

# TECNOLOGIA DOS LIPOSSOMAS E SUAS ÁREAS DE APLICAÇÃO

DAIANE MOREIRA MAZZONETTO

## INTRODUÇÃO

A tecnologia farmacêutica avançada vez mais e com isso busca novas formas de pesquisas em medicamentos com intuito de melhorar o seu efeito farmacológico, diminuir seus efeitos indesejados e melhorar assim o atendimento ao paciente. Os lipossomas são integrantes das tecnologias e pesquisas que comprovam as suas diversas vantagens em relação ao sistema de liberação convencional.

Lipossomas têm sido um dos transportadores de fármaco extensivamente investigado em especial, na eficiência terapêutica de drogas potentes bem como para controlar a retenção de drogas na presença de fluidos biológicos e captação de vesícula reforçada por células-alvo.(DECHER; RINGSDORF, 1993 apud DOKTOROVOVA et al., 2008). Além de sua capacidade de encapsular drogas hidrofílicas e hidrofóbicas, lipossomas são compostos de lipídios naturais tornando-se muito interessantes, pois estas vesículas interagem mais intimamente e com maior eficiência com as células e tecidos do organismo. São biodegradáveis, biotoleráveis entre seus componentes e o tecido humano, são biologicamente inertes, não produzem reações antigênicas ou pirogênicas.(DOKTOROVOVA et al.,2008).São estruturas biocompatíveis e podem proporcionar redução da toxicidade inerente à substância ativa, tornando os fármacos já existentes mais eficientes em relação ao efeito terapêutico e muito mais seletivos em termos de concentração no local de ação, reduzindo desta forma efeitos colaterais e aumentando a duração do efeito farmacológico. (WANCZINSKI, 2005).

Lipossomas são fáceis de preparar e sua composição pode ser variada, visando obter formulações mais eficientes, para inibir a liberação rápida de lipossomas e direcioná-lo para células-alvo. A seleção da composição de lipídios, o tamanho e método de preparação e incorporação do fármaco ao lipossoma é fundamental para obtenção desse sistema. O tipo de método de preparação vai depender do tipo de lipossomas e da sua utilização.

Devido a sua flexibilidade, os lipossomas podem ser desenvolvidos para aplicações específicas, além de proteger as moléculas da degradação e produzir

liberação controlada do fármaco encapsulado e promover um aumento da eficiência terapêutica do mesmo. (PIMENTEL et al., 2007)

Os lipossomas têm apresentado uma ampla aceitação e interesse na área farmacêutica, além de serem utilizados em cosméticos. Tem sido instrumento de estudo pela indústria farmacêutica na busca do medicamento mais eficaz, com menos efeitos colaterais, devido à sua eficiência de encapsulação e liberação de fármacos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre a tecnologia dos lipossomas, suas vantagens e suas aplicações.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a tecnologia de preparação dos lipossomas.
- Comparar as características de absorção e biodisponibilidade dos lipossomas com as demais formas farmacêuticas.
- Apresentar as vantagens de tratamentos com lipossomas em relação aos tratamentos convencionais.
- Abordar algumas aplicações dos lipossomas na área da saúde.

### 3METODOLOGIA DA PESQUISA

A metodologia baseia-se em uma revisão bibliográfica feita através de pesquisas em artigos científicos, dissertações e teses que possuem dados relevantes e atuais relacionados ao tema.

Utilizado como bases de dados sites que possuem artigos científicos, como: Scientific Electronic Library Online – *Scielo* (<http://www.scielo.org/index.php>); Bireme, Biblioteca Virtual em Saúde –BVS (<http://www.base.bvs.br/index.php>); *Scienc Direct* (<http://www.sciencedirect.com>); Biblioteca Digital da Unicamp (<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br>). Disponibilizam artigos atualizados.

Todas as buscas foram realizadas no período de 2000 a 2011. As buscas foram feitas por meio das palavras encontradas nos títulos e nos resumos dos artigos, palavras-chaves: tecnologia dos lipossomas, produção, aplicações, interação fármacos/lipossomas.

Foram utilizadas 32 bibliografias, destas 23 são artigos, 4 teses, e 5 dissertações, sendo 1 artigo, utilizado devido sua relevância, não estando dentro do período definido na metodologia.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 LIPOSSOMAS

Nanotecnologia é uma área que tem sido utilizada na indústria farmacêutica para desenvolver materiais capazes de encapsular e liberar ingredientes ativos. Nanoestruturas, tais como lipossomas, são atrativas por serem pequenas o suficiente para serem injetadas direto na circulação. As grandes vantagens destes sistemas são a melhora da estabilidade química e física dos ativos, melhora da biodisponibilidade, direcionamento do ativo para tecido alvo, redução dos efeitos colaterais e toxicidade. (SANTANA, MARTINS; ALVES, 2010).

Entre as vantagens que os sistemas a nanométricos podem apresentar, destacam-se a proteção do fármaco contra possíveis instabilidades no organismo, mantendo concentração constante nos níveis plasmáticos e o aumento da biodisponibilidade do fármaco.

Os lipossomas são vesículas esféricas, constituídas por moléculas anfifílicas que contêm duas cadeias hidrofóbicas e uma cabeça hidrofílica, formando uma ou várias bicamadas concêntricas de lipídeos, que isolam um ou vários compartimentos aquosos internos do meio externo. São sistemas altamente versáteis, devido o tamanho, lamelaridade, superfície, composição lipídica, volume e composição do meio aquoso interno que podem ser manipulados em função dos requisitos farmacêuticos e farmacológicos. (FRÉZARD et al., 2005).

Os lipossomas foram descobertos em 1961 por Alec Bangham durante uma pesquisa de fosfolipídios e coagulação sanguínea. Ele observou que os fosfolipídios em contato com a água formam imediatamente uma vesícula de bicamada. Este fato ocorre porque enquanto uma ponta de cada molécula é hidrofílica, a outra é hidrofóbica. (BERGMANN, 2008).

Os lipossomas podem servir como modelo de biomembranas pois podem ser preparados a partir de constituintes naturais, como fosfolipídios idênticos aos fosfolipídios que constituem a membrana celular. Isso eleva a biocompatibilidade com o organismo, formam um ambiente que mimetiza o natural, interagindo intimamente e com maior eficiência com as células e tecidos do organismo. Com isso conseguem obter um alto grau absorção e biodisponibilidade. (FRÉZARD et al., 2005; MATOS; MOUTINHO, 2008). O principal fosfolipídio utilizado é a fosfatidilcolina, devido a sua

carga neutra, inércia química e semelhança com a membrana biológica. Os lipossomas podem ser obtidos a partir de outras substâncias anfílicas formadoras da bicamada. (WANCZINSKI, 2005; SOUZA, 2008). A Figura 1 apresenta a estrutura do lipossoma.

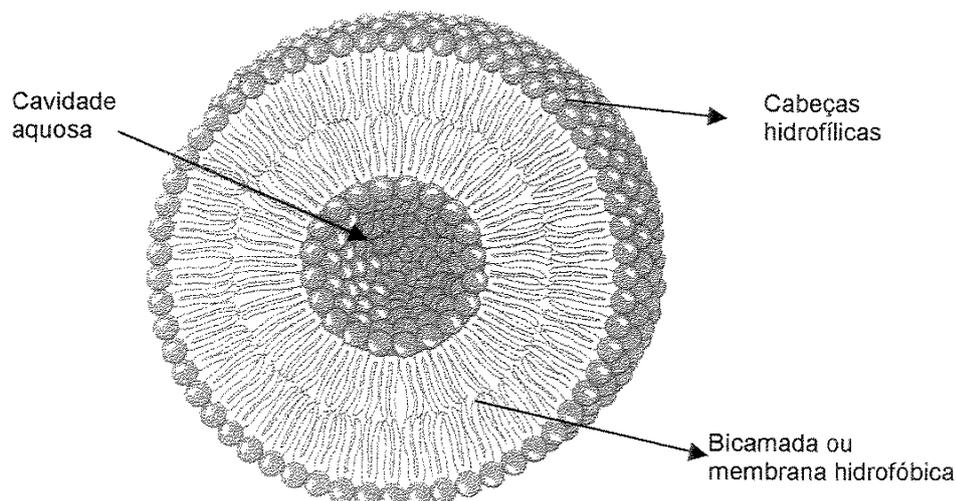


Figura 1 - Estrutura do Lipossoma  
Fonte: Cabral, 2000.

Os lipossomas têm a capacidade de simular algumas das propriedades das membranas celulares, sendo os mesmos ferramentas para o estudo das reações da interação fármaco-líquido. (SANTOS; CASTANHO, 2002). São inúmeras vantagens em relação a outras formas farmacêuticas, entre as quais se destacam a especificidade dos lipossomas para realizar sua atividade farmacológica, e a diminuição de efeitos secundários. Por conseguirem atingir um alvo bem determinado, até mesmo receptores celulares específicos, os fármacos tornam-se bem menos tóxicos e necessitam de posologia menor para realizarem o mesmo efeito terapêutico, em menor tempo de tratamento. (CUNHA, SARES; GASPARI, 2007).

Lipossomas são uma excelente forma de sistema de liberação controlada de fármacos, que disponibiliza apenas uma fração controlada da droga para o sítio de ação com maior eficiência terapêutica e com liberação progressiva e controlada do fármaco. Sendo uma grande vantagem desses sistemas em relação aos métodos convencionais, pois consegue manter a concentração terapêutica efetiva de fármaco no sistema circulatório por um longo período, como mostra Figura 2. (MACHADO, GNOATTO; KLUPPER, 2007; LYRA et al., 2007).

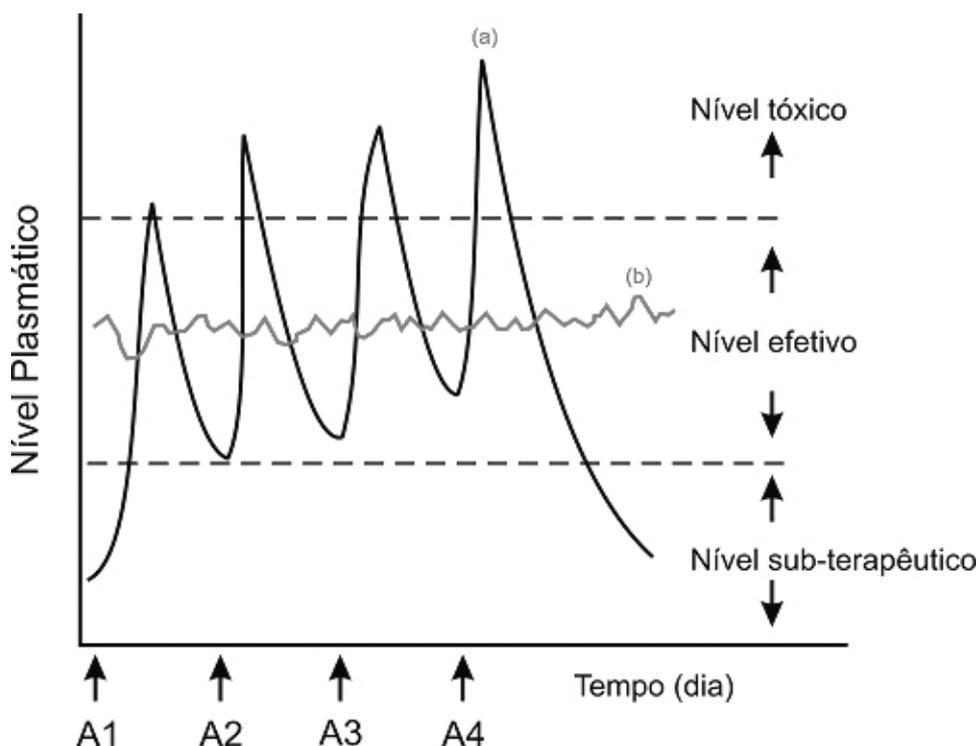


Figura 2 – Modelo simplificado da comparação entre liberação convencional (a) e sistema de liberação controlada (b).  
Fonte: Lyra et al.,2007.

A estabilidade dos lipossomas está relacionada diretamente com a escolha do fosfolípido a ser utilizado. Leva-se em consideração não apenas o ambiente biológico com qual o lipossoma irá interagir e a sua formulação, mas também as características estruturais dos fosfolípidios utilizados para formação dos lipossomas. Fosfolípidios que possuem duplas ligações são mais instáveis, pois são mais sensíveis a peroxidação. Para avaliar a estabilidade dos lipossomas, são utilizadas técnicas como medida de turbidez e determinação do tamanho dos lipossomas por espalhamento de luz. (CHORILLI et al.,2007).

## 4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS LIPOSSOMAS

Os lipossomas podem ser caracterizados por seu tamanho, número de lamelas e carga de sua superfície. De acordo com o tamanho são classificados em pequenos, grandes e gigantes. Em relação ao número de lamelas são classificados em lipossomas oligolamelares, unilamelares e multilamelares, como representados esquematicamente na Figura 3.

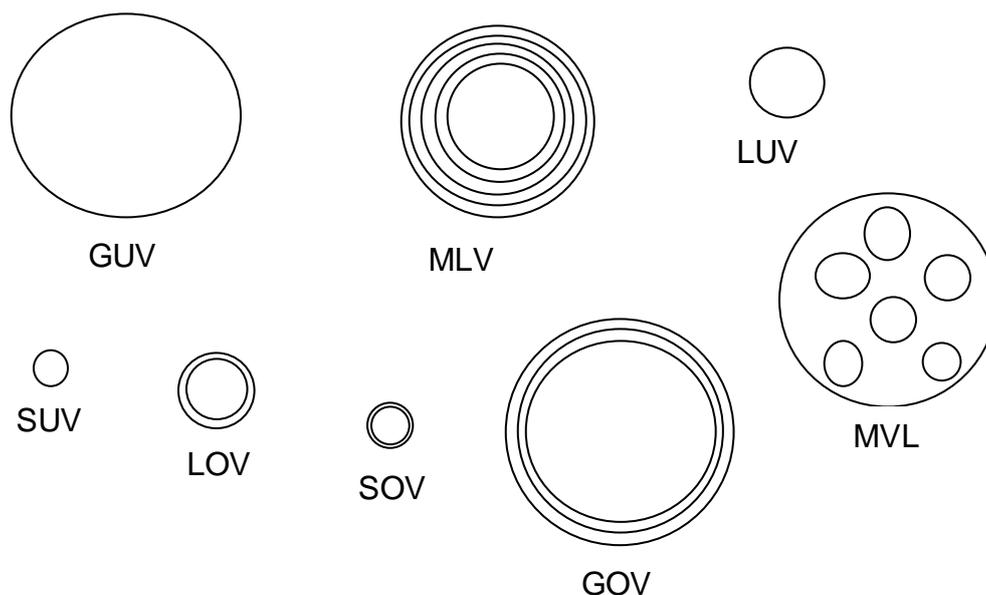


Figura 3 - Representação esquemática dos vários tipos de lipossomas, mostrando a base da sua classificação em termos de tamanho e números de lamelas em: vesículas multilamelares (MLV), vesículas unilamelares pequenas (SUV), vesículas unilamelares grandes (LUV), vesículas unilamelares gigantes (GUV), lipossomas multivesiculares (MVL), vesículas oligolamelares pequenas (SOV), vesículas oligolamelares grande (LOV), vesículas oligolamelares gigante (GOV). Cada linha representa uma bicamada lipídica (lamela)

Fonte: Santos e Castanho, 2002.

Os lipossomas unilamelares consistem de apenas uma bicamada e podem ser de vários tamanhos: lipossomas unilamelares pequenos (SUV), com diâmetro de aproximadamente 25 a 100nm, lipossomas unilamelares grandes (LUV), com diâmetro entre 100nm a 1 $\mu$ m, bem como os lipossomas unilamelares gigantes (GUV), com dimensões superiores a 1 $\mu$ m, podendo chegar a dezenas de  $\mu$ m, tamanho comparável ao de uma célula eucariota. (SANTOS;CASTANHO, 2002; SOUZA, 2008).

#### 4.3 TIPOS DE LIPOSSOMAS

Com a evolução do uso de lipossomas como carreadores de fármacos, foram realizadas algumas alterações em sua estrutura básica, possibilitando ampliação da aplicação terapêutica. (TORCHILIN, 2005).

### 4.3.1 Lipossomas convencionais

Os lipossomas convencionais são compostos de fosfolipídios naturais ou sintéticos, com ou sem colesterol (Figura 4). Podem ser lipídeos com carga negativa ou positiva para evitar agregação das vesículas e aumentar a estabilidade em suspensão. (SOUZA, 2008). Ao serem administrados por via endovenosa, são rapidamente capturados pelos macrófagos do sistema fagocitário mononuclear (SFM), principalmente do fígado, do baço e da medula óssea, o que resulta no aumento de sua concentração nesses órgãos. (FRÉZARD et al., 2005). O processo fagocítico geralmente é devido ao revestimento dos lipossomas com opsoninas presentes no plasma, o que facilita o reconhecimento pelos macrófagos do material a ser fagocitado (MATOS; MOUTINHO, 2008) . Após a fagocitose os lipossomas são degradados por enzimas e liberam o conteúdo encapsulado.

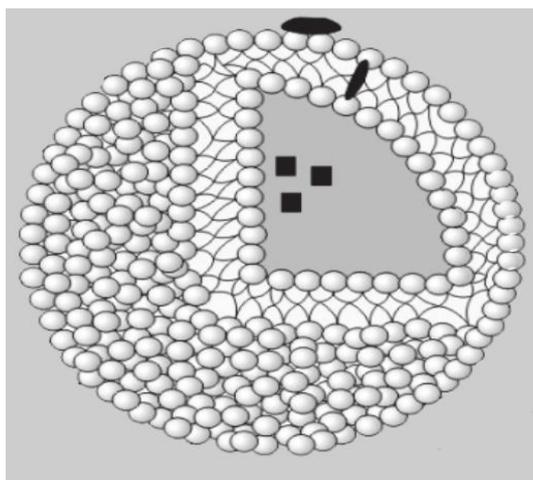


Figura 4 – Estrutura do lipossoma convencional.

Fonte: Batista, Carvalho e Magalhães, 2007

Frézard et al. (2005) afirmam que esse tipo de lipossoma pode ser empregado com sucesso no tratamento de leishmaniose visceral, pois as drogas utilizadas ao serem encapsuladas em lipossomas convencionais e administrados por via endovenosa, são captados pelos mesmos órgãos (fígado, baço e medula óssea) e pelas mesmas células onde o parasita está localizado.

### 4.3.2 Lipossomas de longa circulação ou furtivos

Lipossomas de longa circulação *in vivo* são obtidos por diferentes métodos, incluindo o revestimento da superfície lipossômica com componentes hidrofílicos naturais, ou de polímeros hidrofílicos sintéticos, especificamente os polietilenoglicóis (PEG). (TORCHILIN, 2005; BATISTA, CARVALHO; MAGALHÃES, 2007). Como mostra Figura 5.

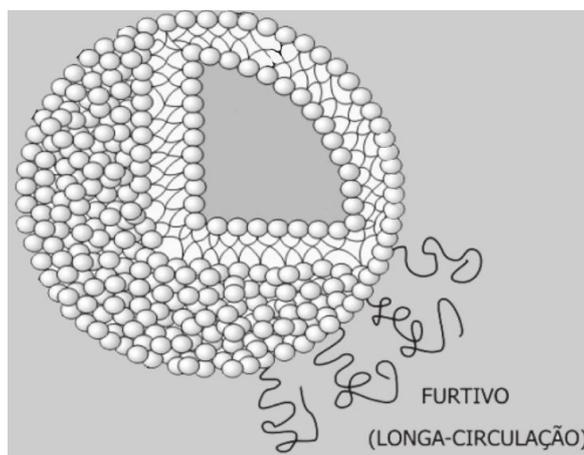


Figura 5 – Estrutura lipossoma furtivo  
Fonte: Batista, Carvalho e Magalhães, 2007

A camada hidrofílica superficial destes polímeros aumenta o tempo de circulação dos lipossomas prevenindo o reconhecimento, e conseqüente associação com as opsoninas no plasma, devido ligação covalente de moléculas hidrofílicas grandes em sua camada externa. Desse modo, o processo de reconhecimento molecular e a captura pelas células do sistema fagocitário mononuclear são inibidos. A molécula mais utilizada para este fim é o polímeropolietilenoglicol (PEG). (SANTANA, MARTINS; ALVES, 2010).

### 4.3.3 Lipossomas sítio-específicos

São lipossomas modificados para aumentar a especificidade de interação com células alvo e elevar a quantidade do fármaco liberado nestas células. São utilizados ligantes acoplados em sua superfície, que conferem seletividade para distribuir o fármaco encapsulado no sítio de ação desejado. A superfície dos lipossomas pode ser modificada através da escolha de lipídeos que permitam a

conjugação de uma variedade de elementos de reconhecimento (Figura 6). (BATISTA, CARVALHO; MAGALHÃES, 2007).

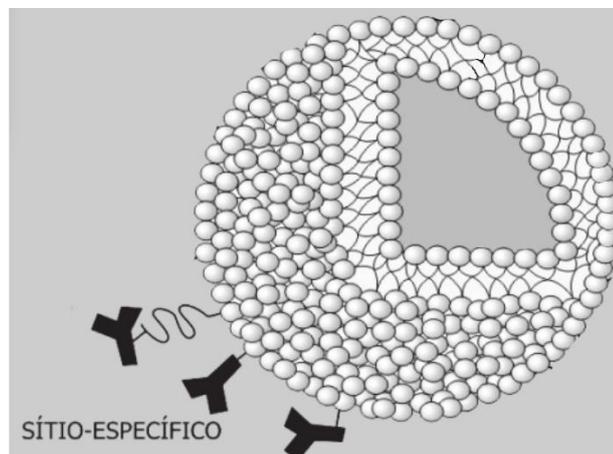


Figura 6 – Estrutura lipossoma sítio-específico  
Fonte: Batista, Carvalho e Magalhães, 2007

#### 4.3.4 Lipossomas polimórficos

Lipossomas polimórficos se tornam reativos devido à mudança na sua estrutura desencadeada por uma alteração de pH, temperatura ou carga eletrostática.

- *Lipossomas sensíveis ao pH* – são carreadores preparados com constituintes sensíveis ao pH como as fosfatidiletanolaminas insaturadas e hemissuccinato de colesterila. Essa estruturas são utilizados para liberar o fármaco no citoplasma ou no tecido intersticial onde o pH do meio é reduzido, comparado ao pH fisiológico normal, como é o caso das células tumorais, que possuem um pH baixo. (CARVALHO JUNIOR. et al., 2007);
- *Lipossomas catiônicos* –apresentam carga positiva na superfície (Figura 7). Segundo Trevisan (2010), os mesmos são usados em vacinas gênicas para o transporte efetivo de nucleotídeos para o interior das células, por meio de simples complexação eletrostática, além de facilitar o seu transporte para o interior das células, pelo fato de os lipídios catiônicos e a membrana celular terem cargas opostas. A literatura mostra que os lipossomas catiônicos são os mais utilizados em imunologia, constituindo o método físico mais freqüentemente utilizado de transferência genética. (FORMARIZ et al., 2006).

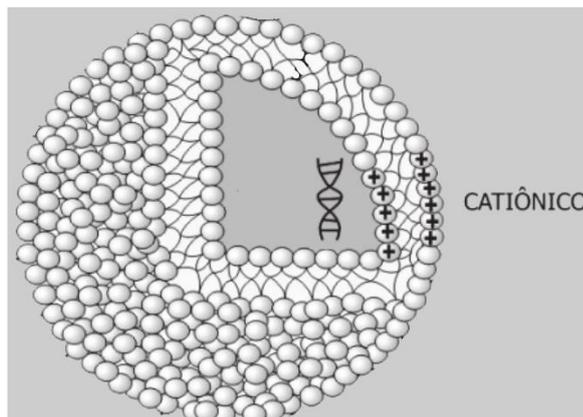


Figura 7 –Estrutura lipossoma catiônico  
Fonte: Batista,Carvalho e Magalhães, 2007

#### 4.4 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE LIPOSSOMAS

A ampla utilização de lipossomas para diversos fins criou a necessidade de desenvolver métodos de preparação eficientes, simples e de fácil reprodução, à escala laboratorial e industrial. Neste sentido, vários métodos são preconizados para a preparação dos diferentes tipos de lipossomas.

Os lipossomas, por apresentarem diferentes tamanhos, lamelaridade, composição, diferentes aplicações e determinadas dimensões, necessitam de diferentes métodos de preparação. (SOUSA, 2007).

Segundo Wanczinski (2005), todos os métodos de preparação envolvem alguns estágios básicos: solubilização dos lipídios em solvente orgânico, remoção do solvente orgânico da solução de lipídios, dispersão dos lipídios em meio aquoso e purificação dos lipossomas. A simples dispersão dos fosfolipídios em água dá origem a uma suspensão polidispersa de MLV, que depois passa por processos secundários para obter LUV e SUV, como mostra a Figura 8.

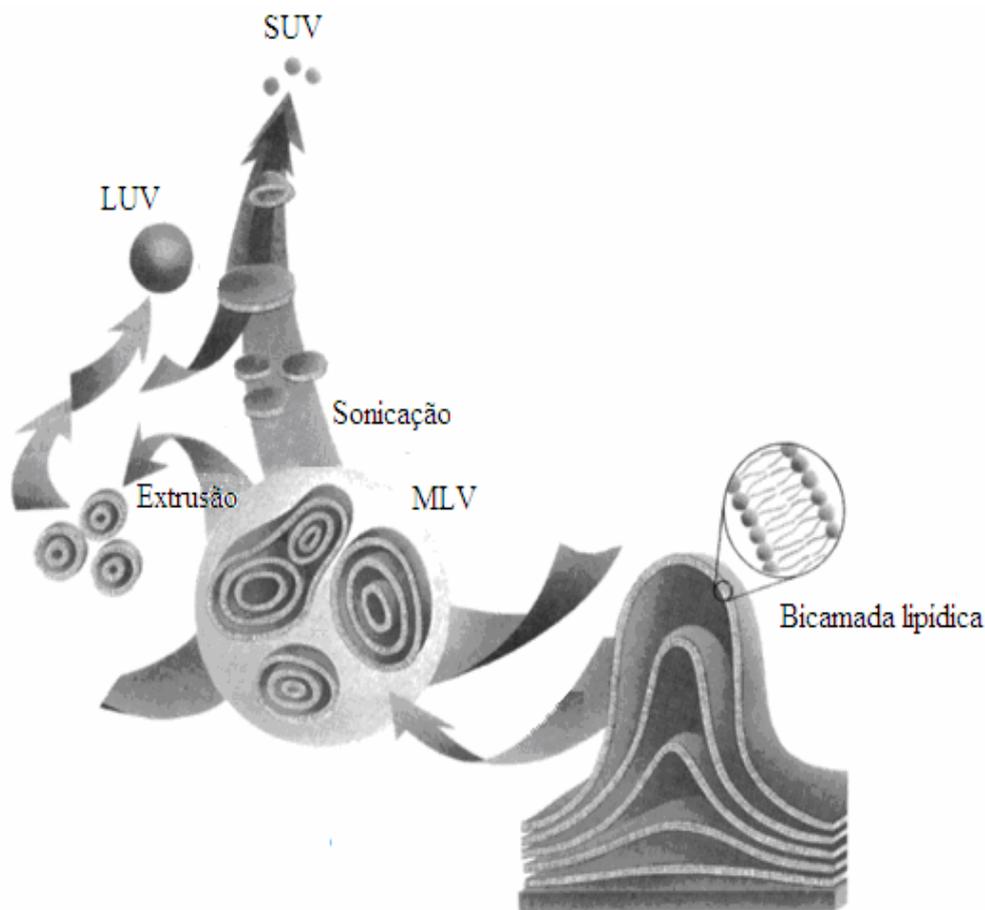


Figura 8: Representação esquemática dos diferentes tipos de vesículas lipossômicas.  
Fonte: Sousa, 2007

#### 4.4.1 Método de Hidratação do Filme

A maioria dos métodos inclui a hidratação de um filme lipídico, onde primeiramente os lipídeos são dissolvidos em solvente orgânico, seguido da evaporação do solvente com conseqüente formação do filme lipídico. A hidratação deste pode ser efetuada com água ou solução tampão, sob agitação magnética vigorosa, promovendo a formação da dispersão de lipossomas multilamelares (Figura 9). O fármaco a ser encapsulado pode ser incorporado na solução tampão (hidrofílica) ou dissolvido na mistura lipídica (lipofílica). No entanto, a maior desvantagem deste método é a baixa encapsulação para fármacos hidrofílicos. (BATISTA, CARVALHO; MAGALHÃES, 2007).

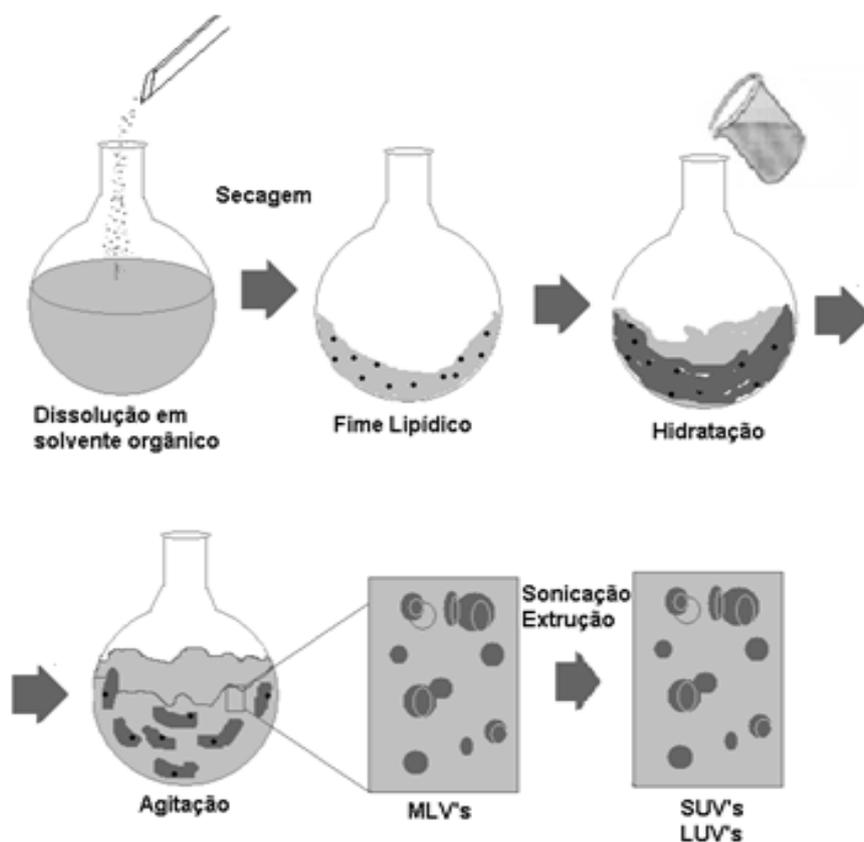


Figura 9-Método de preparação de lipossomas do tipo MLVs, baseado no processo de hidratação do filme lipídico.  
Fonte: Sousa, 2007

A simples dispersão do filme lipídico em solução aquosa, como já foi referido, produz MLV's, de diferentes tamanhos e número de camadas lipídicas que podem ser, posteriormente, tratadas de forma a obter vesículas mais homogêneas e de tamanho definido. Através de tratamentos por meios mecânicos, mais especificamente, a extrusão por meio de filtros de tamanho de poro fixo ou a sonicação. (SOUSA, 2007).

#### 4.4.2 Método de Evaporação em Fase Reversa

É um processo inverso de uma emulsão de água em óleo, que ocorre devido a remoção do solvente da emulsão por evaporação.

Os fosfolípidios são primeiramente solubilizados em um solvente orgânico como éter dietílico, ou a mistura desse solvente com clorofórmio. A fase aquosa contendo o material a ser encapsulado é injetado na solução. Esta mistura é levada

a um banho de ultrassônico para originar uma emulsão homogênea. O solvente então é removido em evaporador rotatório com baixo vácuo.

Numa primeira etapa de evaporação, ocorre a formação de um gel, o qual é submetido à agitação por vórtex para que sofra colapso, levando à formação da suspensão de lipossomas. Como pode ser observado na Figura 10. Esse método pode obter vesículas do tipo unilamelar grande ou multilamelares.

A principal vantagem do método é a obtenção de vesículas unilamelares grandes com grande espaço interno e alta eficiência de encapsulação. A desvantagem é o risco de degradação do material encapsulado, devido a exposição com solvente orgânico. (COSTA, 2000).

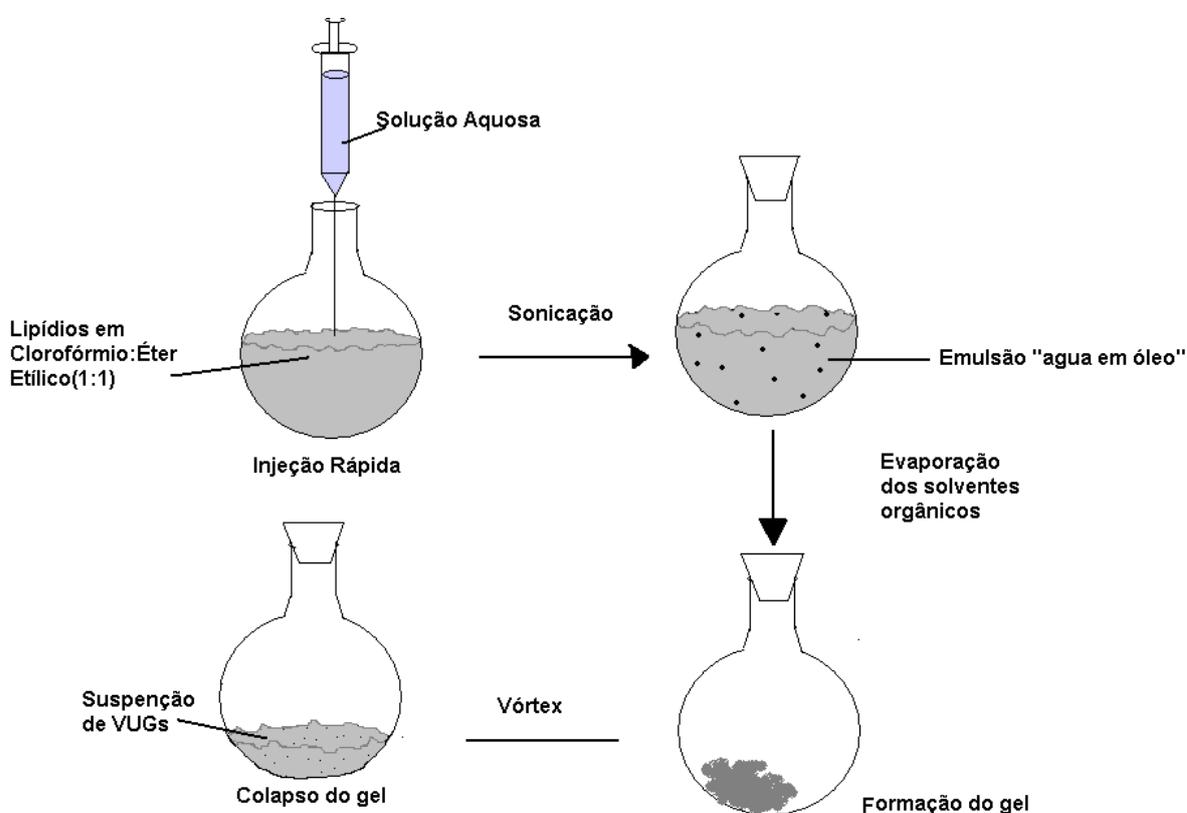


Figura 10. Método de preparação de lipossoma por evaporação em fase reversa  
Fonte: Costa, 2000

#### 4.4.3 Método por Injeção de Etanol

Esse método baseia no preparo de uma solução etanólica com os lipídios. A solução é injetada rápida e diretamente, com uso de uma seringa com agulha fina nos lipídios previamente dissolvidos em um solvente orgânico sob constante agitação. A força da injeção é suficiente para proporcionar uma mistura homogênea,

diluindo totalmente o etanol, onde as moléculas de lipídios começam a se organizar em formas de vesículas. (BRESCANSIN, 2006).

Essa metodologia apresenta alta proporção de vesículas unilamelares pequenas. Possui vantagens de ser simples, fácil e rápida de ser executada e não promove degradação nos lipídios. O método de injeção de etanol é representado na Figura 11 e foi uma das primeiras alternativas para preparação de SUV's sem uso do processo de sonicação. (JUSTOS, 2003). A técnica de sonicação, baseia-se na passagem da suspensão de lipossomas pela ação de um ultra-som, que tem por finalidade reduzir o diâmetro dos lipossomas MLV. (MARLUS et al., 2007).

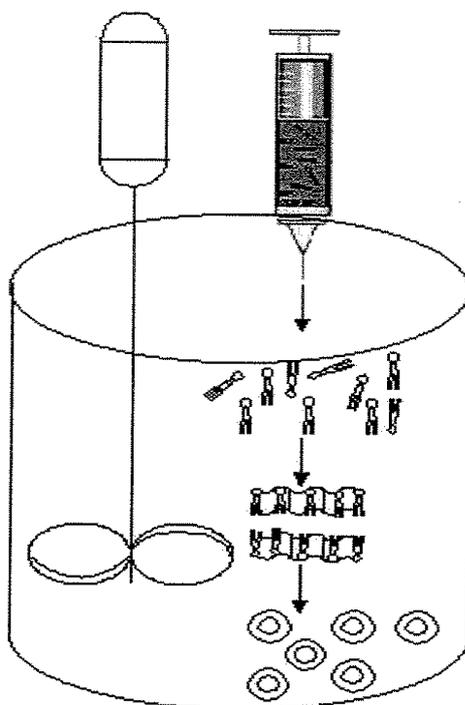


Figura 11 – Método de preparação de lipossomas por injeção de etanol.  
Fonte: Justos, 2003.

#### 4.5 INTERAÇÃO FÁRMACO/LIPOSSOMA

Os lipossomas, por possuírem características anfífilas (possuem região polar e uma região apolar), possibilitam uma grande interação com o fármaco de acordo com essa característica. Substâncias farmacologicamente ativas podem ser encapsuladas no compartimento aquoso interno (substâncias hidrossolúveis) ou serem incorporadas nas membranas dos lipossomas (substâncias lipossolúveis). O

soluto pode interagir com as membranas do lipossoma e com vesícula em quatro níveis, como mostra a Figura 12. (MATOS; MOUTINHO, 2008):

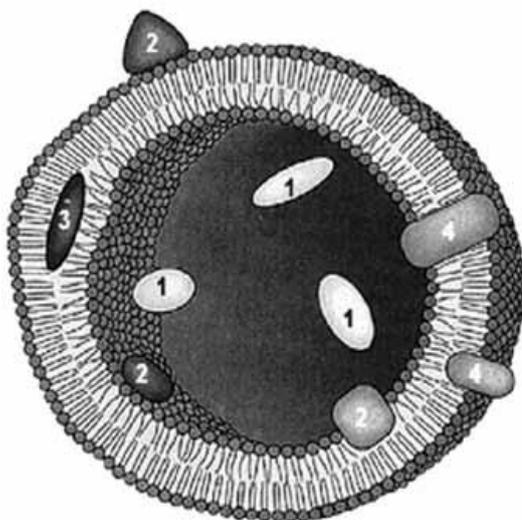


Figura 12- Localizações possíveis do soluto nas vesículas  
Fonte: Matos e Moutinho, 2008.

- 1) encapsulação de compostos hidrofílicos no interior aquoso dos lipossomas;
- 2) adsorção ou ligação química de tipo eletrostático ou iônico com a zona interfacial constituída pelos grupos polares;
- 3) encapsulação de compostos hidrofóbicos;
- 4) moléculas anfipáticas podem dispor-se de forma a exporem a parte hidrofóbica da molécula perto das cadeias fosfolipídicas e a parte hidrofílica perto dos grupos polares.

A encapsulação de fármaco em lipossomas podem ser por duas maneiras, encapsulação passiva e ativa. No caso da encapsulação passiva a substância hidrofílica será adicionada na solução que será usada na hidratação do filme lipídico seco. A encapsulação ocorre no processo de hidratação, durante formação espontânea dos lipossomas. No caso na substância hidrofóbica, ela é dissolvida no solvente orgânico onde é feita a mistura dos componentes lipídicos. Após a hidratação em solução aquosa e formação dos lipossomas, a substância fica retida no compartimento hidrofóbico da membrana lipídica. Na encapsulação ativa, a adição da substância é feita após a formação dos lipossomas. (CONCEIÇÃO, MATOS; MOUTINHO, 2009).

Após o processo de encapsulação os lipossomas devem passar por processo para remoção de resíduos das substâncias que não foram encapsuladas. A

cromatografia de exclusão molecular e ultracentrifugação são as técnicas mais utilizadas. (CONCEIÇÃO, MATOS; MOUTINHO, 2009).

A liberação da substância encapsulada em condição de armazenamento é passiva e espontânea, sua liberação *in vivo* a partir de lipossomas estáveis será mediada essencialmente por células com atividade endocitária. Nesse contexto, a manipulação das características de superfície dos lipossomas representa um dos meios atualmente disponíveis para controlar sua interação com as células e a velocidade de liberação da substância nos organismos vivos. (FRÉZARD et al., 2005). A velocidade de liberação do princípio ativo a partir dos lipossomas é influenciada pelo tamanho dos lipossomas e sua composição de membrana. Lipossomas pequenos são menos capturados do que lipossomas grandes e apresentam tempo maior na circulação sanguínea e uma liberação mais prolongada. (FRÉZARD et al., 2005; MACHADO, GNOATTO; KLUPPEL, 2007).

#### 4.6 AREAS DE APLICAÇÃO DOS LIPOSSOMAS

Lipossomas podem direcionar o fármaco para sítios específicos do organismo, aumentar a concentração local do fármaco, conseqüentemente diminuir a dose administrada, além de diminuir consideravelmente os efeitos colaterais. (OLIVEIRA, 1993). Como podem ser observados nos:

##### 4.6.1 Quimioterapia do câncer

A terapia com fármacos antineoplásicos causa toxicidade sistêmica, resultando em citotoxicidade para as células normais, pelo fato que as células cancerígenas têm características muito com as células normais. Este fato dificulta o tratamento, pois as dosagens devem ser diminuídas para minimizar os efeitos colaterais. Carreadores lipossômicos de fármacos antineoplásicos têm sido utilizados no tratamento de câncer, como estratégia para diminuir estes inconvenientes.

De acordo com Batista, Carvalho e Magalhães (2007), os lipossomas de longa duração podem ser passivamente direcionados para vários tipos de tumores, pelo fato de poderem circular por tempo prolongado e extravasar nos tecidos com permeabilidade vascular elevada. Tumores sólidos crescentes, assim como regiões

de infecção e inflamação, têm capilares com permeabilidade aumentada como resultado da angiogênese.

Lukyanov et al. (2004) modificaram lipossomas de longa duração contendo doxorubicina, comercialmente disponíveis como Doxil<sup>®</sup>, esse medicamento possui anticorpos monoclonais na superfície dos lipossomas que reconhecem antígenos da superfície do tumor, mas não de células normais. Doxorubicina carregado em lipossomas de longa circulação modificados com maAb 2C5 mataram várias células tumorais *in vitro* com maior eficiência do que os lipossomas não alvo de doxorubicina carregado.

#### **4.6.2 Lipossomas e cosmética**

A utilização de lipossomas como transportadores de substâncias "rejuvenescedoras" é muito intensa em formulações cosméticas, pois além de serem capazes de encapsular compostos biologicamente ativos, interagem com a membrana celular restituindo sua fluidez. (CHORILLI et al., 2004). Apresentam vantagens em relação a capacidades de hidratação e de nutrição da pele, além de servir como veículos para outras substâncias, como vitaminas e fármacos de ação tópica, incluindo anti-inflamatórios e antifúngicos. (ANTUNES, 2011).

#### **4.6.3 Lipossomas em imunologia**

Na área de imunologia os lipossomas podem ser utilizados no transporte de fármacos para sítios específicos do organismo. Os lipossomas sensíveis ao contato podem incluir em suas superfícies marcadores capazes de interagir seletivamente com receptores da superfície celular. (OLIVEIRA, 1993).

Os lipossomas têm sido indicado como veículos de liberação de antígenos em razão de sua atividade adjuvante imunológico, apresentando vantagens como sua fácil preparação, baixa toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade, assim como a liberação lenta de antígenos encapsulados. (BATISTA, CAVALHO; MAGALHÃES, 2007).

Ao serem fagocitados pelos macrófagos, os peptídeos degradados são apresentados ao complexo de histocompatibilidade que irão estimular as células T -

*helper* específica, e conseqüentemente estimular as células B específicas, o que resulta na liberação de anticorpos. (TORCHILLIN, 2005).

Uma estratégia para aumentar o efeito da vacinas é liberar especificamente o antígeno no órgão alvo. A adição de proteínas virais na membrana de lipossomas proporciona uma nova maneira para explorar o direcionamento e propriedades fusogênicas de membranas de proteínas virais. (CUNHA, 2008).

#### **4.6.4 Lipossomas no tratamento doenças infecciosas e parasitárias**

O fato dos lipossomas serem naturalmente capturados pelo SFM pode ser uma vantagem no tratamento de variedade de doenças infecciosas intracelulares. Pimentel et al. (2007) realizaram uma estudo para demonstrar a possibilidade da utilização dos lipossomas para tratamento de malária.

O aumento de 200 a 700 vezes na eficácia de antimoniais pentavalentes encapsulados em lipossomas foi observado no tratamento da leishmaniose visceral em hamsters ou camundongos infectados por *Leishmania donovani*. Este fato pode ser atribuído à captura dos lipossomas pelos órgãos (fígado, baço e medula óssea) e células (os macrófagos teciduais) nas quais se localizam os parasitas causadores da doença. (FRÉZARD et al., 2005).

Mourão et al. (2005) avaliaram a eficiência do praziquantel (PZQ), encapsulado em lipossomas no tratamento de camundongos BalbC infectados com *S. mansoni*. No teste *in vivo*, PZQ- lipossoma causou uma diminuição na quantidade de ovos e parasitas. Os lipossomas promoveram uma melhora na atividade terapêutica do PZQ em relação a seu efeito anti-Schistosoma.

#### **4.6.5 Lipossomas aplicados em outras terapias**

Há diversas publicações sobre utilização de lipossomas em varias áreas como. Niu et al. (2011), realizaram pesquisas para desenvolver um sistema de liberação por via oral de insulina. Lipossomas contendo glicolato de sódio foram preparados pelo método de evaporação de fase reversa, através de homogeneização. Os resultados do teste *in vitro* mostraram ser um sistema promissor para liberação de insulina por via oral.

Segundo Machado, Gnoatto e Kluppel (2007), estudos realizados avaliam a associação de lipossomas com fármacos antiepiléticos e com diversos anestésicos locais, principalmente a lidocaína e a benzocaína.

Os lipossomas foram os primeiros nanosistemas carreador de fármacos utilizados na clínica, são os únicos aprovados para administração endovenosa. O primeiro medicamento a ser introduzido no mercado em lipossomas foi a doxorubicina (Doxil/Caelix) em 1995 para o tratamento do sarcoma de Kaposi associado à Aids. Existem formulações lipossomais para tratamento do câncer estão também no mercado, como o Myocet e o DaunoXome, que conseguiram reduzir significativamente a toxidez cardíaca da droga. Formulações lipossomais da anfotericina B, que reduziram sensivelmente sua toxidez renal, estão no mercado desde 1998 para o tratamento de micoses sistêmicas e da leishmaniose visceral. Outras formulações lipossomais estão em testes clínicos. (BERGMANN, 2008; SANTANA, MARTINS ; ALVES, 2010).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os lipossomas têm demonstrado serem sistemas promissores para área de tecnologia farmacêutica, devido seu alto poder de encapsular diversos agentes terapêuticos independentes da sua forma, carga molecular, composição e estrutura, bem como um ótimo sistema de liberação controlada de fármaco. Além de melhorar a eficácia terapêutica, modificando a farmacocinética do fármaco, diminui consideravelmente os efeitos adversos.

Pesquisas vêm destacando as vantagens dos lipossomas em relação ao tratamento terapêutico convencional. Várias técnicas de preparação foram desenvolvidas para formação de lipossomas destacando-se os processos de hidratação do filme lipídico, evaporação em fase reversa e injeção de etanol, pela elevada praticidade e eficiência na obtenção de lipossomas.

Apesar da extensa aplicação dos lipossomas em diferentes campos, seu desenvolvimento farmacêutico é recente e pelas pesquisas é provável que o número de aplicações de lipossomas como sistema transportador de fármaco se amplie consideravelmente nos próximos anos, visto que representam uma estratégia tecnológica confiável e eficiente.

## REFERÊNCIAS

ANTUNES, C. **Lipossomas e suas aplicações na atualidade**. Universidade de Évora – Departamento de química, 2011. Disponível em: <[http://home.uevora.pt/~ueline/quimica\\_para\\_todos/lipossomas\\_e\\_as\\_suas\\_aplicacoes\\_na\\_actualidade.pdf](http://home.uevora.pt/~ueline/quimica_para_todos/lipossomas_e_as_suas_aplicacoes_na_actualidade.pdf)>. Acesso em 15 março 2011.

BAHIA, A. P. C. O. **Lipossomas para administração de fármacos hidrofílicos por vias não-invasivas: caracterização físico-química e farmacocinética usando calceína como marcador fluorescente**. 2009. 122 f. Tese (Pós graduação em Ciências Biológicas) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 2009. Disponível em: <<http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp110997.pdf>>. Acesso em 10 maio 2011

BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B.; MAGALHÃES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. **Química Nova**. v. 43, n. 2, Junho 2007. Disponível em <<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1516-93322007000200003&lng=pt&nrm=iso>>. Acesso em 18 fevereiro 2011.

BERGMANN, B. R. A nanotecnologia da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**. v.60, n.2, São Paulo 2008. Disponível em: <[http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S000967252008000200024&script=sci\\_arttext](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S000967252008000200024&script=sci_arttext)>. Acesso em 15 março 2011.

BRESCANSIN, E. G. **Desenvolvimento e caracterização de formulações lipossomais contendo o fármaco nistatina**. 2006. 167 f. Tese (Doutorado). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/vtIs000417689.pdf>>. Acesso em 10 março 2011.

CARVALHO-JUNIOR, A. D. et al. Tissue distribution evaluation of stealth pH-sensitive liposomal cisplatin versus free cisplatin in Ehrlich tumor bearing mice. **Science Direct**. v. 80, p. 659-664, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320506008204>>. Acesso em 16 junho 2011.

COSTA, A. M. C. **Preparação e Caracterização de Lipossomas Encapsulando ácido Azelaico, Bleomicina e 5-Fluoruracil para a Aplicação na Terapia de Melanomas**. 2000. 127 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2000. Biblioteca Digital da UNICAMP. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtIs000212789>>. Acesso em 10 março 2011.

CHORILLI, M. et al. Estudo da estabilidade de lipossomas composto de fosfatidilcolina de soja e fosfatidilcolina de soja hidrogenada adicionados ou não de colesterol por método turbidimétrico. **Lat. Am. J. Pharm.** v. 26, n. 1, p. 31-37, Agosto 2007. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/1/LAJOP\\_26\\_1\\_1\\_6\\_JK39UHU2C0.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/1/LAJOP_26_1_1_6_JK39UHU2C0.pdf)>. Acesso em 16 junho 2011.

CHORILLI, M. et al. Obtenção e Caracterização de Lipossomas Unilamelares Pequenos contendo Cafeína. **Latin American Journal of Pharmacy.** v. 26, n.5, p. 715-22, Julho 2007. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP\\_26\\_5\\_1\\_11\\_Y9SORH5J4W.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_1_11_Y9SORH5J4W.pdf)>. Acesso em 16 junho 2011.

CHORILLI, M. et al. Lipossomas em formulações dermocosméticas. *Infarma.* v. 16, n. 7-8, 2004. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/79/22-lipsomas.pdf>>. Acesso em 18/02/2011.

CONCEIÇÃO, A. I. F. S.; MATOS, C. M.; MOUTINHO, C. G. Encapsulação de dois fármacos anticancerígenos (5-fluorouracilo ematotrexato) em lipossomas unilamelar. **Revista da Faculdade de Ciências de Saúde.** n. 6, p. 50-59, 2009. Disponível em: <[https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1269/3/50-59\\_FCS\\_06\\_-13.pdf](https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1269/3/50-59_FCS_06_-13.pdf)>. Acesso em 16 maio 2011.

CUNHA, T. N. **Estudoda imunogenicidade de antígenos de *Neisseria meningitidis*:** utilização de toxóide como adjuvante, vetorizando em lipossomas, modelo camundongo. 2008. 36 f. Tese (Doutorado). Instituto Butantan, São Paulo 2008. Disponível em: <[www.teses.usp.br/teses/.../TulioNakazatoCunha\\_Doutorado.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/.../TulioNakazatoCunha_Doutorado.pdf)>. Acesso em 16 junho 2011.

CUNHA, T. N.; SOARES, I. C.; GASPARI, E. N. Em busca de lipossomas inteligentes para a administração de drogas para a tuberculose. **Boletim Epidemiológico Paulista.** v. 4, n. 39, Março 2007. Disponível em: <[http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa39\\_tb.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa39_tb.htm)>. Acesso em 10 março 2011.

DOKTOROVOVA, S. et al. The role of lipids in drug absorption through the GIT. **Biblioteca Digital UFP,** n. 5, p. 192-199, 2008. Disponível em : <<https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/932/3/192-199.pdf>>. Acesso em 16 março 2011.

FORMARIZ, T. P. et al. Estratégias Biotecnológicas para a Liberação Controlada de Antígenos e Adjuvantes em Vacinas Através de Lipossomas. **Acta Farm.**

**Bonaerense**, v.25, n.4, p. 619-26, Julho 2006. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/4/LAJOP\\_25\\_4\\_7\\_1\\_X1FCRMA470.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/4/LAJOP_25_4_7_1_X1FCRMA470.pdf)>. Acesso em 10 abril 2011.

FRÉZARD, F. et al. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova** v.28 n.3 São Paulo. Junho 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.pp?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422005000300025](http://www.scielo.br/scielo.pp?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000300025)>. Acesso em 16 março 2001.

JUSTOS, O. R. **Produção delipossomas pelo método de injeção de etanol encapsulando agentes tuberculostáticos e avaliação do potencial de escalonamento do processo**. 2003. 225 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Engenharia Química. Universidade Estadual de Campinas, 2003. Biblioteca Digital da UNICAMP. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls00032156>> Acesso em 10 abril 2011.

LYRA, M. A. M. et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n.5, p. 784-93, Julho 2007. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP\\_26\\_5\\_5\\_1\\_5NH237W57Y.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5_1_5NH237W57Y.pdf)>. Acesso em 10 abril 2011.

LUKYANOV, A. N et al. Tumor-targeted liposomes: doxorubicin-loaded long-circulating liposomes modified with anti-cancer antibody. **Journal of Controlled Release**. v. 100, Issue 1, 5, Pages 135-144, November 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365904003797>>. Acesso em 20 maio 2011.

MACHADO, L. C.; GNOATTO, S. A.; KLUPPEL, M. L. Lipossomas em farmacologia: uma revisão da literatura. **Estud. Biol.** v.29, n. 67, p.215-224, Junho 2007. Disponível em : <<http://www2.pucpr.br/reol/index.php/BS?dd1=2512&dd99>>. Acesso em 10 março 2011.

MATOS, C. M.; MOUTINHO, C. G. Interação de fármacos com lipossomas: Áreas de aplicação. **Biblioteca Digital UFG**. n. 5, p. 182-191, 2008. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/930/3/182-191.pdf>>. Acesso em 15 fevereiro 2011.

MOURÃO, S. C. et al. Improved of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 295, Issues 1-2, Pages 157-162. May 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517305001365>>.

NIU, M. et al. Liposomes containing glycocholate as potential oral insulin delivery systems: preparation, in vitro characterization, and improved protection against enzymatic degradation. **International Journal of Nanomedicine**. 1155–1166. Junho 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822379>>. Acesso em 03 Agosto 2011.

OLIVEIRA, A. G. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e perspectivas futuras. **Caderno de Farmácia**. v.9, n.2, p.71-76, Julho 1993. Disponível em: <[http://www.ufrgs.br/farmacia/cadfar/v9n2/pdf/cadfar\\_v9n2\\_p71\\_76\\_1993.pdf](http://www.ufrgs.br/farmacia/cadfar/v9n2/pdf/cadfar_v9n2_p71_76_1993.pdf)>. Acesso em 10 de março 2011.

PIMENTEL, L. F. et al. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêutica**. v.43, n.4, São Paulo. Dezembro 2007. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/930/3/182-191.pdf>>. Acesso em 10 de março 2011.

SANTANA, M. H. A.; MARTINS, F.; ALVES, G. P. Nanotecnologia Aplicada ao Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos. **Instituto Racine**. Janeiro 2010. Disponível em: <<http://www.racine.com.br/pesquisa-desenvolvimento-pd/portal-racine/setor-industrial/pesquisa-desenvolvimento-pd/nanotecnologia-aplicada-ao-desenvolvimento-de-produtos-farmaceuticos>>. Acesso em 15 junho 2011.

SANTOS, N. C.; CASTANHO, M. A. R. B. Lipossomas: A bala mágica acertou? **Química Nova**, v. 25, n.6, São Paulo. Dezembro 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-4042200200070019](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-4042200200070019)>. Acesso em 16 março 2011.

SOUSA, I. C. S C. **Interação da Enrofloxacin com modelos biomembranares: Influência das suas propriedades físico-químicas**. 2007.107f. Dissertação. Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, 2007. Disponível em: <[http://www.fc.up.pt/fcup/contactos/teses/t\\_060370153.pdf](http://www.fc.up.pt/fcup/contactos/teses/t_060370153.pdf)>. Acesso em 10 março 2011.

SOUZA, A. L. R. **Avaliação do efeito do praziquantel veiculado em dispersões lipídicas no tratamento de camundongos infectados com *Schistosoma Mansoni***. 2008. 79 f. Dissertação. Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2008. Disponível em: <[http://www.fcfar.unesp.br/posgraduacao/cienciasfarmaceuticas/disertacoes/2008/ana\\_luiza\\_ribeiro-completo.pdf](http://www.fcfar.unesp.br/posgraduacao/cienciasfarmaceuticas/disertacoes/2008/ana_luiza_ribeiro-completo.pdf)>. Acesso em 05 de junho 2011.

TORCHILIN, V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carrier. **Nature Rev. Drug Disc.**, London, v. 4, p. 145-160, February 2005. Disponível

em:<<http://www.chem.umass.edu/~thompson/Courses/chem697a/papers/TorchilinReviewLiposomeCarriers.pdf>>. Acesso em 16 março 2011.

TREVISAN, J. E. **Comparação entre os processamentos “top-down” e “bottom-up” para a produção de lipossomas funcionais aplicados à vacinação gênica contra a tuberculose.** 2010. 158 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Engenharia Química. Universidade Estadual de Campinas. São Paulo, 2010. Biblioteca Digital da UNICAMP. 2010. Disponível em: <<http://cutter.unicamp.br/document/?code=000772917>>. Acesso em 16 maio 2011.

WANCZINSKI, B. J. **Desenvolvimento de lipossomas contendo vancomicina veiculados em copolímeros termosensível (PLURONIC® F127) para aplicação intraocular.** 2005. 106f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual Paulista. Araraquara 2005. Disponível em: <<http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp008029.pdf>> Acesso em 16 maio 2011.