

Lipossomas como drug delivery: Uma revisão acerca das inovações no tratamento de doenças e na terapia tumoral

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.025-016>

Arthur van Lauter Albuquerque Pereira

E-mail: Arthur.vanlauter@ufpe.br

Silvio Marçal de Vasconcelos Junior

E-mail: silvio.mvasconcelos2@ufpe.br

Ricardo Yara

E-mail: ricardo.yara@ufpe.br

Rosa Valéria da Silva Amorim

E-mail: rosa.amorim@ufpe.br

RESUMO

Os lipossomas são um modelo de drug delivery que são estudados para o tratamento de diversas patologias. Estas nanopartículas são fabricadas pela reorientação de fosfolipídeos com o meio interno hidrofílico circundado pela bicamada lipofílica. Como vantagem adicional desse modelo, diversas alterações podem ser realizadas na bicamada para implementar o transporte de fármacos nos meios biológicos como a inserção do polietilenoglicol, peptídeos e carboidratos, conferindo mais especificidade ao modelo de drug delivery a exemplo dos lipossomas multifuncionais e os lipossomas direcionados ao ligante. Essas modificações auxiliam nos diferentes mecanismos de vetorização ativa e passiva e fazem o sistema com lipossomas abranger diversas áreas de atuação como no controle da dor, na ação antibacteriana e em vacinas. Além disso, essas nanopartículas também são utilizadas em novas estratégias na terapia tumoral, que utilizam a sintomatologia do câncer para direcionar as nanopartículas de modo mais efetivo a exemplo dos lipossomas de ligante duplo, de co-delivery e sensíveis a estímulos que ainda estão em desenvolvimento ou já utilizados na clínica.

Palavras-chave: Nanopartículas, Lipossoma, Drug delivery, Cancer.

1 INTRODUÇÃO

Com os avanços da nanotecnologia, o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para superar as limitações convencionais do transporte de fármacos nos meios biológicos, tornando-se mais específico. Desse modo, as nanopartículas têm o potencial de melhorar a estabilidade e solubilidade de cargas encapsuladas, promover o transporte através das membranas e prolongar os tempos de circulação para aumentar a segurança e a eficácia (Mitchell *et al.*, 2020). Dentre os diversos modelos nanotecnológicos, os lipossomas são amplamente estudados e desenvolvidos para o tratamento de diversas patologias. Estas nanopartículas são fabricadas a partir da automontagem de fosfolipídios, que consistem em um grupo de cabeça polar de fosfato e caudas lipídicas hidrofóbicas, normalmente com 100-500nm de diâmetro. Em ambientes aquosos, as caudas hidrofóbicas se reorientam, resultando em uma estrutura esférica composta por um núcleo aquoso circundado por uma membrana de dupla camada lipofílica (Almeida *et al.*, 2020).

Quando comparados com outros sistemas de drug delivery coloidais, os lipossomas possuem a vantagem de possibilitar modificações nas características estruturais e físico-químicas de seu invólucro, o que direciona a nanopartícula a um alvo específico *in vivo*. Sendo assim, os lipossomas podem ser classificados em função de sua composição e funcionalização. Além disso, outras modificações mais recentes na literatura também podem ser observadas como o melhoramento do design inserindo unidades sensíveis a estímulos do ambiente e outras funcionalidades (Nisini *et al.*, 2018).

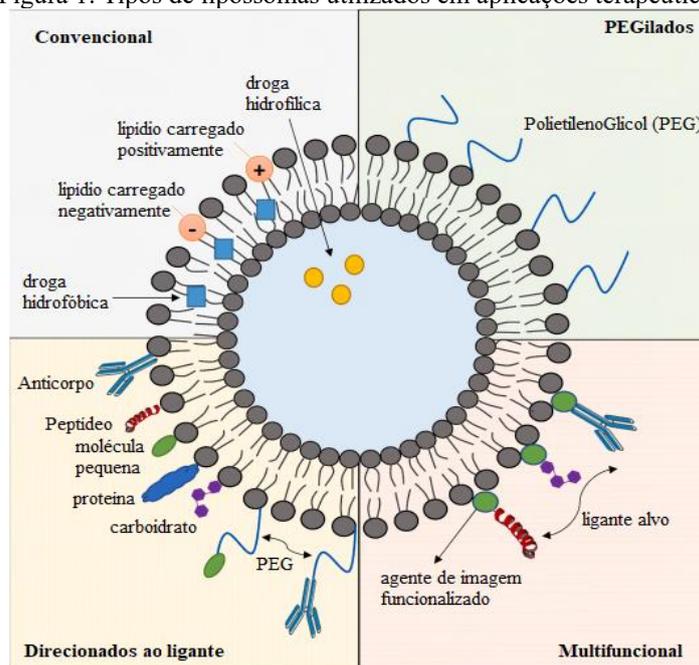
2 COMPOSIÇÃO E FUNCIONALIZAÇÃO

- **Lipossomos convencionais:** podem ser compostos por fosfolipídios neutros, catiônicos ou aniônicos, normalmente combinados com CH para estabilizar a bicamada lipossômica (Figura 1). No entanto, esse tipo de lipossoma é instável no plasma, o que resulta em um tempo de meia-vida reduzido, sendo rapidamente capturados pelo sistema retículo-endotelial e removidos da circulação sanguínea. Isso se deve ao fato de serem atacados por opsoninas, proteínas séricas que fazem com que os macrófagos reconheçam a nanopartícula como corpo estranho passível de fagocitose pelo sistema fagocítico mononuclear (Riaz *et al.* 2018).
- **Lipossomas PEGilados:** também chamados de lipossomas furtivos ou de longa circulação, são a segunda geração de lipossomas. Para aumentar o tempo de meia-vida dessas nanopartículas, estas foram revestidas com uma camada de um polímero hidrofílico biocompatível como o polietilenoglicol (PEG) ou quitosana (Figura 1) para aumentar as forças repulsivas entre os lipossomas e as proteínas séricas, podendo ficar estável por até 12 dias no organismo (Guimarães; Cavaco-Paulo; Nogueira, 2021). No entanto, esse tempo

de permanência exacerbado pode causar alguns efeitos adversos como o fenômeno de bloqueio de captação celular, em que a barreira hidrofílica que aumenta o tempo de meia-vida dificulta a interação com as células-alvo; e o fenômeno ABC, em que doses repetidas pela via parenteral induz o clearance sanguíneo acelerado (ABC) por induzir a geração de um anticorpo IgM anti-PEG, aumentando a eliminação sistêmica do organismo (Saraf *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021).

- **Lipossomas direcionados ao ligante (ligand-targeted):** Para resolver as limitações da geração anterior, os lipossomas direcionados ao ligante foram desenvolvidos para a distribuição direcionada dos compostos aos tecidos-alvo, promovendo uma atividade terapêutica maior e mais seletiva. Desse modo, em adição à modificação de lipossomas com PEG, foram inseridos glicoproteínas, polissacarídeos ou ligantes específicos para receptores como anticorpos, pequenas moléculas ou peptídeos (Figura 1). Desse modo, novas formulações foram desenvolvidas, inserindo fragmentos diversos à superfície lipossômica e aumentando ainda mais a especificidade como os sistemas que respondem a estímulos do organismo (Nisini *et al.*, 2018; Guimarães; Cavaco-Paulo; Nogueira, 2021).
- **Lipossomas multifuncionais:** Essa classe tem sido estudada pelo potencial de realizar uma combinação de múltiplas funções através de técnicas de modificação de superfície, resultando em lipossomas com um amplo alcance de funcionalidades (Figura 1). Na literatura, foram relatados diversos exemplos de lipossomas multifuncionais como os lipossomas teranósticos, em que no mesmo agente se pode ter um alvo para geração de imagem diagnóstica e possuir ativos terapêuticos (Xing, Hwang, Lu, 2016).

Figura 1: Tipos de lipossomas utilizados em aplicações terapêuticas



Fonte: Guimarães, Cavaco-Paulo e Nogueira, 2021 (adaptado)

3 ESTRATÉGIAS DE VETORIZAÇÃO

3.1 VETORIZAÇÃO PASSIVA

Essa abordagem tem sido aplicada majoritariamente no ramo da oncologia devido a suas características patofisiológicas do câncer e o ambiente no qual está inserido. Um exemplo desse direcionamento passivo ocorre através da distribuição pela vasculatura tumoral com vazamento através da movimentação dos fluidos. Como o espaço endotelial das células tumorais é maior e amplamente irrigado e muitas vezes sem retorno linfático por conta da obstrução, lipossomas de 10-500nm conseguem chegar passivamente no local e permanecer no tumor por conta desse efeito chamado efeito de retenção e permeabilidade aprimorada (EPR) (Guimarães; Cavaco-Paulo; Nogueira, 2021).

Outro exemplo é através dos lipossomas furtivos com PEG e seu sistema de não se aderir às opsoninas séricas, aumentando o tempo de circulação, como visto anteriormente (Saraf *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021). Por fim, o uso de interações eletrostáticas também pode ser realizado mediante a inserção de propriedades de carga para induzir odirecionamento no tumor. Existem certos fosfolipídios, proteoglicanos e outras moléculas negativamente carregadas nas células endoteliais neovasculares do tumor que podem servir para guiar lipossomas catiônicos, que vão se acumular no endotélio por meio de interações eletrostáticas (Wang *et al.*, 2021).

3.2 VETORIZAÇÃO ATIVA

É o direcionamento ativo do lipossoma mediante a inserção de um ou múltiplos ligantes em sua superfície para aumentar a distribuição dos sistemas lipossomais no alvo formando assim lipossomas multi-funcionalizados. Essa ligação química dos lipossomas aos ligantes ocorre principalmente através de ligações covalentes e não-covalentes entre os grupamentos ativos na superfície dos lipossomas e grupos específicos presentes no ligante (Wang *et al.*, 2021).

Existem diversos aspectos que devem ser considerados na seleção dos ligantes que irão direcionar o lipossoma, que incluem: grau de superexposição relativa ou expressão seletiva no alvo; a captação das células-alvo da formulação direcionada; e o grau de cobertura da molécula-alvo. Ademais, o principal enfoque da seleção dos ligantes é permitir a ligação com o alvo minimizando ao máximo a ligação com células saudáveis (Guimarães; Cavaco-Paulo; Nogueira, 2021). São alguns exemplos de vetorização ativa:

- **Vetorização mediada por polipeptídeo e proteína:** nesse tipo um exemplo é a transferrina, proteína que normalmente é usada no organismo para transportar o ferro absorvido pelo tubo digestivo e pela degradação eritrocítica, além de ser o maior carreador de íons ferro. Como no tecido tumoral com rápida proliferação celular requer principalmente ferro como nutriente, o receptor de transferrina está superexpresso nas células tumorais quando comparadas às células normais, o que facilita a endocitose

mediada por receptor de um lipossoma com transferrina (Jhaveri *et al.*, 2018). Outro exemplo é o BR2, um polipeptídeo com 17 aminoácidos, é um derivado de um peptídeo anticâncer de penetração celular inespecífico chamado de buforina IIb. O BR2 penetra nas células cancerígenas quatro vezes mais rápido que em células normais (Zhang *et al.*, 2017).

- **Vetorização mediada por polissacarídeo:** o ácido hialurônico é um mucopolissacarídeo bastante utilizado no tratamento tumoral por causa das características estruturais especiais. O CD44 é amplamente superexpresso em tecidos onde ocorrem inflamação e tumorigênese. o ácido hialurônico se liga a moléculas CD44, permitindo a concentração dos fármacos na região tumoral (Wang *et al.*, 2020).
- **Vetorização mediada por aptâmero:** os aptâmeros são pequenos segmentos de uma molécula oligonucleotídica de fita simples (DNA ou RNA) que se liga firmemente à superfície e especificamente na molécula alvo com alta afinidade e especificidade, dobrando-se em uma estrutura tridimensional única. Os aptâmeros de ácidos nucleicos surgiram como moléculas transportadoras atrativas. Possui alta flexibilidade química e penetração tecidual além de apresentar estabilidade, baixa imunogenicidade e uma síntese simples (Li *et al.*, 2019).
- **Vetorização mediada por folato:** o folato é uma vitamina hidrossolúvel que induz a endocitose mediada por receptor. A alta afinidade do ácido fólico para o receptor de folato tem sido usado como alvo em células tumorais devido ao baixo nível de expressão em tecido normal e superexpressão na superfície de células cancerígenas (Moghimpour *et al.*, 2018).
- **Vetorização mediada por anticorpos (imunolipossomas):** a superfície de ligação dos anticorpos aos lipossomas é uma abordagem comum usada para produzir sistemas com direcionamento eficiente para combinar com o antígeno do alvo (Eloy *et al.*, 2017).
- **Vetorização mediada por outras moléculas:** outras moléculas também podem ser utilizadas para melhorar as capacidades de drug delivery dos lipossomas a exemplo de carboidratos (Chen *et al.*, 2016), e pequenas moléculas como porfirinas (Wang *et al.*, 2018).

4 USOS TERAPÊUTICOS DOS LIPOSSOMAS

- **Ação de controle da dor:** o medicamento **DepoDur** é uma injeção à base de lipossomas com sulfato de morfina de liberação estendida aprovada pelo FDA para o tratamento de dor severa. A composição do lipossoma conta com DOPC, DPPG, colesterol, tricaprilina e trioleína (Large *et al.*, 2021).

- **Ação antibacteriana: Arikayce**, é uma suspensão inalatória de lipossomas contendo amicacina, aprovada pelo FDA para o tratamento de infecção bacteriana nos pulmões pelo complexo de *Mycobacterium avium* (MAC) que pode ser causada por duas espécies não-tuberculosas: a *Mycobacterium avium* e a *Mycobacterium intracellulare*, que normalmente afetam pacientes imunocomprometidos. O medicamento é composto pelo antibiótico amicacina e o envólucro de DPPC e colesterol (Zhang *et al.*, 2018).
- **Vacinas: Inflexal V**, é uma vacina trivalente de influenza inativa, composta virosomos, lipossomas cujas superfícies são decoradas com antígenos virais (hemaglutinina e neuraminidase, nesse caso das variantes A e B da influenza), unilamelares de 150nm compostas de 70% de lecitina, 20% de cefalina e 10% de fosfolipídios (DOPC:DOPE, proporção de 75:25) (Bulbake *et al.*, 2017). No caso das **vacinas contra SARS-CoV-2**, essas possuem fragmentos de RNAm das proteínas spike, que habilitam o SARS-CoV-2 a ser atacado e conseguir efetuar a entrada nas células, encapsulado em nanopartículas lipídicas cuja função destas é proteger o material genético de ser degradado por enzimas (Pardi *et al.*, 2018).

5 LIPOSSOMAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: NOVAS ESTRATÉGIAS PARA TERAPIA TUMORAL

5.1 LIPOSSOMAS DE LIGANTE-DUPLO

Os lipossomas de ligante duplo são dois ligantes modificados em um só lipossoma. Esse método permite a distribuição simultânea de múltiplos alvos nos receptores de superfície das células tumorais, melhorando significativamente a seletividade dos lipossomas nas células-alvo, resultando em uma maior absorção e capacidade de matar as células tumorais que as técnicas de passive targeting ou lipossomas modificados por ligante simples. Um exemplo desse tipo de estratégia é através da confecção de um lipossoma com biotina e glicose para atacar o transportador multivitamínico sódio-dependente (SMVT), que é um transportador-chave da superexpressão de biotina na superfície de células do câncer de mama (4T1 e McF-7) assim como a GLUT1 que também é superexpressa em diversas células tumorais (Huang *et al.*, 2020).

5.2 LIPOSSOMAS DE CO-DELIVERY

A combinação de quimioterapia se refere à combinação de duas ou mais drogas antitumorais para melhorar a indução do mecanismo de resistência a fármaco e reduzir a toxicidade. No entanto, diferentes fármacos com diferentes farmacocinéticas podem ter distribuição desigual. Sendo assim, com o design de lipossomas carreadores desses medicamentos podem aumentar o tempo de meia-vida

na circulação sistêmica e o melhor acúmulo destes no tumor, impedindo diferentes estágios de crescimento celular (Sen *et al.*, 2019).

5.3 LIPOSSOMAS SENSÍVEIS A ESTÍMULOS

Os sistemas de resposta a estímulos surgiram como um modo emergente de distribuição e lançamento de medicamentos em sítios específicos. Existem duas categorias diferentes de abordagem: a primeira explora as diferenças entre o microambiente tumoral e os tecidos normais, como temperatura elevada, baixo pH, elevada atividade enzimática local e potencial redox elevado dentro e fora das células. A segunda abordagem de liberação de fármacos é através de estimulação externa, como exposição à ultrassom e localização magnética (Wang *et al.*, 2021).

- **Lipossomas sensíveis a pH:** uma vez que o pH do microambiente do tumor é < 6 , diferente das células normais, formulações de lipossomas sensíveis a pH podem ser um modo efetivo para melhorar a habilidade de distribuição dos lipossomas e aumentar a eficácia. No entanto requer que a nanopartícula chegue intacta até alcançar o sítio tumoral (Lee *et al.*, 2017).
- **Lipossomas sensíveis à temperatura:** lipossomas sensíveis à temperatura são utilizados para melhorar a permeabilidade das células tumorais pelo aumento da temperatura local, assim permitindo que haja mais acúmulo no tumor. A temperatura ideal para ativar os lipossomas sob influência interna e externa é acima de 37°C (Lee *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2021).
- **Lipossomas sensíveis a ultrassom:** lipossomas sensíveis a ultrassom podem ser ativados por estímulos externos para ativar a liberação de fármacos. Um exemplo é o sistema de drug delivery de lipossoma ligado a ácido fólico com ativação por ultrassom com oridonina como modelo sendo ativado por dispositivo ultrassom (Wang *et al.*, 2021).

6 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS LIPOSSOMAIIS PRESENTES NO MERCADO

Dentre os diversos mecanismos possibilitados utilizando lipossomas como veículo dos medicamentos, atualmente são propostos cerca de 14 medicamentos autorizados pelo FDA e EMA (Tabela 1), sem levar em consideração genéricos e complexos lipídicos. Desse modo, o principal foco terapêutico destes medicamentos é no tratamento do câncer mas também abrangem outras funcionalidades como quadros de infecção, doenças pulmonares, bem como para anestesia, vacinas e terapia fotodinâmica englobando diversas vias de administração como infusão intravenosa, injeção intramuscular e/ou intratecal, epidural, infiltração local e a inalação dos componentes (Liu *et al.*, 2022).

Tabela 1: medicamentos lipossomais disponíveis no mercado

Nome do produto	Fármaco	Indicação	Composição e tipo do lipossoma
Doxil/Caelyx	cloridato de Doxorubicina (DOX-HCl)	Câncer ovariano, sarcoma de Kaposi, melanoma mieloide	HSPC, MPEG-DSPE, Colesterol tipo: SUV
Mepact	MTP-PE	Osteossarcoma	POPC, OOPS tipo: MLV
DaunoXome	Daunorrubicina	Sarcoma de Kaposi	DSPC, Chol tipo: SUV
Myocet	DOX-HCl	Câncer de mama	EPC, colesterol tipo: MLV
Marqibo	sulfato de vincristina	Leucemia	SM, colesterol tipo: SUV
Vyxeos	Daunorrubicina, citarabina recombinante	Leucemia	DSPC, DSPG, Chol tipo: bilamelar
Onivyde	trihidrato de hidrocloreto	Adenocarcinoma pancreático	DSPC, MPEG2000-DSPE, colesterol tipo: SUV

Fonte: Liu *et al.*, 2022 (adaptado)



REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Bethany; NAG, Okhil K.; ROGERS, Katherine E.; DELEHANTY, James B.. Recent Progress in Bioconjugation Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. *Molecules*, [S.L.], v. 25, n. 23, p. 1-28, 1 dez. 2020. MDPI AG.

BULBAKE, Upendra; DOPPALAPUDI, Sindhu; KOMMINENI, Nagavendra; KHAN, Wahid. Liposomal Formulations in Clinical Use: an updated review. *Pharmaceutics*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1-12, 27 mar. 2017. MDPI AG.

CHEN, Jasmin; SON, Hye-Nam; HILL, John J.; SRINIVASAN, Selvi; SU, Fang-Yi; STAYTON, Patrick S.; CONVERTINE, Anthony J.; RATNER, Daniel M.. Nanostructured glycopolymer augmented liposomes to elucidate carbohydrate-mediated targeting. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 2031-2041, out. 2016. Elsevier BV.

ELOY, Josimar O.; PETRILLI, Raquel; TREVIZAN, Lucas Noboru Fatori; CHORILLI, Marlus. Immunoliposomes: a review on functionalization strategies and targets for drug delivery. *Colloids And Surfaces B: Biointerfaces*, [S.L.], v. 159, n. 1, p. 454-467, nov. 2017. Elsevier BV.

GUIMARÃES, Diana; CAVACO-PAULO, Artur; NOGUEIRA, Eugénia. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. *International Journal Of Pharmaceutics*, [S.L.], v. 601, p. 120571, maio 2021. Elsevier BV.

HUANG, Mengyi; PU, Yanchi; PENG, Yao; FU, Qiuyi; GUO, Li; WU, Yong; ZHENG, Yongxiang. Biotin and glucose dual-targeting, ligand-modified liposomes promote breast tumor-specific drug delivery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 127151, jun. 2020.

JHAVERI, Aditi; DESHPANDE, Pranali; PATTNI, Bhushan; TORCHILIN, Vladimir. Transferrin-targeted, resveratrol-loaded liposomes for the treatment of glioblastoma. *Journal Of Controlled Release*, [S.L.], v. 277, n. 1, p. 89-101, maio 2018. Elsevier BV.

LARGE, Danielle E.; ABDELMESSIH, Rudolf G.; FINK, Elizabeth A.; AUGUSTE, Debra T.. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [S.L.], v. 176, p. 113851, set. 2021. Elsevier BV.

LEE, Y.; THOMPSON, D.H.. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. *Wires Nanomedicine And Nanobiotechnology*, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 1-15, 15 fev. 2017. Wiley.

LI, Xin; WU, Xiuhua; YANG, Hongyu; LI, Lin; YE, Ziqi; RAO, Yuefeng. A nuclear targeted Dox-a aptamer loaded liposome delivery platform for the circumvention of drug resistance in breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 117, p. 109072, set. 2019.

LIU, Peng; CHEN, Guiliang; ZHANG, Jingchen. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives. *Molecules*, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 1372, 17 fev. 2022. MDPI AG.

MITCHELL, Michael J.; BILLINGSLEY, Margaret M.; HALEY, Rebecca M.; WECHSLER, Marissa E.; PEPPAS, Nicholas A.; LANGER, Robert. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 101-124, 4 dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

MOGHIMIPOUR, Eskandar; REZAEI, Mohsen; RAMEZANI, Zahra; KOUCHAK, Maryam; AMINI, Mohsen; ANGALI, Kambiz Ahmadi; DORKOOSH, Farid Abedin; HANDALI, Somayeh. Folic acid-

modified liposomal drug delivery strategy for tumor targeting of 5-fluorouracil. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, [S.L.], v. 114, n. 1, p. 166-174, mar. 2018. Elsevier BV.

NISINI, Roberto *et al.* The Multirole of Liposomes in Therapy and Prevention of Infectious Diseases. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-23, 5 fev. 2018. Frontiers Media SA.

PARDI, Norbert; HOGAN, Michael J.; PORTER, Frederick W.; WEISSMAN, Drew. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 261-279, 12 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

RIAZ, Muhammad *et al.* Surface Functionalization and Targeting Strategies of Liposomes in Solid Tumor Therapy: a review. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 195-225, 9 jan. 2018. MDPI AG.

SARAF, Shivani *et al.* Advances in liposomal drug delivery to cancer: an overview. *Journal Of Drug Delivery Science And Technology*, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 101549, abr. 2020. Elsevier BV.

SEN, Kacoli; BANERJEE, Shubhadeep; MANDAL, Mahitosh. Dual drug loaded liposome bearing apigenin and 5-Fluorouracil for synergistic therapeutic efficacy in colorectal cancer. *Colloids And Surfaces B: Biointerfaces*, [S.L.], v. 180, n. 1, p. 9-22, ago. 2019.

WANG, Jia; GONG, Junbo; WEI, Zhenping. Strategies for Liposome Drug Delivery Systems to Improve Tumor Treatment Efficacy. *Aaps Pharmscitech*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 26-40, 14 dez. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

WANG, Jing; LIU, Dan; GUAN, Shuang; ZHU, Wenquan; FAN, Li; ZHANG, Qi; CAI, Defu. Hyaluronic acid-modified liposomal honokiol nanocarrier: enhance anti-metastasis and antitumor efficacy against breast cancer. *Carbohydrate Polymers*, [S.L.], v. 235, p. 115981, maio 2020. Elsevier BV.

WANG, Xiaobing; YAN, Fei; LIU, Xiufang; WANG, Pan; SHAO, Shuai; SUN, Yue; SHENG, Zonghai; LIU, Quanhong; LOVELL, Jonathan F.; ZHENG, Hairong. Enhanced drug delivery using sonoactivatable liposomes with membrane-embedded porphyrins. *Journal Of Controlled Release*, [S.L.], v. 286, n. 1, p. 358-368, set. 2018. Elsevier BV.

XING, Hang; HWANG, Kevin; LU, Yi. Recent Developments of Liposomes as Nanocarriers for Theranostic Applications. *Theranostics*, [S.L.], v. 6, n. 9, p. 1336-1352, 2016. Ivyspring International Publisher.

ZHANG, Jimin; LEIFER, Franziska; ROSE, Sasha; CHUN, Dung Yu; THAISZ, Jill; HERR, Tracey; NASHED, Mary; JOSEPH, Jayanthi; PERKINS, Walter R.; DIPETRILLO, Keith. Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) Penetrates Non-tuberculous Mycobacterial Biofilms and Enhances Amikacin Uptake Into Macrophages. *Frontiers In Microbiology*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 16 maio 2018. Frontiers Media SA.

ZHANG, Xue; LIN, Congcong; LU, Aiping; LIN, Ge; CHEN, Huoji; LIU, Qiang; YANG, Zhijun; ZHANG, Hongqi. Liposomes equipped with cell penetrating peptide BR2 enhances chemotherapeutic effects of cantharidin against hepatocellular carcinoma. *Drug Delivery*, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 986-998, 1 jan. 2017. Informa UK Limited.