

## EL PETIT MÓN DELS LIPOSOMES

Adrià Hernández León

Al món hi ha coses petites: botons, formigues, grapes, aquella peça del puzle perduda que es nega a aparèixer quan l'hem quasi acabat... totes elles són útils, d'una manera o d'un altre, però no és fins que les necessitem que apreciem lo importants que són (sobretot quan un té presa). En aquest article parlarem d'una cosa encara més petita (MÉS?) però que té un valor considerablement major: els liposomes. I és que ja se sap el que es diu: *"Les petites coses marquen una gran diferència"*.

Llavors, anem al gra, **què són aquests liposomes? Quina utilitat tenen? En quin camp d'acció els podem veure?**

En el departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat de Barcelona ens apropem a algunes de les solucions a aquestes preguntes, a més a més d'apropar-nos al treball que porten a terme que els hi han fet guanyar fama mundial, sent convidats per això a diversos congressos i esdeveniments d'índole europea i mundial.

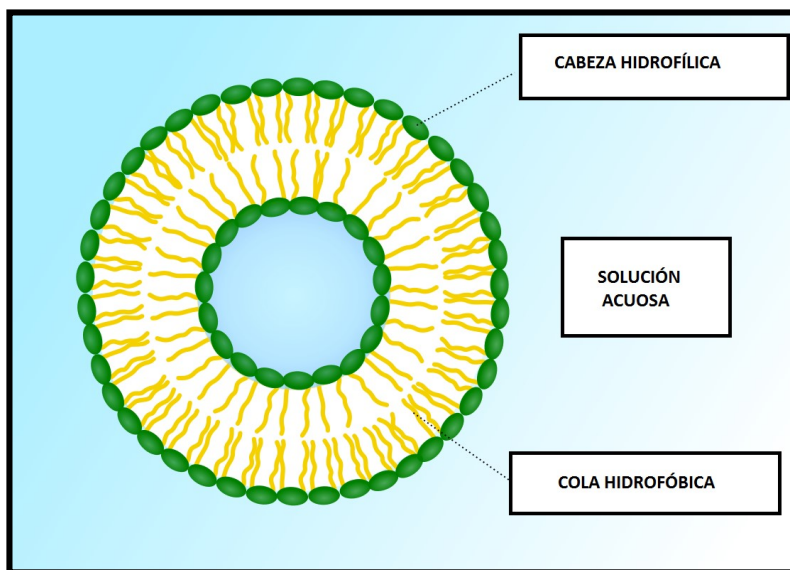


A l'esquerra la **Dra. Margarita Mora** i a la dreta la **Dra. Mª Lluïsa Sagristà**, del departament de **Bioquímica i Biologia Molecular** de la facultat de Biologia de la **Universitat de Barcelona**, centrades en estudis sobre liposomes i altres nanosistemes particulats.

## Descobrint els liposomes

### Què són?

Un liposoma (del grec composta per *lipo*, «greix», i *soma*, *somats*, «cos») és una bombolla nana (vesícula) feta del mateix material que una membrana cel·lular. Les membranes normalment estan fetes de fosfolípids, que són molècules que tenen una característica fonamental: són amfipàtiques. Què vol dir això? Doncs que tenen un extrem que es hidrofílid (el cap), és a dir, que és soluble a l'aigua, i un altre que és hidrofòbic, la qual cosa significa que rebutja l'aigua (la cua). A la naturalesa, els fosfolípids es troben en membranes estables compostes de dos capes (bicapa). En presència d'aigua, el cap és atret cap a l'aigua i s'alineen per formar una superfície dirigida a l'aigua. La cua és repel·lida per l'aigua i s'alineen per formar una superfície lluny de l'aigua. En una cèl·lula, una capa de caps està encarada cap a la part interna de la cèl·lula, atreta per l'aigua dins d'aquesta. La cua d'hidrocarburs d'una capa mira cap a l'altre cua d'hidrocarburs de l'altre capa i l'estructura combinada forma la bicapa.



Estructura d'un liposoma.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Liposome\\_scheme-en.svg#/media/File:Liposome\\_scheme-en.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Liposome_scheme-en.svg#/media/File:Liposome_scheme-en.svg)

Quan la membrana de fosfolípids és desorganitzada, poden

tornar a arregar-les mateixes en esferes petitíssimes, més petites que una cèl·lula normal, en forma de bicapes o de monocapes. Les estructures fetes de bicapes que es generen són liposomes mentre que les que estan fetes d'una monocapa se'ls anomena micel·les.

Els lípids en la membrana són fonamentalment fosfolípids com fosfatidiletanolamines i fosfatidilcolines.

### Una mica d'història...

El concepte d'estructures laminars compostes de sistemes de lípids i aigua utilitzat com a model té una llarga història. Tot i així, no va ser fins als anys 60 fins que es va posar molta èmfasi en l'estudi de les propietats dels sistemes lípid-aigua com a model de biomembranes. Inicialment es van denominar "Bangosomes", després de que Alec Douglas Bangham (1921-2010), un biofísic anglès, els descobrís. El propi Bangham va proposar el nom "Amfisoma" com

a terme més apropiat ja que les molècules de les membranes tenien característiques amfifíliques.



*Alec Bangham.  
(retrato realizado por su hijo Humphrey  
Bangham)*

Els pioners en el camp dels models de biomembranes, Bangham, Chapman, Dervichian i Luzzati, van estudiar aquests sistemes des de diferents punts de vista. L'estudi de propietats dinàmiques i submicroscòpiques d'aquests models de membrana, com la fluïdesa, el canvi a altres estructures mesomòrfiques i fases de transició va ser, durant un temps, portat a terme de manera separada i distintament d'altres propietats macroscòpiques com la captura de ions i característiques d'alliberament de molècules. Algunes d'aquestes investigacions han sigut útils avui dia per veure de més a prop l'estructura dinàmica de les biomembranes com la fluïdesa de la matriu lipídica i les seves

propietats de difusió mentre que d'altres han arribat a ser una eina potent per els sistemes de transport de fàrmacs (ja ho va proposar al 1976 Gregory Gregoriadis).

En els recents anys hi ha hagut avanços considerables en les investigacions sobre el rol dels liposomes com a vesícules de transport d'agents terapèutics. Algunes àrees que han cridat més l'atenció inclouen la naturalesa de la interacció de soluts amb liposomes, els factors que governen la ratio i el lloc d'absorció de liposomes en administracions in vivo, el mecanisme d'absorció de liposomes per les cèl·lules i les propietats immunològiques dels liposomes.

### ***Avantatges i desavantatges dels liposomes de primera generació***

Com tot, al principi era difícil "jugar" amb aquests liposomes, degut al desconeixement de moltes de les seves propietats i característiques, però amb el temps i molts anys d'investigació s'han aconseguit grans progressos. Comencem per els problemes que donaven aquests primers liposomes:

#### Desavantatges primers liposomes

- Les molècules atrapades es fugien de la membrana del liposoma → per evitar-ho s'hi van afegir colesterol i esfingolípid.

- Una fagocitosis ràpida del fetge i la melsa reduïen la distribució i incrementaven la toxicitat → al afegir-hi colesterol i esfingolípidis va augmentar la circulació dels liposomes. També va influir l'adició de polietilenglicol que va ajudar a estabilitzar les membranes.
- El transport passiu només funcionava per certs tipus de fàrmacs i altres requerien d'un receptor que mediarà l'endocitosis → ara s'hi poden afegir anticossos als liposomes amb polietilenglicol per permetre l'endocitosis dels continguts liposomals mediat per receptor.
- Era difícil desencadenar l'alliberació dels continguts liposomals → els desencadenants actuals són remots com el calor o la llum, o poden ser intrínsecs com els enzims o el canvi en el Ph.

#### Desavantatges actuals

- Baixa solubilitat.
- Temps de vida relativament curt.
- Algunes vegades els fosfolípids pateixen reaccions d'oxidació i hidròlisi.
- El cost de producció és elevat.

#### Avantatges

- Els liposomes incrementen l'eficàcia i l'índex terapèutic dels medicaments (en general).
- Augmenten l'estabilitat per encapsulació.
- No són tòxics, són flexibles, biocompatibles, completament degradables i no són immunogènics.
- Redueixen la toxicitat dels agents encapsulats (taxol, anfotericina B...).
- Ajuden a reduir l'exposició dels teixits sensibles a medicaments tòxics.
- Són flexibles per acoplar-se al lloc específic al que s'uneixi el lligant.

#### **Per a què serveixen els liposomes?**

Cinc dècades en el camp dels liposomes ha demostrat beneficis en el món mèdic, però també en el que té a veure amb els cosmètics i la indústria alimentària:

1. **En medicina**, se sap que els liposomes són una eina poderosa per el tractament de malalties. La seva habilitat per atrapar, segrestar i transportar molècules terapèutiques ja sigui a un lloc específic del cos o alliberar el seu contingut en condicions fisiològiques ha fet que s'utilitzin com a tractament. Per això, les investigacions s'encaren en

millorar la manera d'utilitzar-les, mitjançant l'estudi de les seves propietats físico-químiques.

Alguns liposomes s'han dissenyat per contindre immunògens específics que s'han provat en el tractament de càncer. Altres, a més, s'han utilitzat pel transport dèrmic i transdèrmic de components actius i també de manera oral, entre d'altres tenim: analgèsics, anti-inflamatoris anti-arrugues, insulina, anti-cancerígens i pomades contra l'acne. Finalment hi ha molts estudis sobre encapsular i transportar material genètic, al que ens portaria a parlar de teràpia gènica (d'aquesta manera hi ha menys susceptibilitat a la degradació per part de nucleases o ARNnucleases).

2. **En cosmètica:** El primer producte cosmètica que contenia aquest ingredient de cura de la pell va ser creat l'any 1986. Des de llavors, molts més productes que contenen liposomes van anar sortint al mercat. En les formulacions cosmètiques són utilitzats com un sistema de transport: porten l'agent actiu a les capes de l'epidermis, on és absorbit on és requerit. La facilitat d'absorció que ve amb aquestes esferes augmenta l'efectivitat dels productes de cura de la pell i també redueixen el preu dels ingredients. L'efectivitat d'aquest ingredient en cosmètica varia depenent del tamany i la quantitat. En la cura de la pell actual s'utilitzen els liposomes més petits pel que poden entrar amb més profunditat a la pell i transporten els ingredients actius durant més temps. Per aconseguir això, les companyies de cosmètica necessiten manipular materials a nivell atòmic (ús de nanotecnologia). Els majors beneficis de tenir aquestes petites estructures en els productes de cosmètica deriven de l'ajuda en l'absorció a la pell. S'omplen d'ingredients anti-edat com el coenzim q10 (gran antioxidant), extractes d'aloè vera i vitamines com l'E. De fet, els liposomes poden transportar quasi qualsevol cosa: vitamines solubles, amino-àcids o d'altres creats químicament.

3. **A la indústria alimentària:** La majoria de les tècniques de microencapsulació que s'utilitzen actualment a la indústria alimentària estan basades en matrius de biopolímers compostos de sucres, proteïnes, dextrines, etc. Però, els liposomes han començat a ser importants. Se li afegeixen lipases per millorar, per exemple, la producció de formatge (s'ha demostrat que augmenten l'elasticitat i la cohesió d'aquest), reduint el seu temps de producció alhora. Una altra utilitat és encapsulant vitamines per afegir-les al menjar, ja que s'ha demostrat que



*Diversos tipus d'aliments en una prestatgeria de supermercat.*

[https://es.wikipedia.org/wiki/Alimento#/media/File:Fredmeyer\\_edit\\_1.jp](https://es.wikipedia.org/wiki/Alimento#/media/File:Fredmeyer_edit_1.jp)

aquestes queden protegides de la degradació i quan arriben a l'estómac els liposomes es degraden deixant-les lliures i deixant que les absorbim. A més, l'addició de liposomes amb la intenció de protegir els nutrients contra la degradació és una cosa que s'utilitza des de fa molts anys. Per últim, s'afegeixen agents antimicrobials encapsulats, com per exemple lisozim o nisina Z. Actualment s'investiga també utilitzar liposomes per induir una digestió lenta de menjar per part dels intolerants a la lactosa.

### Tipus de liposomes

El tamany dels liposomes pot variar des de vesícules molt petites (0,025 µm) fins d'altres més grans (2,5 µm). A més, els liposomes poden tenir una o més bicapes. El tamany de la vesícula és un paràmetre exacte per determinar la vida mitjana de la circulació dels liposomes i tant el número com el tamany de les bicapes afecten a la quantitat de fàrmac encapsulat en els liposomes. A partir del seu tamany i número de bicapes, els liposomes són classificats en una de les següents categories: (1) Vesícules multilaminars (MLV) i (2) Vesícules Unilaminars (UV). Dins de les UV trobem dos categories més: (3) Vesícules Unilaminars Grans (LUV) i les (4) Vesícules Unilaminars Petites (SUV). En els liposomes unilaminars, la vesícula sols és una esfera feta d'una sola bicapa de fosfolípids mentre que en els liposomes multilaminars tenen una estructura com la d'una "ceba", és a dir, diverses vesícules unilaminars es formaran dins d'una estructura d'esferes concèntriques separades per capes d'aigua.

Segons la Food and Drug Administration (FDA) hi ha dos tipus diferenciats de liposomes, els convencionals i els no convencionals:

Convencionals	No Convencionals
❖ Preparats de forma neutral i amb lípids aniònics.	❖ Tamany petit.
❖ Tenen interaccions no específiques amb el seu entorn.	❖ Modificats per reduir la carga negativa i fer-los resistents a la fagocitosi.
❖ Relativament inestables, tenen capacitats de transport baixes.	❖ Propietats alterades.
❖ Es desbaraten quan entren en contacte amb el plasma.	❖ Liposomes polimeritzats més estables.
❖ Se'ls afegeix colesterol per incrementar l'estabilitat en plasma.	❖ Addició de polietilenglicol.

Tot i que és una classificació vàlida, aquí a Europa es segueix més bé la primera que hem vist.

## Conclusió

Les aplicacions dels liposomes com sistemes de transport són nombrosos pel fet de que són versàtils: tenen facilitat per fer-los modificacions químiques, l'habilitat de transportar fàrmacs o gens de diferents tipus i el potencial per ser administrats per diferents rutes els han fet especialment atractius. L'habilitat de transportar medicaments de manera segura a un lloc concret o inclús causar l'alliberament desencadenat per factors concrets és la cirereta del patís en el sector de la medicina terapèutica. Certament s'ha observat un gran avenç des de el seu descobriment l'any 1965. Fins on arribaran les seves aplicacions? Ho descobrirem en els pròxims anys.

## Entrevista a la Dra. Margarita Mora i a la Dra. M<sup>a</sup> Lluïsa Sagristà

**Adrià: Com us vau conèixer i per què vau decidir treballar juntes?**

**Dra. Margarita Mora:** Això ja és molt antic. Nosaltres ja vam fer la tesi en el departament de bioquímica de la facultat de química. Ens portem 5 anys, vaig començar la tesi 5 anys abans que ella i quan vaig acabar-la, passat un temps, va arribar un professor, el doctor Ribera, que venia de la Universitat de Palma de Mallorca, on havia estat rector. Aleshores, jo en aquell moment estava sola, havia acabat la tesi i estava escrivint els "papers". Em van oferir treballar amb ell. Passat un any, li va fer la mateixa oferta a Maria Lluïsa, i les dues ens vam posar a treballar amb el doctor Rivera i la seva dona que ara ja està jubilada. Estem parlant de l'any 86. El Dr. Rivera per desgràcia va morir, la Dra. De Madariaga es va posar de directora del grup i sempre em treballat juntes a més amb el Dr. Domingo.

**Adrià: A què us dediqueu en el departament en general?**

**Dra. Margarita Mora:** Doncs, com tot el món al departament tenim les nostres tasques docents i la nostra part d'investigació. Aleshores, les tasques docents ara es centren en l'ensenyança de l'assignatura de química en els graus de biotecnologia, ciències biomèdiques i biologia, i la part d'investigació seguim les línies actuals que es centren doncs, fonamentalment, en el desenvolupament de nanosistemes o sistemes nanoparticulats per la vehiculització de fàrmacs. Treballem amb un grup de l'Institut Químic de Sarrià amb un grup de la Universitat Autònoma de Madrid des del 2007.

**Adrià: Per què els liposomes?**

**Dra. Margarita Mora:** El Dr. Rivera va iniciar la línia d'investigació. Era una persona extraordinàriament vàlida i venia amb les seves idees sobre estudis d'uns lípids especials sintetitzats en les membranes biològiques en resposta a determinats estímuls produïts per algun estrès fisiològic i llavors estudiem la part teòrica sintetitzant aquests lípids per després veure com es comportaven o quin efecte tenia o podia tindre la incorporació dels mateixos en les membranes biològiques i com a sistema model vam escollir els liposomes que és un sistema totalment validat per l'estudi de totes les propietats relacionades amb estructures i dinàmica de membranes. Tot des d'un punt de vista teòric.

**Dra. Lluïsa Sagristà:** Estudiàvem com influïa la incorporació d'aquests lípids en les membranes, en les seves propietats de permeabilitat i de fusió, característiques fusiogèniques dels liposomes i vam començar així i després ja vam derivar a utilitzar els liposomes com a sistemes de transport de fàrmacs.

**Dra. Margarita Mora:** Ha sigut una evolució en el temps, hem passat d'una investigació bàsica teòrica a una investigació aplicada, però es que hem après moltes tècniques per el treball amb membranes i per tant aplicables al treball amb liposomes, vam aprendre també que la adició de determinats lípids com aquests dels que parlàvem doncs proporcionava característiques especials a les membranes que podien resultar útils per la preparació de liposomes, per exemple els liposomes eren més estables, menys permeables, la qual cosa és bona quan tu vols encapsular algun fàrmac perquè la capacitat de retenció és major i ha sigut una evolució



des de l'any 86 que ens van proporcionar el primer projecte dintre de l'àrea de fisiologia. 30 anys fins ara.

#### **Adrià: Què és lo difícil de treballar amb aquestes nanopartícules?**

**Dra. Margarita Mora:** Difícil? Clar, quan portes tants anys tampoc és tan complicat. Ha sigut un treball que ha evolucionat, al principi va ser molt teòric. Al inici era sobre la preparació de liposomes i algun estudi sobre propietats de permeabilitat, fluïdesa, termodinàmica de les membranes, temperatures de transició... després vam començar a treballar amb línies cel·lulars, quan encapsules un fàrmac has de valorar la eficàcia, possibilitats i potencial de la formulació que tu desenvolupes. Vam posar a punt noves tecnologies per valorar l'eficàcia, no hi ha res especialment complicat. Has de ser especialment conscient, i això hi ha persones que no ho entenen, els hi dona igual, que cada liposoma és únic en les seves característiques i en les seves capacitats per vehiculitzar un fàrmac determinat, tu prepares liposomes i els hi dona igual posar-hi una cosa o una altra. I no és així, cada molècula, cada fàrmac, és un món, i cada liposoma té que conèixer aquesta molècula i incorporar-la eficientment. És un aspecte que moltes persones no entenen, doctorants que han treballat amb nosaltres finalment ho han entès perquè la metodologia no és la mateixa ni molts paràmetres són iguals. Aquesta seria la part difícil entre cometes, però la part bonica de la investigació: al final coneixes les molècules d'un costat i de l'altre (del transportador i del fàrmac) i ets capaç quasi amb els ulls embenats de formular aquell liposoma ideal per aquell fàrmac. Jo crec que hem arribat a aquest grau de coneixement, a aquesta capacitat de poder predir el comportament del conjunt i a poder passar quasi directament a l'estudi de la seva aplicabilitat. Jo crec que estem treballant bastant sobre segur en el tema de formulació i obtenint resultats bastant bons de cara al futur, tant de teràpia fotodinàmica com en quimioteràpia normal.

**Dra. Maria Lluïsa Sagristà:** En aquest sentit vam tindre una discussió amb dos agents de patents perquè volíem patentar un preparat liposomal i ens deien que no, que els liposomes ja estaven patentats, però no, nosaltres no volíem patentar els liposomes, volíem patentar una formulació liposomal per un fàrmac en concret i no hi va haver manera. I després clar, realment miraves les patents i patentaven la preparació d'una formulació liposomal per un principi actiu i després et posava com a coletilla "i els liposomes es poden patentar també amb aquests lípids i amb aquests altres" i tu sabies que no, perquè segons els lípids que posis i les característiques que tinguin aquests lípids amb els que vas a formar la membrana del liposoma un fàrmac determinat d'unes característiques específiques i s'incorporarà o no. No serveix qualsevol cosa.

#### **Adrià: jugaven amb això per a que ningú més pogués patentar...**

**Dra. Maria Lluïsa Sagristà:** Però no és cert! Tens una formulació lipídica per preparar uns liposomes i capsules molt bé un compost, però intentes incorporar un altre compost que no té les mateixes característiques químiques i, o no se t'incorpora o ho fa amb una eficiència menor... tens que anar combinant les composicions de les membranes, no pots encapsular tot amb qualsevol composició de la membrana lipídica.

#### **Adrià: Tinc entès que us truquen per anar a congressos d'indole europea i internacional.**

**Dra. Margarita Mora:** La veritat és que últimament ens estan oferint moltes participacions molts congressos com a “speakers”, és a dir, no és allò de vaig a un congrés i els hi envies un pòster, la qual cosa ens ha omplert de satisfacció perquè en aquests últims anys el grau de coneixement de la nostra investigació en el exterior ha augmentat bastant. A vegades tens la sort del teu costat perquè vam treure una publicació en una revista d'impacte important i des d'aleshores que ens estan oferint assistència a congressos per donar conferències, participació o enviament de “papers” de revistes que estan ara iniciant-se que busquen normalment persones que se les conegui per llançar-se en el món de la publicació científica, ser editores de llibres, etc.

**Adrià: I perquè no us heu entregat al 100% a fer tot això?**

**Dra. Margarita Mora:** La desgràcia és que no podem assistir a aquests congressos per falta de finançament. Tenim finançament per la investigació des del primer projecte, mai hem perdut una convocatòria. Ara bé, una cosa és tenir diners per a la investigació i una altra ben diferent és tenir diners per el que podria ser una promoció científica, una projecció que no hem pogut tindre perquè entre escollir utilitzar els diners per el dia a dia de la teva investigació o anar per arreu promocionant-nos i participar en congressos hem escollit com és lògic lo primer. La Universitat de Barcelona no et dona més. Avui llegia que la UB està en un dels rànquing la primera de totes les espanyoles i jo dic: deu estar ben orgullosa la UB, però hauria de fer una reflexió, de fet hauria de fer-la molta gent, de l'esforç que estan fent els seus treballadors de personal docent i investigador per a que la UB ocupi aquesta posició, esforç tant en l'àrea de docència com en l'àrea d'investigació. Se'ls hi omple la boca dient que som tan bons però no et donen massa facilitats com en altres universitats estrangeres.

**Adrià: Tornant al nostre tema, quin és el futur dels liposomes?**

**Dra. Margarita Mora:** Com són com els nostres fills nosaltres els hi veiem molt de futur, però realment si tu mires les gràfiques de les publicacions dels últims anys relacionades amb ells treus la conclusió de que tenen molt de futur.

**Adrià: S'utilitzen en indústria alimentària, cosmètica, medecina...**

**Dra Margarita Mora:** Tenen pocs efectes secundaris!

**Adri: Actualment en què esteu treballant?**

**Dra Margarita Mora:** Doncs progressant en la utilització de liposomes i altres nanosistemes particulats: nanopartícules de sílice, nanopartícules polimèriques, micropartícules d'or, sistemes magnètics que també són molt interessants perquè tenen la avantatge de que si els dirigeixes a un lloc específic al aplicar un camp magnètic és quan pots aconseguir que exerceixin la seva actuació, és una idea semblant a la teràpia fotodinàmica, encara que totalment diferent en el seu concepte. El nostre centre, tot i així, són els liposomes i ho seran, crec, per tota la vida. Hem buscat alternatives, hem vist que hi ha opcions igualment vàlides, però de moment cap ens ha demostrat que sigui millor, llavors sempre els tenim al nostre costat, comparant-los amb altres transportadors. Ara estem utilitzant sistemes bimodals, la idea és introduir fàrmacs que actuïn mitjançant mecanismes diferents en el mateix

transportador per a que es sumin els efectes i hem demostrat que aquests efectes no són simplement additius sinó que són sinèrgics.

**Bibliografía:**

V.P. Torchilin, Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers, *Nat, Rev. Drug Discov.* 4 (2005) 145-160.

Wafa' T. Al-Jamal; Kostas Kostarelos, Liposomes: From a Clinically Established Drug Delivery System to a Nanoparticle Platform for Theranostic Nanomedicine. *Accounts of Chemical Research*, 1094 – 1104, 2011, vol. 44, No.10.

Charlene M. Dawidczyk; Chloe Kim; Jea Ho Park; Luisa M. Russell; Kwan Hyi Lee; Martin G. Pomper; Peter C. Searson, State-of-the-art in design rules for drug delivery platforms: Lessons learned from FDA-approved nanomedicines. *Journal of Controlled Release*, 187 (2014), 133-144.

Bhushan S. Patti; Vladimir V. Chupin; Vladimir P. Torchilin, New Developments in Liposomal Drug Delivery, *Chemical Reviews*, 2015, 115, 10938-10966.

Abolfazl Akbarzadeh; Rogaie Rezaei-Sadabady; Soodabeh Davaran; Sang Woo Joo; Nosratollah Zarghami; Younes Hanifehpour; Mohammad Samiei; Mohammad Kouhi; Kazem Nejati-Koshki, Liposome: Classification, preparation, and Applications. *Nanoscale Research Letters*, 2013, 8:102.

Yogita P. Patil; Sameer Jadhav, Novel Methods for liposome preparation. *Chemistry and Physics of Lipids* 177 (2014), 8-18.

Federico Perche; Vladimir P. Torchilin, Recent Trends in Multifunctional Liposomal Nanocarriers for Enhanced Tumor Targeting. *Journal of Drug Delivery*, 2013, 705265.

María García-Díaz; Santi Nonell; Ángeles Villanueva; Joan C. Stockert; Magdalena Cañete; Ana Casadó; Margarita Mora; M. Lluïsa Sagristà, Do folate-receptor targeted liposomal photosensitizers enhance photodynamic therapy selectivity?. *Biochimica et Biophysica Acta* 10808, 2011, 1063-1071.

Maria García-Díaz; Mosayoshi Kawakubo; Pawel Mroz; M. Lluïsa Sagristà; Margarita Mora; Santi Nonell; Michael R. Hamblin, Cellular and vascular effects of the photodynamic agent temocene are modulated by the delivery vehicle, *J Control Release*, 2012 September 10, 162, 355-363.

Ana Casadó; M. Lluïsa Sagristà; Margarita Mora, Formulation and In Vitro Characterization of Thermosensitive Liposomes for the Delivery of Irinotecan, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 103: 3127-3138.

María E. Alea-Reyes; Mafalda Rodrigues; Albert Serrà; Margarita Mora; Maria L. Sagristà; Asensio González, Sara Durán; Marta Duch; José Antonio Plaza; Elisa Vallés; David A. Russell; Lluïsa Pérez-García, Nanostructured materials for photodynamic therapy: synthesis, characterization and in vitro activity. *RSC Adv*, 2017, 7, 16963-16976.

[https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/01/briefing/3763b2\\_03\\_bibliography-K/sld014.htm](https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/01/briefing/3763b2_03_bibliography-K/sld014.htm)

[http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1243#\\_What\\_are\\_the\\_Different Types of Lip](http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1243#_What_are_the_Different Types of Lip)