

Aplicações das Nanopartículas Lipídicas no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão de Literatura

Applications of Lipid Nanocarriers for Solid Tumors Therapy: Literature Review

Aplicaciones de las Nanopartículas Lipídicas el Tratamiento de Tumores Sólidos: Revisión de la Literatura

Lidiane Correia de Oliveira¹; Eliseu José Fleury Taveira²; Leonardo Gomes Souza³; Ricardo Neves Marreto⁴; Eliana Martins Lima⁵; Stephânia Fleury Taveira⁶

Resumo

Introdução: Os nanocarreadores lipídicos são sistemas utilizados para direcionar fármacos especificamente para seu sítio de ação e têm atraído bastante atenção da comunidade científica por serem biocompatíveis e biodegradáveis. Esses sistemas podem direcionar fármacos para os tumores sólidos, possibilitando uma liberação prolongada no sítio de ação e, com isso, ampliando a utilidade da quimioterapia antineoplásica. **Objetivo:** Revisar a literatura disponível sobre os estudos *in vivo* envolvendo nanocarreadores lipídicos contendo fármacos citotóxicos, voltados ao tratamento de tumores sólidos. **Método:** Pesquisa realizada na base de dados Pubmed®, no período temporal de 2007 até 2011, utilizando os descritores: *liposomes; lipid nanoparticles; cancer; in vivo*; com o operador booleano *and* entre eles, em inglês. **Resultados:** Foram encontrados 1.595 trabalhos relacionados com o uso de lipossomas e 77 relacionados às nanopartículas lipídicas. Poucos trabalhos têm relatado a avaliação *in vivo* das nanopartículas lipídicas (28 trabalhos), comparado ao observado para os lipossomas (472 trabalhos), desde que os lipossomas foram desenvolvidos duas décadas antes das nanopartículas lipídicas. Quatro medicamentos com lipossomas já estão aprovados e são utilizados na clínica, ao passo que apenas uma preparação com nanopartículas lipídicas está sob investigação clínica, em fase I. **Conclusão:** De forma geral, o número de trabalhos relativos ao uso da nanotecnologia para o tratamento do câncer tem aumentado rapidamente, tornando importante saber diferenciar os diversos tipos de nanocarreadores e, principalmente, conhecer quais já estão em uso na clínica. Existem poucos estudos clínicos com os nanocarreadores lipídicos, entretanto esses sistemas apresentam enorme potencial para melhorar a prática clínica na oncologia.

Palavras-chave: Lipossomos; Nanopartículas; Lipídeos; Neoplasias; Antineoplásicos; Revisão

¹ Estudante de Farmácia na Universidade Federal de Goiás (UFG).

² Especialista em Oncologia Clínica pelo Hospital Erasto Gaertner. Curitiba (PR), Brasil.

³ Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFG.

⁴ Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo (USP). Professor Adjunto da Faculdade de Farmácia da UFG.

⁵ Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de São Paulo da USP. Professor-Associado da Faculdade de Farmácia da UFG.

⁶ Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP. Pós-doutorando da Faculdade de Farmácia pela UFG.

Endereço para correspondência: Stephânia Fleury Taveira. Lab. Tecnologia Farmacêutica. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás. Praça Universitária, com 1ª Avenida. Qd. 62, Goiânia (GO), Brasil. CEP: 74.605-220. E-mail: stephaniafleury@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A incidência do câncer tem aumentado progressivamente nos últimos anos, representando um dos principais problemas de saúde pública mundial. Seis milhões de pessoas morrem por ano diagnosticadas com câncer e isso representa 12% das causas de morte no mundo¹. O tratamento ainda é um desafio, devido a inúmeros efeitos colaterais que, muitas vezes, diminuem a qualidade de vida dos pacientes². Assim, para contornar esses problemas, o direcionamento do fármaco para as células tumorais, sem atingir células saudáveis, consiste em estratégia útil para reduzir ou até eliminar os efeitos indesejáveis da quimioterapia.

Dessa forma, inúmeros trabalhos estão sendo realizados no intuito de vetorizar, através do uso de nanocarreadores, os fármacos para as massas tumorais, evitando atingir as células normais. Entre os nanocarreadores, podem ser citados os lipídicos, como os lipossomas e as nanopartículas lipídicas. Os nanocarreadores lipídicos são sistemas biocompatíveis, biodegradáveis e desprovidos de toxicidade, portanto, com enorme potencial para carrear fármacos citotóxicos³. Além da possibilidade de vetorização, é possível realizar o controle da liberação do fármaco, no sítio de ação pelo emprego de nanopartículas. Outras vantagens associadas ao uso da nanossistemas consistem no aumento da solubilidade do fármaco⁴, importante, por exemplo, para sua administração endovenosa e na transposição dos mecanismos de resistência associados aos fármacos citotóxicos³.

Os primeiros carreadores lipídicos a serem estudados foram os lipossomas e, atualmente, já existem produtos no mercado contendo fármacos citotóxicos em lipossomas para administração endovenosa. Outro tipo de nanocarreador lipídico, descoberto recentemente, são as nanopartículas lipídicas. Pesquisas envolvendo esses carreadores têm crescido nos últimos anos, pois os mesmos podem ser produzidos com facilidade em escala industrial e também apresentam estabilidade considerável⁵. Inúmeros trabalhos têm relatado o sucesso dos nanocarreadores contendo fármacos antineoplásicos em estudos *in vitro*, *in vivo*, pré-clínicos e clínicos.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura disponível sobre os estudos *in vivo* envolvendo nanocarreadores lipídicos contendo fármacos citotóxicos, voltados ao tratamento de tumores sólidos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva e sistematizada, sobre o uso nanocarreadores lipídicos em pesquisas *in vivo* (incluindo protocolos pré-clínicos e clínicos). Utilizou-se a base de dados Pubmed®, com os descritores de assunto: *liposomes*;

lipid nanoparticles; *cancer*; *in vivo*; com o operador booleano *and* entre eles. Optou-se por escolher o Pubmed® por se tratar de uma base de dados que reúne inúmeros artigos voltados para área médica e biomédica, contendo citações de diferentes países, o que é indispensável para retratar as tendências internacionais de pesquisa sobre o tema.

Foram selecionados os artigos publicados de 2007 até 2011 (recorte temporal de cinco anos), na língua inglesa, e que possuíam estudos “*in vivo*” em animais de laboratório ou em seres humanos (estudos pré-clínicos e clínicos) com nanocarreadores lipídicos e fármacos citotóxicos para tratamento de tumores sólidos.

Foram encontrados 1.595 trabalhos relacionados com o uso de lipossomas e 77 relacionados às nanopartículas lipídicas. Estes foram avaliados de forma independente e cegada, por três pesquisadores (autores), obedecendo aos critérios de inclusão mencionados anteriormente. Foram excluídos os artigos que não possuíam informações sobre nanossistemas lipídicos para o tratamento do câncer ou mesmo não haviam realizado estudos *in vivo*.

RESULTADOS

A presente revisão está dividida em duas partes. Na primeira, encontra-se uma abordagem descritiva sobre o uso de nanocarreadores para o tratamento de tumores sólidos. Em seguida, uma revisão sistematizada foi realizada para descrever as avaliações *in vivo* dos nanocarreadores lipídicos utilizando protocolos pré-clínicos e clínicos, no intuito de demonstrar a potencial aplicação desses sistemas na prática clínica e ao mesmo tempo evidenciando os nanocarreadores que já estão disponíveis no mercado para tratamento de diferentes tipos de tumores sólidos.

Segundo pesquisa na database Pubmed®, realizada em outubro de 2011, com as palavras-chave *liposomes and cancer* e *lipid nanoparticles and cancer*, 1.595 trabalhos relataram o desenvolvimento de sistemas lipossomais, enquanto apenas 77 são relacionados às nanopartículas lipídicas. Poucos trabalhos têm relatado a avaliação *in vivo* das nanopartículas lipídicas (28 trabalhos), comparado ao observado para os lipossomas (472 trabalhos), segundo pesquisa com palavras-chave *liposomes and cancer and in vivo* e *lipid nanoparticles and cancer and in vivo*. Somente em 2011, 117 artigos foram publicados com lipossomas, estudos *in vivo* e câncer e, aproximadamente, 20% desses trabalhos tratam do estudo de lipossomas com vetorização ativa.

Dos 28 artigos encontrados, associados às palavras-chave *lipid nanoparticles and cancer and in vivo*, apenas 14 foram selecionados a partir dessa base de dados, segundo os critérios de inclusão. O Quadro 1 apresenta os 14 estudos selecionados. Todos os estudos relacionados no Quadro 1 se tratam de estudos pré-clínicos. Nenhum

artigo relacionado com estudos clínicos foi encontrado na base de dados.

O caráter incipiente do desenvolvimento das nanopartículas lipídicas pode ser observado na amplitude de suas aplicações. O Quadro 2 apresenta os produtos com nanocarreadores lipídicos que já foram aprovados pelo FDA, ou que ainda estão sob avaliação clínica para obterem a aprovação para comercialização. Por outro lado, é possível observar que, para as formulações com lipossomas, muitos produtos já estão disponíveis no mercado, inclusive no Brasil, ao contrário das nanopartículas lipídicas.

Pode-se observar no Quadro 2 que quatro medicamentos com lipossomas já estão aprovados e são utilizados na clínica, ao passo que apenas uma preparação com nanopartículas lipídicas está sob investigação clínica, em fase I.

DISCUSSÃO

NANOCARREADORES PARA O TRATAMENTO DE TUMORES SÓLIDOS

Diante das limitações conhecidas da quimioterapia convencional, novas terapias são requeridas para maximizar

Quadro 1. Estudos *in vivo* realizados com nanopartículas lipídicas para tratamento de neoplasias.

Fármaco	Tipo de vetorização	Indicação/célula alvo	Referencia*
Gene p53	Passiva	Cancer de pulmão	12
Docetaxel	Passiva	Carcinoma hepatocelular	13
Idarrubicina e Doxorubicina	Passiva	Leucemia	14
Derivado da Camptotecina	Passiva	Hepatoma	15
Docetaxel	Passiva	Cancer de ovário	16
Doxorubicina	Ativa	Tumores sólidos	17
Epirubicina	Passiva	Cancer de pulmão	18
Doxorubicina	Passiva	Cancer de mama	19
Paclitaxel	Ativa	Sarcoma	20
Sem fármaco (corante)	Ativa	Tumores sólidos	21
Doxorubicina	Passiva	Câncer de cérebro	22
Análogo da Capecitabina	Passiva	Cancer de mama	23
Metotrexato	Passiva	Câncer de mama	24
Rituximab	Ativa	Linfoma	25

*Todos artigos referenciados encontram-se na fase de estudos pré-clínicos

Fonte: Pubmed (2011)

Quadro 2. Nanocarreadores lipídicos aprovados pelo FDA ou ainda em estudo para aprovação no FDA

Nanocarreador	Fármaco	Tipo de vetorização	Fase do estudo
Lipossoma	Doxorubicina	Passiva	Aprovado
	Doxorubicina	Passiva	Aprovado
	Daunorubicina	Passiva	Aprovado
	Vincristina	Passiva	Aprovado
	Vincristina	Passiva	Fase II
	Daunorubicina	Ativa – Transferrina	Pré-clínico
	Oxaliplatina		Fase I
	Doxorubicina	Ativa – Folato	Pré-clínico
	Doxorubicina	Ativa – EGF Anti-HER-2	Pré-clínico
Doxorubicina, Epirubicina e Vinorelbina	Ativa – EGF Anti-EGRF MAb	Pré-clínico	
Nanopartículas lipídicas	TKM-080301	Ativa (RNA)	Fase I

Adaptado de Danhier (2010)¹¹

os efeitos terapêuticos com redução dos efeitos colaterais⁴. A nanotecnologia é uma ciência que, em termos gerais, trata do desenvolvimento, obtenção e caracterização de sistemas de tamanho nanométrico⁶. Dessa forma, os nanossistemas desenvolvidos para o tratamento e diagnóstico do câncer, visam, por exemplo, a transpor as principais barreiras do organismo, reconhecer e se acumular em alguns tipos de tumores e, principalmente, transportar fármacos citotóxicos diretamente para as células cancerosas⁷. São sistemas promissores para melhorar a efetividade da terapia medicamentosa e aumentar a segurança dos fármacos nele encapsulados³. Para facilitar o entendimento, os sistemas de tamanho nanométrico serão designados nesta revisão como: nanossistemas, nanocarreadores ou nanopartículas.

As nanopartículas acumulam-se, preferencialmente, nos tumores sólidos devido aos mecanismos de vetorização passiva e ativa. A vetorização passiva é o acúmulo de nanopartículas nos tumores sólidos devido à fisiologia anormal dos neovasos presentes nos tumores sólidos. Normalmente, o endotélio vascular é composto por fenestrações de tamanho entre 5 e 10 nm. Nos tumores sólidos, os neovasos têm fenestrações bem maiores (100 a 780 nm)⁸⁻⁹. Dessa forma, as nanopartículas, com tamanho médio de 200 nm, conseguem entrar nas fenestrações mais largas dos neovasos dos tumores sólidos, mas não conseguem entrar nas fenestrações estreitas dos endotélios dos tecidos normais. O resultado disso é maior acúmulo das nanopartículas com fármaco no tumor com pouca ou nenhuma nanopartícula nos tecidos normais (Figura 1). Esse mecanismo é também conhecido como permeabilidade e retenção aumentada (*enhanced permeability and retention* - EPR). Em alguns casos, esse fenômeno pode aumentar a concentração do fármaco encapsulado nos tumores sólidos em 70 vezes¹⁰.

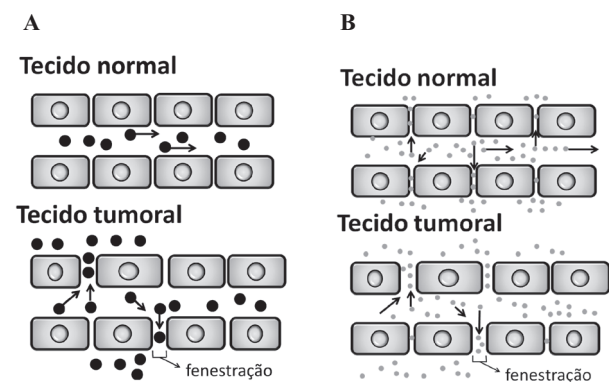


Figura 1. Representação esquemática da permeabilidade aumentada do tecido tumoral. (A) As esferas pretas representam as nanopartículas contendo fármaco citotóxico que, no tecido normal, não conseguem atravessar o endotélio contínuo; enquanto, no tecido tumoral, devido às fenestrações largas, atravessam o endotélio e ficam retidas no tecido tumoral devido à reduzida drenagem linfática. (B) As esferas cinzas representam o fármaco citotóxico, que consegue atravessar tanto o endotélio normal quanto o tumoral

A vetorização ativa caracteriza-se pelo uso de ligantes da superfície das nanopartículas que irão interagir especificamente com as células tumorais. Atualmente, existem vários medicamentos, já aprovados e em uso na clínica, que utilizam a vetorização ativa para tratamento de tumores sólidos. Anticorpos monoclonais ou seus fragmentos podem ser adsorvidos na superfície dos nanocarreadores e, dessa forma, as partículas serão direcionadas para um tipo celular específico, constituintes de diferentes tipos de tumores sólidos¹¹. Além de direcionar o sistema à massa tumoral, esses anticorpos interagem com receptores na superfície das células, interferindo na transdução de sinais, regulando a expressão de protooncogenes e alterando os mecanismos de proliferação celular. Outros ligantes não imunogênicos também podem ser adsorvidos na superfície das nanopartículas. O ácido fólico ou ferro podem ser ligados na superfície das nanopartículas para interagir com os receptores de transferrina e folato, superexpressados nos tumores sólidos devido à alta demanda metabólica dessas células¹¹.

Resumidamente, as nanopartículas irão encapsular fármacos citotóxicos e, além disso, podem ter, na sua superfície, ligantes, imunogênicos ou não, que irão interagir com células específicas dos tumores sólidos^{7,10}. Com isso, a combinação da vetorização passiva com a ativa potencializará a ação desses nanocarreadores, direcionando as partículas com fármaco citotóxico ao sítio de ação. Essa é a nova tendência das pesquisas que envolvem o tratamento de tumores sólidos e nanopartículas. Inúmeros nanocarreadores que combinam a vetorização passiva e ativa já estão em estudos pré-clínicos e, provavelmente, serão utilizados na clínica nos próximos anos.

NANOCARREADORES LIPÍDICOS: ESTUDOS *IN VIVO* EM ANIMAIS E EM SERES HUMANOS

Os lipossomas têm sido extensivamente estudados para encapsulação de diferentes tipos de fármacos. Entretanto, as nanopartículas lipídicas foram desenvolvidas apenas na década de 1990 e, por serem mais recentes, um número menor de trabalhos é encontrado.

Os lipossomas atraíram muito a atenção dos pesquisadores por serem sistemas que possibilitam a encapsulação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos (Figura 2). São vesículas de fosfolipídios, biocompatíveis e biodegradáveis, que se organizam em estruturas semelhantes às bicamadas das membranas celulares, possibilitando a encapsulação de diferentes tipos de antineoplásicos. Dentro das vesículas, existe um núcleo aquoso que encapsula antineoplásicos hidrofílicos e, na porção lipídica dos fosfolipídios, podem ser acomodados fármacos lipofílicos (Figura 2A). As nanopartículas lipídicas (Figura 2B), como já mencionado anteriormente, foram descobertas recentemente, mas o número de trabalhos envolvendo esse sistema tem aumentado, pois

são partículas desprovidas de toxicidade e de fácil produção industrial⁵. São sistemas de liberação compostos por uma matriz lipídica sólida com tamanho médio entre 40 a 1.000 nm^{3,5,7}. Basicamente, a diferença entre o lipossoma e a nanopartícula lipídica é a sua característica estrutural. Os lipossomas são mais fluidos, enquanto as nanopartículas, por seu núcleo ser sólido, apresentam pouca ou nenhuma fluidez.

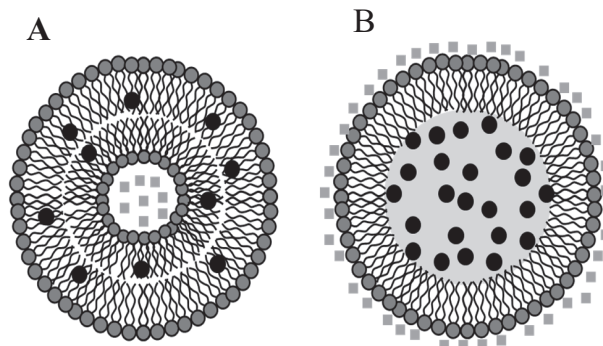


Figura 2. Representação esquemática de lipossomas e nanopartículas lipídicas. (A) lipossoma: encapsulando antineoplásico hidrofílico (representado por quadrados cinzas) e lipofílico (representado por esferas pretas na porção lipídica dos fosfolipídios) e (B) nanopartícula lipídica: antineoplásico hidrofílico adsorvido na sua superfície (representado por quadrados cinzas) e encapsulando antineoplásico lipofílico (representado esferas pretas)

É interessante notar que a maioria dos estudos com lipossomas e nanopartículas trata do desenvolvimento e caracterização desses nanossistemas e contemplam, principalmente, as avaliações *in vitro* para a análise comparativa de formulações obtidas por diferentes métodos de preparo. O número de trabalhos envolvendo as nanopartículas lipídicas e câncer tem crescido rapidamente nos últimos anos e quase dobrou de 2010 para 2011 (pesquisa realizada em outubro 2011). Acredita-se que a estrutura mais rígida das nanopartículas lipídicas em relação aos lipossomas favoreça o controle da liberação do fármaco no sítio de ação, bem como a estabilidade desse sistema, atraindo muitas pesquisas com estas partículas nos últimos anos.

O número de artigos relacionados aos estudos *in vivo* de nanopartículas lipídicas, pré-clínicos ou clínicos, é consideravelmente menor aos estudos com lipossomas. Os relatos de experiências *in vivo* relacionados aos lipossomas são bastante abundantes (472 estudos). É interessante ressaltar que a maioria dos trabalhos relata o sucesso dessas terapias em comparação com as terapias convencionais. Isso demonstra o potencial para o registro de novos medicamentos utilizando a vetorização ativa para tratamento de tumores sólidos.

É possível observar que os estudos com nanopartículas lipídicas *in vivo* começaram a ser realizados apenas recentemente, sendo os primeiros artigos publicados em 2008 (Quadro 1).

Esses estudos demonstraram que as nanopartículas lipídicas foram capazes de se acumular preferencialmente nas regiões de tumores sólidos. Estudo *in vivo* do metotrexato encapsulado em nanopartículas lipídicas revelou melhora na distribuição tecidual do fármaco ($p < 0,05$)²⁴. Nanopartículas contendo docetaxel foram capazes de aumentar o efeito antitumoral *in vivo* e apresentaram baixa toxicidade sistêmica para o tratamento do hepatocarcinoma celular ($p < 0,05$)¹³.

No caso de tumores não sólidos, como por exemplo, o linfoma, não foi possível observar diferença significativa entre o tratamento da neoplasia com o fármaco livre ou encapsulado ($p > 0,05$), segundo Popov²⁵. Outro fato importante é que poucos trabalhos relataram a utilização de nanopartículas lipídicas vetorizadas. Muitos estudos ainda são necessários para avaliar o sucesso da vetorização ativa das nanopartículas lipídicas para tratamento diferentes tipos de tumores.

Apesar da escassez de estudos clínicos com as nanopartículas lipídicas, observou-se a duplicação do número de artigos científicos relacionados a esses sistemas, demonstrando o grande interesse dos cientistas sobre eles. Assim, com o rápido avanço das pesquisas, acredita-se que, nos próximos anos, muitos relatos envolvendo ensaios clínicos e nanopartículas lipídicas devam ser publicados.

CONCLUSÃO

O grande desafio para o tratamento do câncer é direcionar o fármaco para o tumor sem que o mesmo cause danos às células normais do organismo. O uso de nanocarreadores lipídicos contendo fármacos antineoplásicos favorece o acúmulo dos mesmos no tumor, aumentando a segurança da terapia medicamentosa. Assim, muitos trabalhos de pesquisa estão sendo realizados utilizando nanopartículas para o tratamento e o diagnóstico do câncer. O conhecimento das características básicas desses sistemas é importante para os profissionais prescritores, assim como o conhecimento dos medicamentos já disponíveis no mercado. É especialmente importante conhecer sistemas novos e com potencial pouco explorado, como é o caso das nanopartículas lipídicas, visto que grandes avanços têm sido alcançados em estudos pré-clínicos, por isso, acredita-se que, nos próximos anos, esses sistemas estarão disponíveis no mercado como alternativas eficientes e seguras ao tratamento convencional dos tumores sólidos.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio na forma de bolsa de pós-doutorado PNPd.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores trabalharam em todas as etapas de concepção da pesquisa e do artigo.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Gerra MR, Gallo CVM, Azevedo G, Mendonça S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista brasileira de cancerologia* 2005; 51(3): 227-34.
2. Feng SS, Chien S. Chemotherapeutic engineering: application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases. *Chem Eng Sci* 2003; 58: 4087-914.
3. Wong HL, Bendayon R, Rauth AM, Li Y, Wu XY. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 491-504.
4. Liu D, Liu Z, Wang L, Zhang C, Zhang N. Nanosstructured lipid carriers as novel carrier for parenteral delivery of docetaxel. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011; 85(2): 262-69.
5. Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 47: 165-96.
6. Kawasaki ES, Player A. Nanotechnology, nanomedicine and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine* 2005; 1(2): 101-9.
7. Wong HL, Chattopadhyay N, Wu XY, Bendayan R. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 503-17.
8. Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, Roberts WG, Griffith L, Torchilin VP, et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(8): 4607-12.
9. Shubik P. Vascularization of tumors: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 1982; 103(3): 211-26.
10. Liechty WB, Peppas NA. Expert opinion: responsive polymer nanoparticles in cancer therapy. *Eur J Pharm Biopharm* 2011; doi: 10.1016/j.ejpb.2011.08.004.
11. Danhier F, feron O, Pr eat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Contr Release* 2010; 148:135-46.
12. Choi SH, Jin SE, Lee MK, Lim SJ, Park JS, Kim BG, et al. Novel cationic solid lipid nanoparticles enhanced p53 gen transfer to lung cancer cells. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 68(3): 545-54.
13. Xu Z, Chen L, Gu W, Gao Y, Lin L, Zhang Z, et al. The performance of docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles target to hepatocellular carcinoma. *Biomaterials* 2009; 30(2): 226-32.
14. Ma P, Dong X, Swadley CL, Gupte A, Leggas M, Ledebur HC, et al. Development of idarubicin and doxorubicin in solid lipid nanoparticles to overcome Pgp-mediated multiple drug resistance in leukemia. *J Biomed Nanotechnol* 2009; 5(2): 151-61.
15. Wei W, Shi SJ, Liu J, Sun X, Ren K, Zhao D, et al. Lipid nanoparticles loaded with 10-hydroxycamptothecin-phospholipid complex developed for the treatment of hepatoma in clinical application. *J Drug Target* 2010; 18(7): 557-66.
16. Zhang P, Chen L, Zhang Z, Lin L, Li Y. Pharmacokinetics in rats and efficacy in murine ovarian cancer model for solid lipid nanoparticles loading docetaxel. *J Nanosci Nanotechcnol* 2010; 10(11): 7541-4.
17. Jain A, Agarwal A, Majumder S, Lariya N, Khaya A, Agrawal H, Majumdar S, Agrawal GP. Mannosylated solid lipid nanoparticles as vectors for site-specific delivery of an anti-cancer drug. *J Control Release* 2010; 148 (3): 359-67.
18. Hu L, Jia YW. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles loaded with epirubicin for pulmonary delivery. *Pharmazie* 2010; 65(8): 585-7.
19. Kang KW, Chun MK, Kim O, Subedi RK, Ahn SG, Yoon JH, Choi HK. Doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer therapy. *Nanomedicine* 2010; 6(2): 210-3.
20. Wu L, Tang C, Yi NC. Folate-mediated solid lipid nanoparticles for paclitaxel-coated poly(ethylene glycol). *Drug Dev Ind Pharm.* 2010; 36(4): 439-48.
21. Goutayer M, Dufort S, Josserand V, Roy er A, Heinrich E, Vinet F, et al. Tumor targeting of functionalized lipid nanoparticles: assessment by in vivo florescent imaging. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 75(2): 137-47.
22. Agarwal A, Himanshu A, Tiwari S, Jain S, Agrawal GP. Cationic ligant appended nanoconstructs: a prospective strategy for brain targeting. *Int J Pharm* 2011; 421(1): 189-201.
23. Gong X, Moghaddam MJ, Sagnella SM, Conn CE, Danon SJ, Waddingtyon LJ, Drummond CJ. Lamellar crystalline self-assembly behavior and solid lipid nanoparticles of a palmityl prodrug analogue of capecitabine - a chemotherapy agent. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011; 85(2): 249-59.
24. Battaglia L, Serpe L, Muntoni E, Zara G, Trotta M, Gallarate M. Methotrexate-loaded SLNs prepared by coacervation thecnique: in vitro cytotoxicity and in vivo pharmacokinetics and biodistribution. *Nanomedicine* 2011; 6(9): 1561-73.
25. Popov J, Kapanen AI, Turner CNGR, Tucker C, Chiu G, et al. Multivalent rituximab lipid nanoparticles as improved lymphoma therapies: indirect mechanisms of action and in vivo activity. *Nanomedicine* 2011; 6(9): 1575-91.

Abstract

Introduction: Lipid nanocarriers are systems used to target drugs to its site of action and have attracted attention of the scientific community because they are biocompatible and biodegradable. These systems can target drugs to solid tumors, providing sustained drug release in the site of action, thus increasing the utility of the antineoplastic chemotherapy. **Objective:** To review the available literature on *in vivo* experiments with lipid nanocarriers containing cytotoxic drugs for solid tumors treatment. **Method:** A search study was carried out in Pubmed® database from 2007 to 2011, with subject descriptors: liposomes, lipid nanoparticles, cancer and *in vivo*, with the boolean operator “and” among them, in English. **Results:** 1,595 papers related to the use of liposomes and 77 related to lipid nanoparticles were found. Few studies reported *in vivo* experiments with lipid nanoparticles (28 papers) compared to liposomes (472 papers), since liposomes were developed two decades before lipid nanoparticles. Four liposomal medicines have already been approved and are used in the clinic while only one medicine containing lipid nanoparticles is in phase I of clinical studies. **Conclusion:** The number of papers related to the use of nanotechnology for cancer treatment is increasing rapidly, making important to know the different kinds of nanocarriers and, especially, those which are already used in the clinic. There are only few clinical studies on lipid nanocarriers; however, these systems present an enormous potential to improve the clinical practice in oncology.

Key words: Liposomes; Nanoparticles; Lipids; Neoplasms; Antineoplastics; Review

Resumen

Introducción: Los nanocarreadores lipídicos son sistemas utilizados para direccionar fármacos específicamente para su sitio de acción y han atraído la atención de la comunidad científica, porque son sistemas biocompatibles y biodegradables. Eses sistemas pueden direccionar fármacos para los tumores sólidos, posibilitando una liberación duradera en el sitio de acción y con eso ampliando la utilidad de la quimioterapia antineoplásica. **Objetivo:** Revisar la literatura disponible acerca de los estudios *in vivo* que hablan de nanocarreadores lipídicos que contienen fármacos citotóxicos, direccionados al tratamiento de tumores sólidos. **Método:** La investigación fue realizada en la base de datos Pubmed® de 2007 a 2011, con descriptores de tema: *liposomes, lipid nanoparticles, cancer, in vivo*, con el operador booleano *and* entre ellos, en inglés. **Resultados:** Han sido encontrados 1.595 estudios relacionados con la utilización de liposomas y 77 con nanopartículas lipídicas. Pocos estudios han reportado la evaluación *in vivo de las nanopartículas lipídicas* (28 publicaciones) en relación con los liposomas (472 publicaciones), desde que los liposomas han sido desarrollados dos décadas antes de las nanopartículas lipídicas. Cuatro medicamentos con liposomas ya están aprobados y se utilizan en la clínica, mientras que sólo uno con nanopartículas lipídicas está bajo investigación clínica, en fase I. **Conclusión:** De manera general, el número de estudios relacionados a la utilización de la nanotecnología para el tratamiento del cáncer se ha incrementado de manera rápida. Así que es importante saber hacer la distinción entre los diversos tipos de nanocarreadores y sobre todo conocer cuales ya están en utilización en la clínica. Hay pocos estudios clínicos con nanocarreadores lipídicos, sin embargo, esos sistemas presentan un gran potencial para mejorar la práctica clínica en oncología.

Palabras clave: Liposomas; Nanopartículas; Lípidos; Neoplasias; Antineoplásicos; Revisión