por compostos naturais, relativamente não-tóxicos e biodegradáveis.

**PALAVRAS-CHAVE**

Vesículas lipídicas; Lipossomas; Vectorização; Interação fármaco-biomembrana.

**ABSTRACT**

Liposomes are microsystems constituted by one or more lipid bilayers, arranged spherically, separated by aqueous phases, with an aqueous core. Such closed spherical structures, typically ranging in diameter from 50 nm to 5  $\mu\text{m}$ , form spontaneously when certain lipids are placed in aqueous solution. Right after their discovery in the sixties, the idea that they could work as carriers for active drugs arose within the scientific community, since they are composed of natural compounds which are relatively non-toxic and biodegradable.

**KEYWORDS**

Lipid vesicles; Liposomes; Drug targeting; Drug-membrane interaction.

## 1. INTRODUÇÃO

Os lipossomas são constituídos de uma ou mais bicamadas dispostas esfericamente, separadas por fases aquosas e englobando um compartimento aquoso interno. Estas estruturas esféricas fechadas, cujo diâmetro varia entre 0,05-5,0  $\mu\text{m}$ , são formadas espontaneamente quando determinados tipos de lípidos são colocados em solução aquosa (Sharma e Sharma). Logo após a sua descoberta nos anos 60 surgiu a ideia de que poderiam ser usados como sistemas transportadores de fármacos, uma vez que são constituídos por compostos naturais, relativamente não-tóxicos e biodegradáveis (Gregoriadis, "Fate").

### 1.1. VECTORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

Qualquer dos processos farmacocinéticos depende essencialmente das características físico-químicas do fármaco, como sejam por exemplo, o  $pK_a$  e o coeficiente de partição (P). Em termos práticos, a administração de um fármaco leva à sua distribuição indiscriminada pelos diversos tecidos, órgãos ou células do organismo e, conseqüentemente, por uma ausência de especificidade para as áreas que necessitam de tratamento, resultando daí muitas vezes o aparecimento de efeitos secundários de toxicidade elevada (Berlin Jr, et al.).

Assim, a tendência actual da investigação em Tecnologia Farmacêutica é a de desenvolver novos sistemas susceptíveis de (Li e Lee):

- Aumentar a eficácia terapêutica (por exemplo, por redução do número das doses e da quantidade de fármaco administrado por dose);
- Aumentar a segurança dos fármacos administrados pelos métodos ditos convencionais (caracterizados por uma absorção rápida);
- Facilitar, por exemplo, a administração de peptídeos e proteínas sem o desenvolvimento acentuado de reacções imunogénicas ou a inactivação biológica;
- Melhorar a aplicação, nomeadamente, das terapias anticancerígenas através de uma maior especificidade do fármaco para o local de acção.

Com o intuito de atingir estes objectivos têm-se desenvolvido essencialmente dois tipos de sistemas: as formas farmacêuticas de libertação prolongada e os vectores de fármacos.

As *formas farmacêuticas de libertação prolongada* controlam a velocidade de cedência dos fármacos a partir das formas farmacêuticas, modificando deste modo a biodisponibilidade dos mesmos. Estes sistemas têm por objectivo prolongar as concentrações plasmáticas terapêuticas dos fármacos e assim a sua duração de acção (dá a necessidade de incorporar uma quantidade superior de fármaco em relação à forma farmacêutica convencional, que se caracteriza por uma absorção rápida), reduzir as flutuações dos níveis plasmáticos dos fármacos e, desta forma, melhorar a segurança e diminuir os seus efeitos laterais, bem como assegurar uma melhor cobertura terapêutica do paciente (Li e Lee).

Os *vectores de fármacos* (ou a vectorização de fármacos, vulgarmente designada na linguagem anglo-saxónica por "drug targeting") têm por finalidade tornar a distribuição no organismo independente das propriedades físico-químicas inerentes à molécula a veicular, submetendo-a àquelas de um agente apropriado (vector), escolhido em função de um determinado objectivo terapêutico (Torchilin; Moutinho et al.). Mencione-se a título de exemplo destes sistemas os lipossomas, que são objecto de estudo neste trabalho.

## 1.2. OBJECTIVOS DA VECTORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

A associação de um fármaco a um vector apropriado tem, pelo menos, três objectivos principais que a seguir se descrevem (Roblot-Treupel e Puisieux):

- Protecção da molécula activa desde o local de administração até ao local de acção, propriedade que é inerente ao próprio vector (refira-se como exemplo o caso do ATP, adenosina trifosfato, cuja administração quando encapsulado em lipossomas aumenta de forma significativa os seus níveis plasmáticos durante a ocorrência de períodos de isquémia, o que determina uma maior afluência de ATP ao cérebro, ao contrário do que acontece quando administrado na forma livre pela mesma via, em que é rapidamente eliminado da corrente sanguínea (Fattal et al.);
- Melhoria da transposição de algumas barreiras fisiológicas por parte de certas moléculas activas - por exemplo, a associação a um vector apropriado foi tentada no sentido de melhorar a penetração intracelular de fármacos como os antibióticos (Gabizón et al.) e desta forma alcançar zonas celulares de difícil acesso;
- Melhoria da especificidade dos fármacos: por um lado, concentrar um fármaco, caso dos citostáticos, num determinado órgão, tecido ou célula. A vectorização de lipossomas via incorporação de um ligando específico, ou aproveitamento de determinadas condições específicas do tumor (aumento da vascularização, ou diminuição do pH, verificadas nos tecidos tumorais ou inflamados) pode levar a acumulação específica do fármaco nos tecidos-alvo (Felnerova et al.; Andresen, Jensen e Jorgensen; Moutinho et al.);
- Diminuição da toxicidade, evitando a sua acumulação em tecidos particularmente sensíveis aos seus efeitos indesejáveis: Zhang e colaboradores desenvolveram uma formulação de levofloxacina lipossómica com o intuito de diminuir a distribuição deste fármaco para o rim, cérebro e coração, atenuando efeitos secundários como a neurotoxicidade ou hematotoxicidade.

A concretização destes objectivos depende necessariamente das características do vector. Segundo diversos autores as características de um bom vector dependem do fim a que se destina e incluem os seguintes parâmetros (Ilgic e Behnia; Juillerat-Jeanneret e Schmitt; Huwyler, Drewe e Krahenbuhl; Rip, Schenk e de Boer; Pasha e Gupta):

- Deve ser biocompatível e biodegradável, qualquer que seja a via de administração, não devendo induzir a formação de metabolitos tóxicos;
- Deve possuir uma forma e um tamanho convenientes, de modo a, por um lado, permitir a incorporação de uma quantidade de fármaco susceptível de exercer o efeito terapêutico desejado e, por outro lado, alcançar determinados objectivos em termos de distribuição *in vivo*;
- Deve proteger o princípio activo desde o local de administração até ao local de acção;
- Deve possuir poder de fixação da substância medicamentosa de modo a evitar a sua libertação prematura até alcançar o local de acção;
- Ao nível do local de acção, deve ser susceptível de libertar a molécula activa o que implica que a ligação vector-fármaco seja reversível;
- Deve apresentar uma certa afinidade para um determinado tipo de órgãos, tecidos ou células, afinidade essa que deve ser susceptível de ser modificada em função do princípio activo administrado e do local de acção visado;

- Deve possibilitar a encapsulação e de transporte de moléculas hidrófilas, anfífilas ou hidrófobas, devido à existência de um núcleo interno aquoso e da bicamada fosfolipídica de carácter lipófilo;
- Deve possibilitar a manipulação das suas características físico-químicas (como por exemplo, o tamanho e a composição), que proporciona uma grande versatilidade no controlo do seu comportamento *in vitro* e *in vivo*, ao ponto de, por exemplo, a libertação do conteúdo aquoso poder ser função, consoante a composição dos lipossomas, de uma variação de pH (Karve et al.) ou de temperatura (Banno et al.).

### 1.3. CLASSIFICAÇÃO DOS VECTORES DE FÁRMACOS

Os numerosos estudos realizados até ao momento conduziram à elaboração de vectores de fármacos cada vez mais complexos. Os vectores actualmente propostos, em função do objectivo terapêutico, podem ser divididos em três grupos principais: vectores de 1ª geração, vectores de 2ª geração e vectores de 3ª geração que a seguir se passam a descrever (Benoit et al.; Roblot-Treupel e Puisieux).

#### VECTORES DE 1ª GERAÇÃO

O vector de 1ª geração é um suporte simples, de tamanho relativamente elevado (entre 100 e 800  $\mu\text{m}$ ), concebido para libertar o princípio activo ao nível de um determinado órgão. Neste grupo incluem-se as microcápsulas, que são sistemas formados por um reservatório, delimitado por uma parede polimérica, onde se encontra dissolvido o princípio activo, e as microsferas, as quais são formadas por uma matriz polimérica onde se encontra disperso o princípio activo. Os materiais utilizados são de natureza variável (etilcelulose, ácido poliláctico, copolímeros dos ácidos láctico e glicólico), biodegradáveis ou não (Orive et al., "Techniques"; Orive et al., "Micro").

Os vectores de 1ª geração são bastante utilizados na administração de algumas substâncias antitumorais (cisplatina, metotrexato, 5-fluoruracilo), caracterizando-se por necessitar de um modo de administração apropriado que permita a implantação do sistema medicamentoso o mais próximo possível do órgão desejado. Este sistema de administração é designado por embolização. As microsferas ou as microcápsulas são administradas por via intra-arterial, sendo conduzidas por cateteres ao nível da artéria que irriga o tumor visado, onde se liberta e difunde o agente antitumoral. A obliteração da artéria, induzida pelas microsferas e microcápsulas, determina uma necrose progressiva do tumor. Assim, através do agente antitumoral que veiculam, as microsferas e as microcápsulas, para além de uma acção mecânica, exercem também um efeito quimioterapêutico que tem a vantagem de ser focalizado no órgão pretendido (Frézard et al.).

#### VECTORES DE 2ª GERAÇÃO

Os vectores de 2ª geração, também chamados vectores propriamente ditos, não necessitam de nenhum modo de administração particular. De tamanho coloidal, geralmente inferior a 1  $\mu\text{m}$ , podem ser administrados por numerosas vias, entre as quais se salienta a via intravenosa, sendo o local fisiológico visado um tecido. Dentro deste grupo distinguem-se dois tipos de vectorização: passiva e activa (Orive et al., "Micro").

## VECTORIZAÇÃO PASSIVA

Na vectorização passiva, a distribuição do princípio activo depende apenas das características físico-químicas do vector escolhido (como por exemplo, o tamanho), ocorrendo preferencialmente para os órgãos ricos em células do sistema retículo endotelial (como por exemplo, as células de Kupffer do fígado e os macrófagos do baço, pulmões e medula). Refiram-se como exemplo deste tipo de sistemas, os vectores vesiculares (os lipossomas e as nanocápsulas) e os vectores particulares (as nanosferas) (Maeda et al.; Sapra e Allen).

Os lipossomas são pequenas vesículas constituídas por um núcleo aquoso delimitado por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas, consoante o tipo de lipossoma, sendo susceptíveis de veicular fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis (Jones e Chapman; Edwards e Baeumer). As nanocápsulas são formadas por uma cavidade oleosa, delimitada por uma parede de natureza polimérica, sendo, por esta razão, indicadas para administração de fármacos de carácter lipófilo (Diebold et al.).

As nanosferas são constituídas por uma rede de natureza polimérica ou proteica, não se distinguindo qualquer tipo de cavidade ou parede, destinando-se à administração de fármacos susceptíveis de serem incorporados na matriz polimérica ou proteica (Garnett).

## VECTORIZAÇÃO ACTIVA

Neste tipo de vectorização incluem-se os lipossomas, nanocápsulas e nanosferas, sendo a distribuição do princípio activo dependente de factores extracorporais, como, por exemplo, a temperatura e a presença de partículas magnéticas (Jones e Chapman; Dandamudi e Campbell).

O princípio de utilização da temperatura na libertação selectiva de um princípio activo encapsulado em lipossomas, ao nível de um dado tecido, baseia-se na combinação de um efeito de hipertermia local ao nível do tecido lesado e no facto das vesículas possuírem uma temperatura de transição que é superior à temperatura fisiológica (37 °C) (Frézard et al.). Assim a passagem do lipossoma na região próxima do tecido em causa, determina a transição do estado gele em que as cadeias hidrocarbonadas dos constituintes fosfolipídicos da bicamada (que apresentam uma estrutura ordenada) para o estado líquido-cristalino (em que as cadeias hidrocarbonadas dos constituintes fosfolipídicos da bicamada apresentam uma estrutura desordenada) da membrana lipossomal, com a conseqüente libertação do princípio activo no tecido lesado ou numa região adjacente (Laverman et al.). Esta metodologia foi testada com sucesso, em termos de especificidade de acção e de redução de efeitos tóxicos secundários, na administração da cisplatina e 5-fluoruracilo (Iga et al.).

A utilização de partículas magnéticas baseia-se na sua incorporação no vector, sendo o sistema vector-fármaco, após administração, guiado por um íman extra-corporal. Desta forma, Ibrahim e colaboradores conseguiram triplicar nos rins, a concentração de nanosferas de polialquilocianoacrilato contendo dactinomicina e partículas de magnetite, por colocação de um íman extra-corporal ao nível dos rins. Paralelamente conseguiram reduzir em cerca de um terço, a concentração de nanopartículas no fígado.

## VECTORES DE 3ª GERAÇÃO

Os vectores de 3ª geração são suportes vesiculares, particulares ou moleculares acoplados a elementos capazes de reconhecer especificamente o “alvo” biológico visado, celular ou intracelular. Actualmente, os elementos de reconhecimento mais utilizados são os anticorpos monoclonais e as glicoproteínas. Os anticorpos são proteínas que são formadas em resposta a determinados agentes (antigénios) e que reagem especificamente com eles, inactivando-os. Uma condição fundamental para o aparecimento do anticorpo é que o agente seja reconhecido como estranho. No âmbito da vectorização de fármacos, a importância dos anticorpos monoclonais resulta do facto de poderem reconhecer selectivamente “alvos” moleculares existentes à superfície de algumas células, nomeadamente, tumorais. As glicoproteínas são moléculas que possuem resíduos de carboidratos que lhes permitem a ligação selectiva a certas células, nomeadamente, aos hepatócitos (Edwards e Baeumner).

Neste contexto dos vectores de 3ª geração, uma das estratégias inicialmente utilizadas consistiu no acoplamento directo de fármacos a anticorpos monoclonais. No entanto, esta metodologia é limitada pelo número restrito de fármacos susceptíveis de se ligar aos anticorpos monoclonais, pela fraca capacidade destes em acumular fármaco e pelo facto da ligação poder inactivar, quer o fármaco, quer o anticorpo monoclonal. Em consequência, propôs-se, alternativamente, o acoplamento dos anticorpos monoclonais a vectores coloidais contendo o fármaco a veicular (Vasir e Labhasetwar).

Este grupo de vectores abriu incontestavelmente novos horizontes no campo da vectorização, constituindo potencialmente uma forma de aumentar a selectividade de fármacos, especialmente daqueles dotados de uma grande toxicidade como sejam os citostáticos. Existe ainda, todavia, uma série de questões importantes a resolver:

- O incompleto conhecimento das características antigénicas dos tumores;
- A reduzida especificidade dos antigénios das células malignas;
- O risco de neutralização prematura dos anticorpos monoclonais pelos antigénios circulantes, libertados a partir da superfície das células malignas.

Neste grupo dos vectores de 3ª geração incluem-se também vectores macromoleculares como é o caso do ácido desoxirribonucleico (DNA), o qual tem propriedade de induzir processos de endocitose ao nível celular, particularmente ao nível de células malignas (Vasir e Labhasetwar).

Com o objectivo de atribuir alguma capacidade de reconhecimento aos lipossomas e assim melhorar a sua utilização como vectores de fármacos, uma das estratégias consiste no revestimento com polissacarídeos naturais, como por exemplo a amilopectina e o manano (Edwards e Baeumner).

### 1.4. LIPOSSOMAS COMO VECTORES DE FÁRMACOS

#### VANTAGENS E POTENCIAIS APLICAÇÕES

O conceito de lipossoma e a sua caracterização surgiu pela primeira vez em 1965 por Bangham, Standish e Watkins. Estes autores verificaram que as propriedades de difusão de cationes e aniões univalentes através das membranas das vesículas de lecitina (lipossomas),

formadas espontaneamente por hidratação aquosa de um filme lipídico de lecitina, eram muito semelhantes às verificadas nas membranas biológicas. Desde então, os lipossomas têm sido utilizados como modelos de estudo das membranas biológicas (Bangham, Hill e Miller). Em 1976, Gregoriadis ("The carrier potential of liposomes in biology and medicine" 1 e 2; "Overview") propôs a utilização dos lipossomas na vectorização de fármacos.

No âmbito da vectorização de fármacos, os lipossomas assumem, hoje em dia, uma posição de relevo face às vantagens decorrentes das características únicas destes sistemas, que os tornam veículos seguros e eficazes, e de que se salientam (Barenholz e Crommelin; Crommelin, Herron e Storm):

- A biocompatibilidade, resultante, por um lado, da sua biodegradabilidade e toxicidade reduzida e, por outro lado, do facto de não determinarem o desenvolvimento de reacções imunogénicas;
- A grande versatilidade estrutural, devida à existência do núcleo interno aquoso e da bicamada fosfolipídica de carácter lipófilo, de que resulta a possibilidade de veicular moléculas de diferentes características (hidrófilas, anfipáticas e hidrófobas);
- A existência do núcleo aquoso, que minimiza a possibilidade de ocorrerem alterações conformacionais dos fármacos a eles associados que pudessem levar a diminuição ou perda de actividade (este é um aspecto crítico na administração de proteínas);
- A possibilidade de manipulação das suas características físico-químicas e, consequentemente, do seu comportamento *in vitro* e *in vivo*;
- E a possibilidade de fusão com células, que facilitam a introdução de fármacos e de material genético.

Estas características tornam os lipossomas potenciais vectores numa vasta área de aplicação como seja na transferência de material genético como o DNA (Smith, Walzem e German), na terapia antimicrobiana, como adjuvantes imunológicos em vacinas (Daemen et al.), no diagnóstico por recurso à imagem (veiculando agentes de contraste), no tratamento de doenças pulmonares (Taylor e Farr) e no tratamento de doenças da pele (Skalko, Cajkovic e Jalsenjak) e naturalmente na quimioterapia do cancro (Kim).

A versatilidade demonstrada por um tão vasto campo de aplicação, consequência da capacidade de transporte de uma tão grande variedade de substâncias, necessariamente com características físico-químicas diferentes, resulta precisamente da versatilidade da sua constituição e estrutura.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andresen, L., S. Jensen, e K. Jorgensen. "Advanced Strategies in Liposomal Cancer Therapy: Problems and Prospects of Active and Tumor Specific Drug Release." *Progress in Lipid Research* 44.1 (2005): 68-97.

Bangham, A. D., M. W. Hill, e N. G. Miller. "Preparation and Use of Liposomes as Models of Biological Membranes." *Methods in Membrane Biology*. Ed. E. D. Korn. Vol. 1. New York: Plenum Press, 1974. 1-68.

Bangham, A. D., M. M. Standish, e J. C. Watkins. "Diffusion of Univalent Ions Across the Lamellae of Swollen Phospholipids." *Journal of Molecular Biology* 13.1 (1965): 238-52.

Banno, B., et al. "The Functional Roles of Poly(Ethylene Glycol)-Lipid and Lysolipid in the Drug Retention and Release from Lysolipid-Containing Thermosensitive Liposomes In Vitro and In Vivo." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99.5 (2010): 2295-308.

Barenholz, Y., e D. J. Crommelin. "Liposomes as Pharmaceutical Dosage Forms." *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Eds. J. Swarbrick e J. C. Boylan. Vol. 9. New York: Marcel Dekker, 1994, 1.

Benoit, P., et al. "Drug Targeting - A New Way for Drug Delivery." *Journal de Pharmacie de Belgique* 41.5 (1986): 319-29.

Berlin Jr., C. M., et al. (Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics). "Alternative Routes of Drug Administration - Advantages and Disadvantages (Subject Review)." *Pediatrics* 100.1 (1997): 143-52.

Crommelin, D. J., J. N. Herron, e G. Storm. "(Protein)-Targeted Delivery with Particulate Systems." *Trends and Future Perspectives in Peptide and Protein Drug Delivery*. Eds. V. H. Lee, M. Hashida, e Y. Mizushima. Lausanne: Harwood Academic Publishers, 1994. 207-39.

Daemen, T., et al. "Liposomes and Virosomes as Immunoadjuvant and Antigen- Carrier Systems in Vaccine Formulation." *Medical Applications of Liposomes* Eds. D. D. Lasic e D. Papahadjopoulos. Amsterdam: Elsevier Science, 1998, 117-43.

Dandamudi, S., e B. Campbell. "The Drug Loading, Cytotoxicity and Tumor Vascular Targeting Characteristics of Magnetite in Magnetic Drug Targeting." *Biomaterials* 28.31 (2007): 4673-83.

Diebold, Y., et al. "Ocular Drug Delivery by Liposome-Chitosan Nanoparticle Complexes (LCS-NP)." *Biomaterials* 28.8 (2007): 1553-64.

Edwards, A., e J. Baeumner. "Liposomes in Analyses." *Atlanta* 68.5 (2006): 1432-41.

Fattal, E., et al. "Liposomes for the Delivery of Nucleotides and Oligonucleotides." *STP Pharma Sciences* 9.5 (1999): 383-90.

Felnerova, D., et al. "Liposomes and Virosomes as Delivery Systems for Antigens, Nucleic Acids and Drugs." *Current Opinion in Biotechnology* 15.6 (2004): 518-29.

Frézard, F., et al. "Lipossomas: Propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio." *Química nova* 28.3 (2005): 511-18.

Gabizon, A., et al. "Development of Liposomal Anthracyclines: from Basics to Clinical Applications." *Journal of Control Release* 53.1-3 (1998): 275-79.

Garnett, M. "Targeted Drug Conjugates: Principles and Progress." *Advanced Drug Delivery Reviews* 53.2 (2001): 171-216.

Gregoriadis, G. "Fate of Liposomes In Vivo and its Control: A Historical Perspective." *Stealth Liposomes*. Eds. D. Lasic e F. Martin. Boca Raton: CRC Press, 1995. 7-12.

Gregoriadis, G. "Overview of Liposomes." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 28.B (1991): 39-48.

Gregoriadis, G. "The Carrier Potential of Liposomes in Biology and Medicine. 1." *New England Journal of Medicine* 295 (1976): 704-10.

Gregoriadis, G. "The Carrier Potential of Liposomes in Biology and Medicine. 2." *New England Journal of Medicine* 295 (1976): 765-70.

Huwylar, J., J. Drewe, e S. Krahenbuhl. "Tumor Targeting Using Liposomal Antineoplastic Drugs." *International Journal of Nanomedicine* 3.1 (2008): 21-29.

Ibrahim, A., et al. "New Magnetic Drug Carrier." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35.1 (1983): 59-61.

Iga, K., et al. "Increased Tumor Cisplatin Levels in Heated Tumors in Mice after Administration of Thermosensitive, Large Unilamellar Vesicles Encapsulating Cisplatin." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 80.6 (1991): 522-25.

Igic, R., e R. Behnia. "Pharmacological, Immunological, and Gene Targeting of the Renin-Angiotensin System for Treatment of Cardiovascular Disease." *Current Pharmaceutical Design* 13.12 (2007): 1199-214.

Jones, N., e D. Chapman. *Micelles, Monolayers and Biomembranes*. New York: Wiley-Liss Inc., 1995.

Juillerat-Jeanerret, L., e F. Schmitt. "Chemical Modification of Therapeutic Drugs or Drug Vector Systems to Achieve Targeted Therapy: Looking for the Grail." *Medicinal Research Reviews* 27.4 (2007): 574-90.

Karve, S., et al. "The pH-Dependent Association with Cancer Cells of Tunable Functionalized Lipid Vesicles with Encapsulated Doxorubicin for High Cell-Kill Selectivity." *Biomaterials* 31.15 (2010): 4409-16.

Kim, S. "Liposomes as Carriers of Cancer Chemotherapy: Current Status and Future Prospects." *Drugs* 46.4 (1993): 618-38.

Laverman, P., et al. "Liposomes for Scintigraphic Detection of Infection and Inflammation." *Advanced Drug Delivery Reviews* 37.1-3 (1999): 225-35.

Li, V. H., e V. H. Lee. "Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems." *Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications*. Eds. J. R. Robinson e V. H. Lee. New York: Marcel Dekker, 1987. 3-94.

Maeda, H., et al. "Tumor Vascular Permeability and the EPR Effect in Macromolecular Therapeutics: a Review." *Journal of Control Release* 65.1-2 (2000): 271-84.

- Moutinho, C., C. Matos, e V. Balcão. "Development of Innovative Nanotechnology-based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy." *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde* 4 (2007): 94-104.
- Orive, G., et al. "Techniques: New Approaches to the Delivery of Biopharmaceuticals." *Trends in Pharmacological Sciences* 25.7 (2004): 382-87.
- Orive, G., et al. "Micro and Nano Drug Delivery Systems in Cancer Therapy." *Cancer Therapy* 3 (2005): 131-38.
- Pasha, S., e K. Gupta. "Various Drug Delivery Approaches to the Central Nervous System." *Expert Opinion on Drug Delivery* 7.1 (2010): 113-35.
- Rip, J., G.J. Schenk, e A. G. de Boer. "Differential Receptor-Mediated Drug Targeting to the Diseased Brain." *Expert Opinion on Drug Delivery* 6.3 (2009): 227-37.
- Roblot-Treupel, L., e F. Puisieux. "Distribution of Magnesium Stearate on the Surface of Lubricated Particles." *International Journal of Pharmaceutics* 31.1-2 (1986): 131-36.
- Sapra, P., e M. Allen. "Ligand-Targeted Liposomal Anticancer Drugs." *Progress in Lipid Research*. 42.5 (2003): 439-62.
- Sharma, A., e S. Sharma. "Liposomes in Drug Delivery: Progress and Limitations." *International Journal of Pharmaceutics* 154.2 (1997): 123-40.
- Skalko, N., M. Cajkovic, e I. Jalsenjak. "Liposomes with Clindamycin Hydrochloride in the Therapy of Acne Vulgaris." *International Journal of Pharmaceutics* 85.1-3 (1992): 97-101.
- Smith, J. G., R. L. Walzem, e J. B. German. "Liposomes as Agents of DNA Transfer." *Biochimica et Biophysica Acta* 1154.3-4 (1993): 327-40.
- Taylor, K. M., e S. J. Farr. "Liposomes for Drug Delivery to the Respiratory Tract." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19.1-2 (1993): 123-42.
- Torchilin, Vladimir P. "Drug Targeting." *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11.2 (2000) S81-S91.
- Vasir, K., K. Reddy, e V. Labhasetwar. "Nanosystems in Drug Targeting: Opportunities and Challenges." *Current Nanoscience* 1 (2005): 47-64.
- Zhang, X. K., et al. "Targeted Delivery of Levofloxacin-Liposomes for the Treatment of Pulmonary Inflammation." *Journal of Drug Targeting* 17.5 (2009): 399-407.