

天然磷脂和合成磷脂及其衍生物在药品生产中的应用

张瑞娜, 常娅娅, 李静, 钟丛丛, 刘寒静, 张小燕
石药集团中奇制药(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050000

摘 要 : 磷脂为含有元素磷的脂质, 其分子结构中含亲水性基团和亲脂性支链, 是具有表面活性的两亲性分子, 可作为脂溶性药物生产中的乳化剂、增溶剂或脂质体赋形剂。相对于合成磷脂而言, 天然磷脂来源于可再生资源, 且生产、纯化工艺对环境更加友好, 因此在口服制剂、真皮和非肠道用药制剂包括脂质体中应该十分广泛; 合成磷脂的使用率则较低。在选择药物制剂的磷脂赋形剂方面, 天然磷脂的优势更加明显, 一方面其质量重现性良好, 商品成本较低, 另一方面天然磷脂来源于动物源, 其安全性更容易被监管机构接受。为了避免在药物开发和生产过程中出现规模扩大的问题, 应尽可能选择天然磷脂赋形剂而不是合成磷脂。

关 键 词 : 天然磷脂; 合成磷脂; DSPC; GPC; 甘露醇; 蛋黄卵磷脂; 脂质体注射液; 注射用乳剂; 纳米胶束

Application of Natural Phospholipids and Synthetic Phospholipids and Their Derivatives in Pharmaceutical Production

Zhang Ruina, Chang Yaya, Li Jing, Zhong Congcong, Liu Hanjing, Zhang Xiaoyan
Zhongqi Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., LTD. Shijiazhuang, Hebei 050000

Abstract : Phospholipids are lipids containing the element phosphorus, and their molecular structure contains hydrophilic groups and lipophilic branch chains. They are amphiphilic molecules with surface activity, and can be used as emulsifiers, solubilizers or liposome excipients in the production of fat soluble drugs. Compared with synthetic phospholipids, natural phospholipids are derived from renewable resources, and the production and purification process is more environmentally friendly, so it should be widely used in oral preparations, dermal and parenteral drug preparations, including liposomes. The use of synthetic phospholipids is low. In the selection of phospholipid excipients for pharmaceutical preparations, the advantages of natural phospholipids are more obvious, on the one hand, its quality reproducibility is good, the cost of goods is low, on the other hand, natural phospholipids come from animal sources, and its safety is more easily accepted by regulators. In order to avoid scaling problems during drug development and production, natural phospholipid excipients should be selected instead of synthetic phospholipids whenever possible.

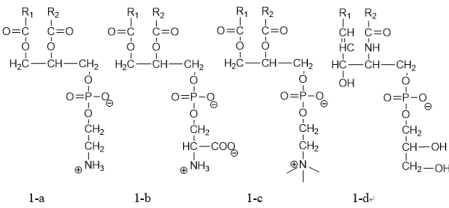
Keywords : natural phospholipids; synthetic phospholipids; DSPC; GPC; mannitol; yolk lecithin; liposome injection; emulsion for injection; nanomicelles

一、简介

作为天然来源的药用辅料, 磷脂在注射用脂肪乳、胶束、混悬液及多种给药途径的脂质体制剂的生产中应用十分广泛^{[1][2]}。尽管以脂质体作为药物递送囊泡的研究和应用可以追溯到50多年前, 如今它们仍然是新药研发的焦点。随着基于脂质复合物的 mRNA 疫苗的上市, 自组织脂质制剂作为药物递送系统和保护剂的应用得到了快速发展^[3]。同时, 随着复杂剂型药品种增多, 对合成磷脂如聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物和蔗糖脂肪酸酯的需求也日益增多^{[4][5]}。

磷脂的化学名称为1, 2-二酰基-sn-3-甘油-3-磷酸, 甘油的1位和2位以脂肪酸酯化, 3位以磷酸盐酯化, 其中2位碳原子为手性中心, 以sn区分立体构型。在基本骨架基础上, 磷酸基团可以

与其他小分子醇进一步酯化, 形成具有相应功能的磷酸甘油酯, 如与胆碱酯化产物为磷脂酰胆碱(PC), 与乙醇胺酯化产物为磷脂酰乙醇胺(PE), 与甘油酯化产物为磷脂酰甘油(PG), 如图1。



> 图1 磷脂结构

R₁、R₂: 长链脂肪酸

a: 磷脂酰乙醇胺 (PE); 1-b: 磷脂酰丝氨酸 (PS);
1-c: 磷脂酰胆碱 (PC); 1-d: 磷脂酰甘油 (PG)

作者简介:

张瑞娜 (1988-), 汉, 女, 河北省宁晋县, 硕士研究生, 高级工程师, 特殊制剂质量研究;
常娅娅 (1990-), 女, 汉族, 河北省藁城区, 硕士, 中级工程师, 特殊制剂质量研究;
李静 (1991-), 女, 汉族, 邢台市广宗县, 本科, 中级工程师, 特殊制剂质量研究;
钟丛丛 (1993-), 女, 汉族, 保定市博野县, 硕士研究生中级工程师, 特殊制剂质量研究;
刘寒静 (1991-), 女, 汉族, 保定市博野县, 研究生, 中级工程师, 特殊制剂质量研究;
张小燕 (1984-), 女, 汉族, 原平市, 硕士, 正高级工程师, 特殊制剂质量研究。

PC 是卵磷脂的主要成分, 根据 USP 定义, 卵磷脂为不溶于丙酮的磷脂混合物, 主要由 PC、PE、磷脂酰丝氨酸 (PS) 和磷脂酰肌醇 (PI) 组成, 及从粗植物油中分离出来的其他物质如甘油三酯、脂肪酸和碳水化合物相结合而形成, 且含有不低于 50% 的丙酮不溶物。因此, 卵磷脂特指 PC 含量低于 80% 的磷脂混合物。然而, “卵磷脂” 一词最初被指定为纯 PC, 广泛用于医学文献和卫生当局的文件 (美国食品药品监督管理局、加拿大食品药品监督管理局、英国食品药品监督管理局)。如今, “卵磷脂” 已成为食品和化妆品行业中常用的磷脂混合物的商品名。

从天然来源物质如大豆、油菜籽和葵花籽中经分离纯化获得的磷脂及其衍生物均称为天然磷脂, 如通过氢化反应形成的饱和脂肪酸支链磷脂或经酶促反应形成的极性头磷脂。经过有机反应合成的饱和脂肪酸类磷脂若在自然界中存在, 也定义为天然磷脂, 如饱和 PC 在小鼠大脑、脾脏、肾及肺部提取得到的磷脂中含量均较高 (分别为 20%、16%、22% 及 36%)^[6]; 除此之外, 以酶催化的反应为自然反应过程, 因此其产物也被定义为天然磷脂。

以天然磷脂为起始物料, 经特定的化学合成工艺引入极性基团或特定脂肪酸的磷脂称为合成磷脂; 但起始原料在自然界中不存在的化学修饰的磷脂, 如 N-(羧基甲氧基聚乙二醇 2000)-1, 2-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺钠盐 (MPEG-DSPE), 不在本综述的范围内。

本文从制药技术发展的角度, 对天然磷脂和合成磷脂辅料的生产、使用和性能进行了比较, 这种比较为选择用于药物制剂开发目的的优选磷脂类别提供了合理的依据。

二、天然磷脂

天然磷脂既可以从植物来源获得, 如大豆、油菜籽、小麦胚芽和向日葵, 也可以从动物来源获得, 如蛋黄、牛奶或虾。2021 年, 仅中国生产约 1639.5 万吨大豆, 油料 (花生、油菜籽和芝麻) 总产量高达 3613 万吨, 禽蛋总产量约为 3408 万吨, 相当于大约 1000 万吨蛋黄^[7]。尽管这些巨大数量中只有一部分用于生产天然磷脂, 但足见天然磷脂原材料在世界范围内生产规模。

(一) 大豆磷脂

大豆磷脂是常见的植物来源的天然磷脂, 以大豆提取物经脱胶、分离生产的粗品大豆磷脂为原材料。使用低毒性有机溶剂提取、然后通过制备色谱对磷脂分子种进行有效分离后富集纯化, 再除去溶剂获得不同 PC 含量以及磷脂与非极性脂质比例不同的大豆磷脂^[8]。

大豆磷脂的组成成分复杂, 主要含有 PC (约 34.2%)、脑磷脂 (约 19.7%)、PI (约 16.0%)、PS (约 15.8%)、磷酸酯 (PA, 约 3.6%) 及其他磷脂 (约 10.7%)。随着富集纯化次数增加, 大豆磷脂中 PC 含量增多, 其他脂质组分 N-酰基-PE、PA、PE、PI 和 LPC 的含量减少。PC 含量大于 98% 的大豆油磷脂酰胆碱因经过多次纯化步骤, 化学结构相对稳定, 更适合于纯度高磷脂的药物应用, 如胃肠外给药、注射凝胶及静脉注射液, 而 PC 含量较低的大豆磷脂 (20%-80%) 更适合制备口服和局部给药。

(二) 蛋黄卵磷脂

蛋黄卵磷脂以禽类蛋黄为原料, 生产方法与大豆磷脂的提取、

纯化工艺相似。PC 含量 64 ~ 79% 的蛋黄卵磷脂中除主要成分 PC 与 PE 外, 还可以检测少量 SM、LPE 和 LPC, 而在进一步纯化后, PC 的含量增加到 98%, 除少量 SM 外, 其他脂质都被去除 (表 1)^[9]。

表 1 不同纯化次数后蛋黄卵磷脂中磷脂组成变化

磷脂名称	PC 含量: 64-79%	PC 含量: 80-85%	PC 含量: ≥ 98%
PC	72	81	99
PE	17	8.5	0
SM	2.0	2.0	0.4
LPE	1.0	0.3	0
LPC	2.0	2.0	0

(三) 氢化卵磷脂

天然磷脂在室温下为液晶状态, 在水合时形成柔性结构 / 中间相, 转变为凝胶态的相变温度低于 0°C, 适用于特定的制药技术应用。但是, 在延迟释放的脂质体制剂中, 制剂磷脂层在血液中的稳定性时间需要延长, 优选具有较高相变温度的磷脂^[10]。天然磷脂支链的不饱和脂肪酸通过加氢反应生成的饱和脂肪酸则成为最佳选择。

在多相反应体系中, 以多孔载体结合的金属催化剂 (如镍、钨和铂) 为催化剂, 不饱和脂肪酸中的双键发生加氢反应形成饱和脂肪酸, 该过程可以通过测定衡量脂肪油不饱和度的碘值来监测^[11]。碘值为 100 的纯大豆 PC 的氢化主要产生 1, 2-二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPC) (约 85%) 和 1-棕榈酰-2-硬脂酰磷脂酰胆碱 (PSPC) 的混合物 (约 15%)。反应完成后, 通过过滤将金属催化剂完全除去。大豆 PC 主要含有不饱和酸油酸、亚油酸和亚麻酸, 以及饱和酸棕榈酸和硬脂酸。饱和脂肪酸几乎完全位于 1 位^[12]。

(四) 酶改性天然磷脂

近代生物技术的发展推动了酶催化反应替代有机化学合成步骤的发展, 酶用于磷脂修饰的应用进展迅速^[13]。与化学合成磷脂相比, 酶催化反应修饰极性脂质的优势显而易见: 反应条件温和、环境污染少、特异性良好、反应效率高且副产物少^[14]。不同的酶可用于不同的修饰目的来修饰 / 合成磷脂。对于酶改性的磷脂而言, 天然来源的磷脂酶 A1 (PLA₁) 和磷脂酶 A2 (PLA₂)、脂肪酶、磷脂酶 D (PLD)、磷脂酶 C (PLC) 是常用的具有特异性位置选择的催化酶。其中 PLA₂ 对 sn-2 位置具有特异性, 脂肪酶通用于 sn-1 位置的修饰, 磷脂酶 D (PLD) 是唯一具有极性基团修饰潜力的酶, 磷脂酶 C (PLC) 则可以水解甘油 OH 基团和磷酸基团之间的键。

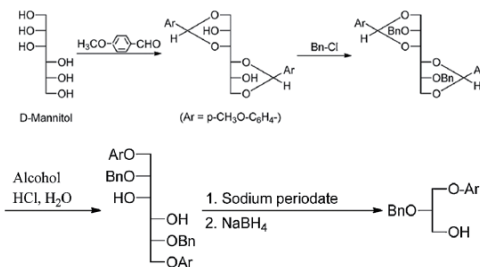
通过分析宿主细胞内酶催化反应磷脂产物的获得疾病发病机理与发病率也是近代生物技术的研究方向之一。磷脂和胆固醇是哺乳动物细胞双层膜的重要组成部分, 质膜、核膜、线粒体、高尔基体等细胞器均由磷脂双分子层形成。磷脂代谢异常会引起人体多种疾病, 包括肝病、呼吸系统疾病、自身免疫性疾病、神经系统疾病、心肌和骨骼肌疾病以及肿瘤^[15]。Huang, Q 使用超高效液相色谱-三重四极杆质谱仪通过测定 HBV 感染患者和细胞血清中的 10 类磷脂。结果表明, 在感染了 HBV 的 HepG2.2.15 细胞系中, 感染患者的 HbsAg (+) 血清中的 PC、PE 和 LPC 的含量增加, 而 PS、PG、PI 和 SPM 的含量降低。而 HBV 感染宿主的 PC 合成受 PCYT1A 和 LPP1 的调控, 因此 PCYT1A, LPP1 可能成为 HBV 治疗的新靶标^[16]。

三、合成磷脂

为了在分子水平上研究磷脂的生物化学机制，开发了各种磷脂合成路线，以获得不同分子模型的磷脂，满足脂质体制剂的药物靶向特性。在过去几十年中，随着脂质体制剂技术的快速发展和人类对药物新剂型的不断探索，对合成磷脂的总体需求逐渐增加。因此，快速、高效、大规模生产的合成磷脂具有良好的应用前景。

（一）以甘露醇为起始物料

以甘露醇为起始物料的经典合成路线见图2。D-甘露醇在无水氯化锌存在下乙酰化后得到1,2,5,6-二异丙基-D-甘露醇，用四乙酸铅处理（丙酮），得到1,2-二异丙基-sn-3-甘油醛，用硼氢化钠或氢化铝锂还原为（S）甘油1,2-丙酮；后者转化为sn-甘油-3-磷酸，然后转化为磷酸甘油酯。该合成方法化学反应步骤繁杂、耗时长、需要大量有机溶解和重金属，且中间产品稳定性差，可能发生部分外消旋^[17]，使得大规模合成甘油酯不切实际。



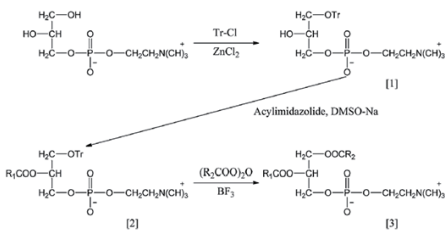
> 图2以甘露醇为起始物料合成磷脂

Shota Nakata^[17]首次以甘露醇为底物，诱导海洋酵母合成富含多不饱和脂肪酸的磷脂。在不存在盐度和存在盐度的情况下，每干细胞重量，R.fluvialis Y2从甘露醇中分别产生55.1%（w/w）和39.1%（w/w）的磷脂。与葡萄糖相比，甘露醇酶催化后产生的多不饱和脂肪酸，如亚油酸（C18:2）和亚麻酸（C18:3）含量更高。这表明甘露醇的氧化促进了R.fluvialis Y2中NADH依赖性脂肪酶去饱和酶的激活。

（二）以GPC为起始物料

以天然甘油磷酸胆碱（GPC）为起始物料，经有机合成或酶促法也可以合成具有特定脂肪酸的磷脂。

当使用有机化学方法时，GPC转化为1-O-三苯甲基GPC，然后酰化为1-三苯基-2-酰基GPC。在一锅反应中，三苯甲基被酰基取代（图3）。对于[2]至[3]的酰化步骤，可以使用酰基三唑代替脂肪酸酐。以三氟化硼醚为催化剂，于约0°C下反应30分钟，即可获得高产率、立体选择性强的终产物。因此，纯混合脂肪酸链PC可以通过三步程序获得，反应步骤少、收率高，因此制备工艺更易于进行规模放大。



> 图3以GPC为起始物料合成磷脂

当使用酶促法合成时，用选定的脂肪酸酯化GPC，得到二酰基-GPC。甘油主链第二位的脂肪酸可以用磷脂酶A2酶促选择性去除，形成1-单糖基-磷脂酰胆碱。单酰基磷脂酰胆碱第二个位置的羟基可以再酯化。根据磷脂种类需求，通过酶催化反应，再使用极性头基团如甘油、乙醇胺或丝氨酸取代胆碱极性头基分别制备PG、PE或磷脂酰丝氨酸。该合成路线的合成步骤的数量较低，并且需要较低量的有毒溶剂或化学品，但仍必须使用危险化学品。

除了需要天然磷脂的合成类似物之外，例如还设计了进一步的合成磷脂来优化脂质体的药物靶向特性、例如PEG酰化磷脂和阳离子磷脂1,2-二酰基-P-乙基磷脂酰胆碱^[19]，可溶性纳米磁性阳离子磷脂^[21]以及通过有机化学方法将磷脂转化为药物活性分子等^[22]（如磷脂前药MTP-PE），这些转化为药理学活性部分内容不在本综述的范围内。

四、天然磷脂和合成磷脂的用途

天然磷脂的生理毒性非常低，几乎可用于任何给药途径^{[23][24]}，如在药脂质体、立方体、药物-磷脂复合物等注射剂生产过程中作为乳化剂或中间体的助洗剂。另一方面，因市场中磷脂产品纯度千差万别，不同厂家生产的磷脂混合物中组分和各组分含量亦存在较大差异，在医药产品开发时，辅料的选择对于产品的质量发挥重要作用。

对FDA批准的辅料数据库中天然磷脂和合成磷脂的应用进行统计发现药生产企业使用合成磷脂作为赋形剂时，仅用于注射给药，而以天然磷脂包括大豆卵磷脂、葵花籽卵磷脂和鸡蛋卵磷脂作为赋形剂时，其给药途径则包含了口服制剂、胃肠外及注射给药途径。

脂质体、水包油乳液、静脉注射和缓释的混合胶束、肌肉注射和皮下注射的疫苗载体和药物悬浮液等用于静脉注射的药物制剂，既可以选择合成磷脂，也可以选择天然磷脂，表2介绍了分别采用天然磷脂和合成磷脂的产品。

表2以天然磷脂和合成磷脂为辅料的市售药物制剂

药品名称	药物活性物质	磷脂	适应症
两性霉素B脂质体注射液	两性霉素B	HSPC DSPC	毛霉菌疾病、曲霉毒素引起的内脏或身体疾病感染
枸橼酸柔红霉素脂质体注射液	枸橼酸柔红霉素	DSPC	HIV相关的卡波氏肉瘤
氟比洛芬酯注射液（亚微乳）	氟比洛芬酯	蛋黄卵磷脂	术后及癌症的镇痛
mRNA 新冠疫苗	mRNA	DSPC	新型冠状病毒
维他利匹特注射液	维生素A、D2、E、K1	注射用卵磷脂	静脉营养液
丙泊酚乳状注射液	丙泊酚	蛋黄卵磷脂	静脉麻醉药
口腔凝胶	N/A	DOPE	化疗后口腔溃疡

在用于肠外营养的10-30%水包油型乳剂中，蛋黄卵磷脂的浓度约为1.2%。甘油三酯的日最大剂量为2.5-3g/kg，成人每日最大给药剂量为0.30-0.36g/kg。此外，在水包油载药型乳剂中，蛋黄卵磷脂也可以作为乳化剂。

而在含有磷脂和胆酸盐的混合胶束制剂中,大多仅使用大豆磷脂。混合胶束制剂可作为增溶剂促进难溶性药物活性成分的溶解与吸收,或以含多种不饱和脂肪酸的大豆 PC 的为药物活性成分治疗肝病。含有大豆磷脂的混合胶束的临床毒性和静脉使用安全性也得到了充分的证明,根据大豆 PC 的浓度和 Essentiale/Lipostabil 产品的静脉注射剂量,可以得出每天至少可以静脉注射 4g 大豆 PC,符合 FDA 非活性物质数据库中以大豆磷脂作为辅料的最大日暴露量。

天然磷脂和合成磷脂还用于制备肺部给药的吸入制剂,用于治疗因婴儿时期肺上皮细胞发育不完全而引起的呼吸窘迫综合征^[25]。这种吸入制剂中通常含有动物来源磷脂的混合物,如 Infasuf 与 Survanta 载体均为天然牛肺提取物,含磷脂、中性磷脂,Infasuf 中含有连接蛋白 B 和 C (SP-B 和 SP-C) 的疏水性表面活性剂,而 Survanta 中除含有连接的蛋白基团的提取物外,还含有部分脂肪酸。Survaxin 的磷脂则主要为 DPPC、POPG-Na、棕榈酸、芥子碱。同样用于治疗肺部疾病,Tobi Podhaler 则以 DSPC 为乳化剂以产生多孔颗粒,用于治疗铜绿假单胞菌肺部感染^[25-26]。

五、结论

天然磷脂来源于可再生资源,采用更环保的工艺生产,与合成磷脂相比,可以以相对较低的成本大规模生产。它们符合监管机构的所有要求,在任何给药途径和任何剂型中都是安全的。合成磷脂含有化学上特定的极性头基和脂肪酸,但是用各种化学物质和溶剂合成的。根据所选的合成路线,它们可能含有中间体或副产物,并可能形成非天然对映体。合成磷脂只能以相对少量的高价获得。

在整个磷脂赋形剂市场上,与天然磷脂(包括氢化和酶修饰的磷脂)相比,合成磷脂在包含这些磷脂的许多药物产品中发挥的作用较小。它们的使用仅限于某些医药产品。如果合成磷脂的使用是不可避免的,则应使用从天然 PC 获得的 GPC 开始的合成路线的合成磷脂。通过这种方式,天然立体化学构型得到了保证,并且与天然磷脂相比,额外的生产步骤可以在最少额外使用溶剂和化学品的情况下进行。

为了避免在药物开发和生产过程中出现规模扩大的问题,应尽可能选择天然磷脂赋形剂而不是合成磷脂作为制剂。

参考文献

- [1]Shurtleff, W., Aoyagi, A., History of Soy Lecithin
- [2]李继. 磷脂的分离、改性及其在脂质体药物制剂中的应用研究 [D]. 甘肃: 中国科学院兰州化学物理研究所, 2009
- [3]Claire Gu é guen, Thibaut Ben Chimol, Margaux Briand, Kassandra Renaud, M é lodie Seiler, Morgane Ziesel, Patrick Erbacher, Malik Hellal,Evaluating how cationic lipid affects mRNA-LNP physical properties and biodistribution,European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2023
- [4]Pankaj Singla, Rakesh Kumar Mahajan,Unusual solubilization capacity of hydrophobic drug olanzapine in polysorbate micelles for improved sustained drug release,Journal of Molecular Liquids,Volume 359,2022,119256,ISSN 0167-7322,
- [5]Genoveva Morral-Ru í z, Mar í a Jos é Garc í a-Celma,Polyurethane and

- polyurea nanoparticles based on polyoxyethylene castor oil derivative surfactant suitable for endovascular applications,International Journal of Pharmaceutics, Volume 461, Issues 1 - 2,2014,Pages 1-13,
- [6]Shimojo, T., Abe, M., Ota, M., A method for determination of saturated phosphatidylcholine. J. Lipid Res. 1974, 15, 525 - 527.
- [7]国家统计局, 中国统计年鉴—2022
- [8]Wendel, A., in: Kirk, R. E., Othmer, D. F. (Eds.), Kirk - Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto 1995, pp. 191 - 210.
- [9]周婧. 高纯度蛋黄卵磷脂的制备工艺 [D]. 北京化工大学, 2011.
- [10]Christopher Rupp, Hartwig Steckel, Bernd W. M ü ller,Solubilization of poorly water-soluble drugs by mixed micelles based on hydrogenated phosphatidylcholine, International Journal of Pharmaceutics,Volume 395, Issues 1 - 2,2010,Pages 272-280,
- [11]Davis P F.Process for the hydrogenation of phosphatides.1962
- [12]Lekim, D., The resorption of lecithin administered orally and its physiologic implications, in: Soya Lecithin: Nutritional and Clinical Aspects: Proceedings of the First International Colloquium Held in Rome, Italy, Nov. 22, 1980, Cairella, M., Lekim, D. (Eds.), Societa Editrice Universo, Rome 1981, pp. 21 - 33.
- [13]Hama, S., Ogino, C. & Kondo, A. Enzymatic synthesis and modification of structured phospholipids: recent advances in enzyme preparation and biocatalytic processes. Appl Microbiol Biotechnol 99, 7879 - 7891 (2015)
- [14]Adlercreutz D, Budde H, Wehtje E (2002) Synthesis of phosphatidylcholine with defined fatty acid in the sn-1 position by lipase-catalyzed esterification and transesterification reaction. Biotechnol Bioeng 78:403 - 411
- [15]Shin-ya Morita, Yoshito Ikeda,Regulation of membrane phospholipid biosynthesis in mammalian cells,Biochemical Pharmacology,Volume 206,2022,115296
- [16]Huang, Q., Lei, H., Ding, L.*et al.*Stimulated phospholipid synthesis is key for hepatitis B virus replications.*Sci Rep* 9, 12989 (2019).
- [17]Anatoly N. Pinchuk, Boris I. Mitsner, Vitaly I. Shvets, Synthesis of enantiomerically pure ether lipid analogues from d-mannitol, Chemistry and Physics of Lipids Volume 65, Issue 1, 1993, Pages 65-75
- [18]Shota Nakata, Mamoru Hio, Ryuichi Takase, Shigeyuki Kawai, Daisuke Watanabe, Wataru Hashimoto,Polyunsaturated fatty acids-enriched lipid from reduced sugar alcohol mannitol by marine yeast Rhodosporidiobolus fluvialis Y2,Biochemical and Biophysical Research Communications,Volume 526, Issue 4,2020,Pages 1138-1142
- [19]Synthesis of Multiacyl Poly(ethylene glycol) for the Conjugation of Cytochrome c to Phospholipid Vesicle Haruki Ohkawa, Yuji Teramura, Shinji Takeoka, and Eishun Tsuchida Bioconjugate Chemistry 2000 11 (6), 815-821
- [20]MacDonald, R. C., Rakhmanova, V. A., Choi, K. L., Rosenzweig, H. S., Lahiri, M. K., O - Ethylphosphatidylcholine: A metabolizable cationic phospholipid which is a serumcompatible DNA transfection agent. J. Pharm. Sci. 1999, 88, 896 - 904.
- [21]Babak Kaboudin, Hiroshi Aoyama, Akihiro Sugiyama, Yoko Endo-Takahashi, and Yoichi Negishi Organic Phase-Soluble Nanomagnetically Cationic Phospholipid: Synthesis, Characterization, and In Vitro Transfection Activity ACS Applied Materials & Interfaces 2023 15 (28), 33437-33443
- [22]Blom, D.J., Raal, F.J., Santos, R.D. et al. Lomitapide and Mipomersen—Inhibiting Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) and apoB100 Synthesis. Curr Atheroscler Rep 21, 48 (2019).
- [23]Fahima Dilnawaz*Polymeric Biomaterial and Lipid Based Nanoparticles for Oral Drug DeliveryVolume 24, Issue 22, 2017Page: [2423 - 2438]
- [24]Mahajan, M., Kaur, M., Thakur, S. et al. Solid Lipid Nanoparticles as Carrier to Increase Local Bioavailability of Acitretin After Topical Administration in Psoriasis Treatment. J Pharm Innov 18, 220 - 237 (2023)
- [25]Gregory, T. J., Steinberg, K. P., Spragg, R., Gadek, J. E. et al., Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997, 155, 1309 - 1315.
- [26]Geller, D. E., Weers, J., Heuerding, S., Development of an inhaled dry - powder formulation of tobramycin using Pulmo- Sphere technology. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2011, 24, 175 - 182.