

Phospholipids in Drug Delivery Systems

Laleh Adlnasab*, Fatemeh Ghaffarzadeh

Department of Chemistry, Chemical and Petrochemical Institute, Standard Research
Institute, P.O. Box: 31745-139, Karaj, Iran

Received: 8 November 2016, Accepted: 28 November 2016

Abstract

The main aim in drug delivery systems, is to increase drug bioavailability at specific time and location of the body, the ability to maintain a relatively constant drug concentration in the specific period of time, adjustable release rate of the drug, the ability to deliver multiple drug substances, increasing the efficiency and reducing the side effects on the other non-diseased host tissues. Some therapeutic agents such as proteins/peptides, nucleic acids, anti-carcinogens, and other drugs, used nowadays, may have the drawbacks of low bioavailability, rapid clearance, high toxicity and very harmful side effects. The invention of drug delivery and drug carriers has created a revolution in the treatment of many diseases which is increasing in progress. Phospholipids are compounds with bipolar nature due to the presence of phosphate group, a hydrophilic head and two lipophilic branches. Phospholipids can carry hydrophilic and hydrophobic pharmaceutical compounds in a structure compatible with living cells and serve their penetration in living cells and into the target cell. Phospholipids as surface-active wetting agents cover the surface of crystals to enhance the hydrophilicity of hydrophobic drugs and higher efficiency in drug delivery. In this paper, studies are extended to different kinds of phospholipids, their structures, their sources, physical properties, their complexes with drugs, phospholipid micelles and effective factors in their selection for drug delivery systems.

Key Words

phospholipid,
drug delivery,
bioavailability,
bipolar property,
therapeutic influence

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: laleh_adlnasab@standard.ac.ir

فسفولیپیدها و کاربردهای آنها در سامانه‌های رهایش دارو

لاله عدل‌نسب^{*}، فاطمه غفارزاده

کرج، پژوهشگاه استاندارد، پژوهشکده شیمی و پتروشیمی، گروه پژوهشی شیمی، صندوق پستی: ۳۱۷۴۵-۱۳۹

دریافت: ۱۳۹۵/۸/۱۸، پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۸

در سامانه‌های رهایش دارو، هدف افزایش زیست‌دسترسی به داروها در زمان‌ها و محل‌های خاص از بدن، قابلیت حفظ غلظت دارو در حدی به‌نسبت ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم سرعت رهایش دارو، قابلیت دارورسانی چندانگانه، افزایش اثربخشی دارو و کاهش آثار جانبی آن بر سایر سلول‌های سالم است. عوامل درمانی که امروزه در برخی موارد استفاده می‌شوند، نظیر پروتئین‌ها-پپتیدها، نوکلئیک اسیدها، ضدسرطان‌ها و سایر داروها، معایبی مانند کمبود زیست‌دسترسی، رهایش سریع، سمیت زیاد و آثار جانبی بسیار مضر دارند. از این رو، طراحی روش‌های رهایش و حامل‌های دارو، انقلابی را در زمینه درمان بسیاری از بیماری‌ها ایجاد کرده که در حال پیشرفت روزافزون است. فسفولیپیدها، ترکیباتی هستند که به‌علت دارابودن گروه فسفات، خاصیت دوقطبی داشته و دارای یک سر آب‌دوست و دو شاخه چربی‌دوست هستند. فسفولیپیدها می‌توانند ترکیبات دارویی آب‌دوست و چربی‌دوست را در یک ساختار سازگار با سلول زنده حمل کرده و آن‌ها را در نفوذ به درون سلول زنده و هدف یاری کنند. همچنین، آن‌ها با پوشاندن سطح بلورها به‌عنوان مواد فعال سطحی (ترکندنده)، باعث افزایش آب‌دوستی داروهای آب‌گریز و افزایش کارایی دارورسانی می‌شوند. در این مقاله، انواع مختلف فسفولیپیدها، ساختار، منابع، خواص فیزیکی، کمپلکس آن‌ها با دارو، میسل‌های فسفولیپید و پارامترهای مؤثر در انتخاب این ترکیبات برای دارورسانی بررسی می‌شود.

بسیار ش

فصلنامه علمی-ترویجی

سال هفتم، شماره ۳

صفحه ۳۷-۲۶، ۱۳۹۶

ISSN: 2252-0449

چکیده



لاله عدل‌نسب



فاطمه غفارزاده

واژگان کلیدی

فسفولیپید،

رهایش دارو،

زیست‌دسترسی،

خاصیت دوقطبی،

اثر درمانی

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

laleh_adlnasab@standard.ac.ir

طبقه‌بندی شود. شکل ۱ ساختار گلیسروفسفولیپیدها و جدول ۱ نام گلیسروفسفولیپیدهای مختلف را با گروه سر متنوع، نشان می‌دهد [۲].

اسفینگومیلین

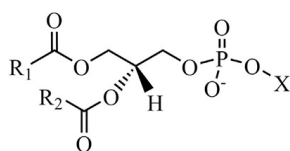
اسفینگومیلین (Sphingomyelin, SM)، جزء مهمی از غشای سلولی حیوانات است که در سال ۱۸۸۴، شناسایی شد. در سال ۱۹۲۷ ثابت شد، ساختار این ترکیب، N-آسیل اسفینوگوسین-۱-فسفاتیدیل کولین است (شکل ۱) و همه SMهای با منبع زیستی، دارای پیکربندی D-اریترو هستند. اگرچه فسفاتیدیل کولین (PC) و SM از نظر ساختار مولکولی بسیار شبیه هستند، ولی تفاوت‌هایی با یکدیگر دارند که عبارت‌اند از:

- زنجیر اصلی ساختار SM یک اسفینوگوسین است، در حالی که ساختار اصلی PC یک گلیسرول است.
- تعداد پیوندهای دوگانه سیس در زنجیرهای آسیل در مولکول PC حدود ده برابر بیشتر از مولکول SM است.
- طول آسیل SMهایی که به‌طور طبیعی وجود دارند، معمولاً بیشتر از ۲۰ است، در حالی که باقی‌مانده پارافین اسفینگوسین به‌طور نسبی کوتاه‌تر است، بنابراین SMها مولکول‌های نامتقارن

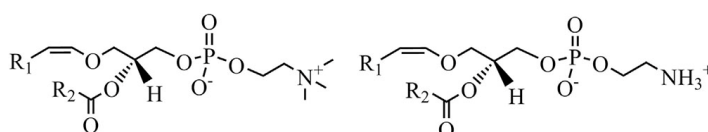
فسفولیپیدها مولکول‌هایی هستند که در آن‌ها گروه سر آب‌دوست و زنجیرهای آسیل آب‌گریز به الکل وصل می‌شوند و طیف وسیعی از فسفولیپیدها را ایجاد می‌کنند. به‌علت این تنوع، دست‌یابی به فسفولیپیدی مناسب برای درمان مؤثر در سامانه‌های رهایش دارو (DDS) دشوار است [۱]. فسفولیپیدها دارای خواص ویژه‌ای نظیر زیست‌سازگاری زیاد و دوگانه‌دوستی، خودگردایش، امولسیون‌کنندگی و ترکندگی هستند. آن‌ها، لیپیدهایی دارای فسفر، یک بخش قطبی و یک بخش غیرقطبی هستند که بر اساس الکل‌های موجود، می‌توان آن‌ها را به دو گروه گلیسروفسفولیپیدها و اسفینگومیلین‌ها تقسیم کرد.

گلیسروفسفولیپیدها

گلیسروفسفولیپیدها، فسفولیپیدهای اصلی هستند که در آن‌ها گلیسرول ساختار اصلی را تشکیل می‌دهد. همه فسفولیپیدهای طبیعی ساختار α و پیکربندی L دارند. ساختار شیمیایی گلیسروفسفولیپیدها می‌تواند برحسب گروه سر، طول و اشباع‌شدن زنجیرهای کناری آب‌گریز، نوع پیوند بین بخش آلیفاتیک و زنجیر اصلی گلیسرول و تعداد زنجیرهای آلیفاتیک



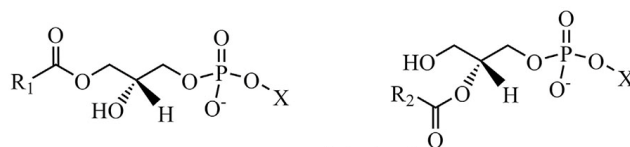
استر گلیسروفسفولیپید



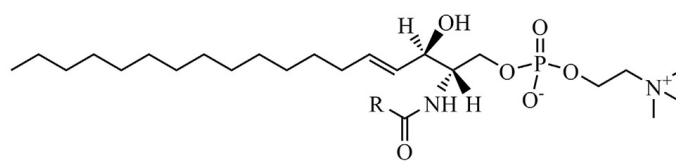
کولین پلاسمالوژن

اتانول آمین پلاسمالوژن

اتر گلیسروفسفولیپید



ایزوفسفولیپید



اسفینگومیلین

شکل ۱- ساختارهایی از فسفولیپیدها [۲].

جدول ۱- فسفولیپیدهای عمومی استفاده شده [۲].

فسفولیپید	نام کامل	گروه عاملی X	بار خالص در pH خنثی
PC	فسفاتیدیل کولین		۰
PE	فسفاتیدیل اتانول آمین		۰
PS	فسفاتیدیل سرین		-۱
PA	فسفاتیدیک اسید		-۱
PI	فسفاتیدیلینوسیتول		-۱
PG	فسفاتیدیل گلیسرول		-۱
CL	کاردیولپین		-۲

بار برای توصیف ماده نارنجی رنگ چسبناک جدا شده از زرده تخم مرغ استفاده شد. پس از ۲۰ سال، جزء کولین در لسیتین تشخیص داده شد. منابع اصلی فسفولیپیدها شامل روغن های گیاهی (دانه سویا، تخم پنبه، ذرت، گل آفتابگردان و دانه کلزا) و بافت حیوانی (زرده تخم مرغ و مغز گاو) هستند. زرده تخم مرغ و دانه سویا مهم ترین منابع برای فسفولیپیدها هستند که تفاوت های آنها به شرح زیر است:

- لسیتین زرده تخم مرغ دارای مقدار بیشتری از PC است.
- فسفولیپیدهای زرده تخم مرغ دارای اسیدهای چرب غیر اشباع زنجیر بلند بوده و به طور عمده آراشیدونیک اسید (AA) و دوکوساهگزانوئیک اسید (DHA) هستند که در لسیتین های دانه سویا وجود ندارند.

- لسیتین های حیوانی دارای ویژگی هایی به خاطر وجود SM هستند.

- سطح اشباع شدن لسیتین های زرده تخم مرغ بیشتر از لسیتین های دانه سویا بوده و پایداری اکسایشی بهتری دارند [۴].
هزینه فسفولیپیدهای طبیعی کمتر از نوع سنتزی یا نیمه سنتزی است. فسفولیپیدهای طبیعی هرچه خالص تر باشند، قیمت بیشتری دارند.

هستند. طول زنجیرهای آسیل PCها متوسط (۱۶-۱۸) بوده و طول دو زنجیر تقریباً یکسان است. PCها مولکول های متقارنی هستند.

- SMها قابلیت تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی و درون مولکولی را دارند، بنابراین SM و PC تفاوت مهمی در خواص ماکروسکوپی دارند.

- گستره تبدیل فاز (TC) همه SMهای طبیعی ۳۰-۴۵°C بیش از PCهای طبیعی است.

- مشاهدات فراوان نشان داده است، SM و کلسترول برهم کنش بسیار قوی دارند [۳].

منابع اصلی فسفولیپید

با توجه به منابع، فسفولیپیدها می توانند به دو نوع طبیعی و سنتزی تقسیم بندی شوند.

فسفولیپیدهای طبیعی

اولین بار در سال ۱۷۹۳، ترکیبات آلیفاتیک کمپلکس شناسایی شدند که بعدها در سال ۱۸۱۲ فسفولیپیدهایی در مغز انسان و در سال ۱۸۴۶ در زرده تخم مرغ کشف شد. واژه لسیتین اولین

فسفولیپیدهای سنتزی

سنتز فسفولیپیدها شامل دو روش نیمه‌سنتزی و سنتز کامل است. در روش نیمه‌سنتزی گلیسروفسفولیپیدها به تغییر گروه‌های سر، دم یا هر دو در فسفولیپیدهای طبیعی اشاره دارد. بنابراین، روش نیمه‌سنتزی، در مقایسه با روش سنتز کامل، به مراحل واکنش کمتری نیاز دارد. روش‌های نیمه‌سنتزی گلیسروفسفولیپیدها به‌طور عمده شامل موارد زیر است:

- پیوندهای دوگانه فسفولیپیدهای طبیعی، هیدروژن‌دار می‌شوند تا فسفولیپیدهای اشباع شده با دمای ذوب و پایداری اکسایشی بیشتر به دست آیند.

- آسیل‌زدایی PC طبیعی با مشتق آسیل فعال شده، sn-گلیسرو-۳-فسفوکولین (GPC) را آسیل‌دار کرده و PC دلخواه را ایجاد می‌کند.

- فسفولیپاز D، گلیسروفسفولیپیدها را برای تولید فسفاتیدیک اسید (PA) کاتالیز می‌کند. پذیرنده‌های دارای هیدروکسی (مانند گلیسرول و سرین) می‌توانند به PA متصل شوند تا گروه سر کولین را به گروه سر الکل‌های فسفردار شده گوناگون تبدیل کنند. سنتز کامل گلیسروفسفولیپیدها به‌صورت تشکیل پیوندهای استری یا اتری متصل به بخش غیرقطبی زنجیر گلیسرول بوده و اتصال سر قطبی است. گلیسروفسفولیپیدهای سنتزی مزیت‌هایی نظیر تک‌جزئی بودن و خواص پایدار را دارند. فرایند نیمه‌سنتزی SM شامل آسیل‌زدایی عصاره SM طبیعی برای به‌دست آوردن اسفینگوسین فسفوکولین است که سپس با اسید چرب مد نظر آسیل‌دار می‌شوند تا SM به‌دست آید. معلوم شده است، طی فرایند آسیل‌زدایی-آسیل‌دارشدن مجدد، مقدار زیادی ایزومر فضایی L-تریو تشکیل می‌شود که محصول نهایی مخلوطی از ایزومرهای فضایی D-اریترو و L-تریو است [۵].

خواص فیزیولوژیکی فسفولیپیدها

فسفولیپیدها اجزای ضروری همه غشاهای سلولی و زیرسلولی بوده و به‌طور گسترده در انسان‌ها، حیوانات، گیاهان و غیره توزیع شده‌اند. آنها می‌توانند به نحوی آرایش یابند که غشای دولایه به‌وجود آورند. افزون بر این برای ایجاد غشا، فسفولیپیدها، لیپوپروتئین‌های پراکنده را دور هم جمع می‌کنند که وظیفه اصلی آنها انتقال تری‌گلیسیریدهای چربی‌دوست و کلسترول‌ها در خون آب‌دوست است. در بدن انسان، فسفولیپیدها عوامل امولسیون‌کننده هستند. فسفولیپیدها همراه با کلسترول‌ها و اسیدهای صفراوی، میسل‌های مخلوط در کیسه صفرا را تشکیل

می‌دهند تا جذب مواد محلول در چربی را افزایش دهند. همچنین، بدن انسان فسفولیپیدها را به‌عنوان عوامل فعال سطحی ترکنده در شش، غشای خارجی قلب، مفاصل و غیره استفاده می‌کند. انواع مختلف فسفولیپیدها خواص عمومی کلی را دارا هستند، ولی عملکرد خواص فیزیولوژیکی منحصر به خود را نیز دارند [۶].

خواص فیزیکی فسفولیپیدها

فسفولیپیدهای چندشکلی در آب

فسفولیپیدها در آب می‌توانند، انواع مختلفی از مجموعه‌ها، نظیر میسل‌ها، لیپوزوم‌ها، و فاز هگزاگونالی (HII) را تشکیل دهند که به شکل‌های مولکولی فسفولیپیدها وابسته‌اند و خواص فیزیکی مختلف دارند.

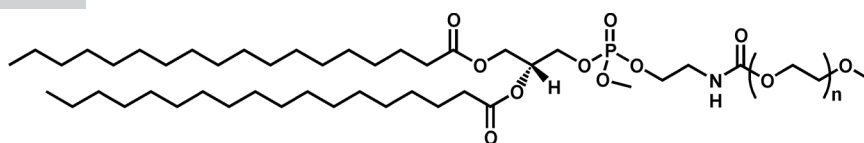
عوامل تنظیم لیپیدهای چندشکلی

لیپیدهای غیر دولایه، مانند PE غیراشباع، می‌توانند در ساختاری دولایه، با وجود لیپیدهایی مانند PS پایدار شوند که دولایه را ترجیح می‌دهند. مشخص شده بین ۲۰٪ تا ۵۰٪ مولی از لیپیدهای دولایه، لازم است تا هنگامی که با لیپیدهای ساختار هگزاگونالی (HII)، مانند PE، مخلوط می‌شوند ساختار دولایه را حفظ کنند. اولویت‌های ساختاری در این سامانه‌ها می‌تواند با عوامل مختلفی نظیر اندازه گروه سر، دما، غیراشباع بودن هیدروکربن، قدرت یونی، تشکیل مولکول‌های مخروطی وارونه و وجود کاتیون‌های دوظرفیتی چون Ca^{2+} تنظیم شود [۷] که در زیر برخی از آنها توضیح داده شده است:

- گروه کوچک‌تر سر PE (در مقایسه با PC) با ساختار H_{II} سازگار است. افزون بر این برای PE، افزایش درجه غیراشباع بودن دما، زنجیر آسیل و طول آن باعث افزایش شکل مخروطی و احتمال تشکیل فاز H_{II} می‌شود. دمای تبدیل (T_{bh}) به H_{II} با افزایش طول زنجیر و درجه غیراشباع بودن زنجیر آسیل PE کاهش می‌یابد. بسیاری از گونه‌های PE که به‌طور طبیعی وجود دارند، ترجیحاً فاز H_{II} را در دماهای زیستی انتخاب می‌کنند.

- آبدارشدن گروه سر می‌تواند چندشکلی را کنترل کند. برای PE، کاهش مقدار آب یا افزایش قدرت یونی به افزایش تمایل به ساختار H_{II} منجر می‌شود. افزون بر این، PG غیراشباع، CL و PA در شرایط غلظت زیاد نمک، می‌توانند فاز H_{II} را انتخاب کنند.

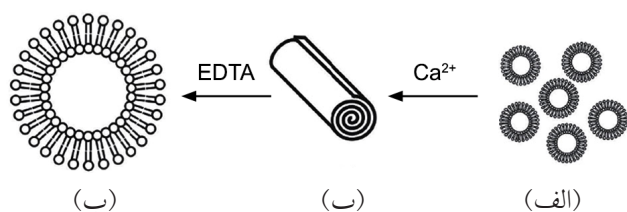
- برای سامانه‌های لیپید خالص، به‌طور مثال پروتون‌دار شدن کربوکسیل PS و فسفات PA در مقادیر pH کم، باعث ایجاد ساختار H_{II} می‌شود. مشاهدات مشابهی درباره سامانه‌های لیپید



شکل ۲- ساختار DSPE-PEG [۸].

طولانی و حفظ داروهای کپسولی شده دو عامل مهم برای انتخاب مناسب‌ترین غلظت مشتقات PE-PEG هستند.

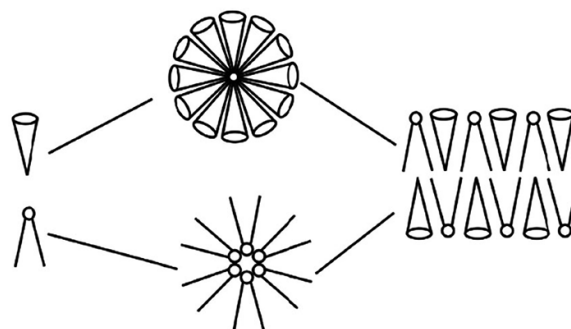
- در سال ۱۹۷۴، ساختارهای استوانه‌ای لیپید را با استفاده از دی‌لوریل فسفاتیدیل گلیسرول با افزودن Ca^{2+} و Mg^{2+} بررسی کردند. فسفولیپیدهای دارای بار منفی، نظیر PI، PA، PS، PG می‌توانند به‌عنوان قطعه‌های اصلی ساختار حلزونی به‌کار برده شوند. همچنین، مخلوط این فسفولیپیدها با سایر فسفولیپیدها می‌توانند ساختار حلزونی تشکیل دهند. برای مثال، گودال‌های تهیه شده از PC/PS (PS>۵۰٪) در مجاورت Ca^{2+} می‌تواند ساختار حلزونی را تشکیل دهند که غلظت بیشتری از Ca^{2+} مورد نیاز است. برای ساختار حلزونی نسبت مولی کاتیون‌های دوظرفیتی و فسفولیپیدها ۲:۱ است. افزون بر این، حذف کلسیم با کی‌لیت شدن به EDTA به حلزون غیرغلطان و تشکیل گودال‌های تک‌لایه-دولایه بزرگ منجر می‌شود. به‌طور کلی، ساختار فسفولیپیدها به وجود کلسیم، آب و اشباع یا غیراشباع بودن ترکیب بستگی دارد. برای فسفولیپیدهای اسیدی، ساختار به ترکیب اسید چرب بستگی دارد. برای سامانه‌های مخلوط شده، مخلوط فسفولیپیدهای اسیدی (نظیر PS-CL-PA-PG) با PE غیراشباع (فاز H_{II}) به وجود Ca^{2+} (و در بعضی موارد Mg^{2+}) حساس است که می‌تواند به تبدیل فاز دولایه به H_{II} منجر شود. ناتوانی Ca^{2+} در تشکیل ساختار حلزونی برای PG-PI-PA ممکن است به دلیل ماهیت به‌نسبت غیراشباع زنجیرهای آسیل باشد [۱۰]. شکل ۴ انواع شکل‌های ایجاد شده را نشان می‌دهد.



شکل ۴- نمای ساختار: (الف) وزیکول‌های تک‌لایه کوچک، (ب) کاکلیت، (پ) وزیکول تک‌لایه بزرگ. وزیکول‌های تک‌لایه کوچک تهیه شده از فسفولیپیدهای دارای بار منفی می‌توانند در مجاورت Ca^{2+} هنگام افزودن EDTA به عنوان عامل کی‌لیت کننده یون‌های فلزی تشکیل کاکلیت استوانه‌ای دهند [۱۰].

مخلوط شده وجود دارد.

- لیپوزوم‌های مرسوم به‌عنوان حامل‌های دارو با سامانه بیگانه‌خوار یک‌هسته‌ای (mononuclear phagocyte system, MPS) به‌کار گرفته شده‌اند. در حال حاضر، افزایش زمان گردش لیپوزوم‌ها به‌طور درون‌تنی، مورد توجه دانشمندان است. مطالعه لیپید سنتزی مد نظر قرار گرفته است که قابلیت افزایش زمان گردش و ایجاد دولایه‌های پیوندی با پلیمر را داشته باشد. بهترین نوع این لیپید، دارای پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) پیوند شده به PE است [۸]. به‌طور مثال، در شکل ۲، PEG₂₀₀₀-دی‌استارویل فسفاتیدیل‌کولین (DSPE)، فسفولیپیدی PEG دار شده است که لایه PEG معمولاً به‌عنوان مانع استری برای پایدارکردن مجموعه‌های مولکولی، عمل می‌کند. ساختارهای نانو براساس DSPE-PEG₂₀₀₀ نقش مهمی در سامانه‌های رهایش دارو (DDS)، به‌ویژه در فراورده دارویی تاکسول (مورد تأیید FDA) دارند. به هر حال، غلظت مشتقات PE-PEG می‌تواند بر ساختار و خواص لیپوزوم‌ها اثر بگذارد. برای فسفولیپید PEG دار شده، هر قدر اندازه PEG متصل شده بزرگ‌تر باشد، فسفولیپید بیشتر گوه‌مانند خواهد بود. بنابراین، مولکول‌های مخروطی شکل فسفولیپید-PEG₂₀₀₀ و فسفولیپید-PEG₅₀₀₀ میسل‌ها را در محلول تشکیل می‌دهند و دی‌استارویل آن‌ها می‌تواند در غلظت‌های زیاد فسفولیپید-PEG، DSPC، دولایه‌ای را به میسل‌ها تبدیل کند. به‌طور کلی، بسته به نوع PEG و غلظت فسفولیپید-PEG ساختارهای مختلفی تشکیل می‌شود (شکل ۳) [۹]. برای دست‌یابی به هدف، زمان گردش



شکل ۳- فسفولیپیدهای مخروطی شکل (فاز H_{II}) و لیپیدهای مخروطی شکل معکوس (میسل) مکمل یکدیگرند. مخلوط این دو، می‌تواند ساختار دولایه ایجاد کند [۹].

دمای تبدیل فاز فسفولیپیدها

دمای تبدیل فاز فسفولیپیدها (T_c)، دمایی است که در آن فسفولیپیدها از حالت ژل به بلورهای مایع تبدیل می‌شوند. عوامل متعددی بر دمای تبدیل اثرگذارند که عبارت‌اند از:

- ماهیت گروه سر قطبی: PC و PG با زنجیرهای هیدروکربنی مشابه، دمای تبدیل مشابه دارند، ولی PE نظیر آن T_c بیشتری دارد. به‌طور مثال، T_c برای دی‌پالمیتویل فسفاتیدیل کولین (DPPC) و دی‌پالمیتویل فسفاتیدیل گلیسرول (DPPG) هر دو 41°C است، در حالی که برای دی‌پالمیتویل فسفاتیدیل اتانول‌آمین (DPPE)، این دما 63°C است، که به‌دلیل برهم‌کنش قوی‌تر گروه سر است.

- طول زنجیرهای هیدروکربنی: فسفولیپیدها با زنجیرهای هیدروکربنی بلندتر دمای تبدیل بیشتری دارند. به‌طور مثال، T_c مربوط به DSPC، 55°C و DPPC، 41°C است.

- درجه اشباع زنجیرهای هیدروکربن: برای فسفولیپیدهای با گروه سر و طول زنجیر آلیفاتیک یکسان، اشباع زیاد زنجیرهای هیدروکربنی دمای تبدیل را افزایش می‌دهد. به‌طور مثال، T_c مربوط به DSPC، 55°C است، در حالی که T_c دی‌اولئویل فسفاتیدیل کولین (DOPC)، 20°C است.

- خلوص: خلوص کم فسفولیپیدها گستره دمای تبدیل را افزایش می‌دهد [۱۱].

کاربرد فسفولیپیدها در سامانه‌های دارورسانی

لیپوزوم‌ها، توسعه سامانه دارورسانی لیپوزومی

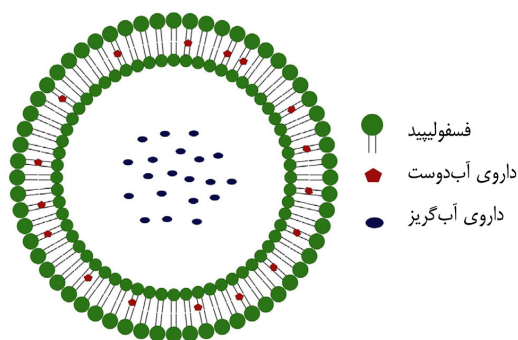
لیپوزوم‌ها، گودال‌های تهیه شده با فسفولیپیدها به‌عنوان ماده اصلی هستند که ساختار آنها مشابه غشای سلولی است. لیپوزوم‌ها به‌عنوان حامل دارورسانی، مزایایی از قبیل رسانش داروهای چربی‌دوست و آب‌دوست (شکل ۵)، خواص رهاسازی کنترل شده، میل ترکیبی سلول، سازگاری بافتی، کاهش سمیت دارو و بهبود پایداری دارو را دارا هستند. لیپوزوم‌ها می‌توانند به‌عنوان حامل‌های داروهای ضدتومور، ضدقارچ، مسکن، ژن‌درمانی و واکسن‌ها به‌کار برده شوند [۱۲].

پارامترهای متنوع در انتخاب فسفولیپیدهای مناسب برای تهیه

لیپوزوم‌ها

منبع فسفولیپیدها

فسفولیپیدهای سنتزی و طبیعی مزایا و معایبی دارند. مزیت



شکل ۵- نمایی از لیپوزوم [۱۳].

فسفولیپیدهای سنتزی، پایداری خواص و خلوص زیاد بوده و عیب آنها قیمت زیاد است. با وجود این، مزیت‌های فسفولیپیدهای طبیعی، قیمت کم و عیب آنها، کنترل‌ناپذیری خلوص این ترکیبات بوده که ماهیت آنها به‌علت متابولیز شدن به لیپوفسولیپیدها در فرایند ذخیره‌سازی، ناپایدار است. بنابراین، زمانی که لیپوزوم از فسفولیپیدهای طبیعی تهیه می‌شوند، به منبع فسفولیپیدها باید توجه شود. همچنین، مطالعه قابلیت حمل دارو به‌وسیله لیپوزوم و PCها نشان داده است، کارایی کپسولی شدن لیپوزوم‌های فسفاتیدین کولین تخم‌مرغ (EPC) بیشتر از لیپوزوم‌های فسفاتیدین کولین دانه سویا (SPC) بوده و سرعت رهایش لیپوزوم‌های EPC بیشتر است و قابلیت زیاد حمل دارو دارند.

لیپوزوم‌های حساس به pH

این نوع لیپوزوم‌ها برای جلوگیری از تخریب داروها تهیه می‌شوند. دی‌اولئویل فسفاتیدیل اتانول‌آمین (DOPE) معمولاً برای تهیه این نوع لیپوزوم‌ها استفاده می‌شود. برای تشکیل لیپوزوم پایدار مواد دارای گروه‌های اسیدی به DOPE اضافه می‌شوند. لیپوزوم‌ها به‌خاطر این گروه‌ها حساس به pH می‌شوند. چون در pH خنثی، یون کربوکسیل اسید چرب می‌تواند دافعه الکتروستاتیکی مؤثری فراهم کرده و فاز پایداری را از لیپوزوم ایجاد کند. در pH اسیدی گروه‌های کربوکسیل اسید چرب، پروتون‌دار می‌شوند که موجب تشکیل لیپوزوم ناپایدار، تجمع آنها و رهایش دارو از آنها می‌شود. وجود DOPE آب‌گریزی غشای لیپوزوم را افزایش داده و برهم‌کنش با دولا‌یه چربی را زیاد می‌کند. برای افزایش پایداری این نوع لیپوزوم‌ها دو راه وجود دارد که عبارت‌اند از:

- گردش طولانی این نوع لیپوزوم‌های دارای DOPE، که افزایش DSPE-PEG به آنها باعث افزایش زمان گردش لیپوزوم‌ها در خون می‌شود و

- اتصال پلیمرهای حساس به pH به لیپوزوم‌ها.

لیپوزوم‌های حساس به دما

لیپوزوم‌ها دمای ویژه T_g (دمای بیشتر از دمای فیزیولوژیکی ولی کمتر از 42°C) دارند که در این دما لیپوزوم از فاز ژلی به فاز بلوری مایع منتقل شده و داروهای کپسولی‌شده آزاد می‌شوند. اخیراً لیپوزوم‌های حساس به دما بیشتر بر پایه DPPC ($T_g=41^\circ\text{C}$) هستند. این نوع لیپوزوم‌های خالص، آزادسازی دارو را افزایش می‌دهند، ولی مقدار و سرعت آزادسازی به نسبت کم است. افزایش سایر لیپوزوم‌ها (به‌طور عمده DSPC و فسفاتیدیل‌کولین سویای هیدروژن‌دار (HSPC)) به DPPC اثر مثبتی روی مقدار و آزادسازی دارو دارد. با وجود این، T_g لیپوزوم‌های ترکیبی DPPC/DSPC افزایش می‌یابد. به‌علاوه DSPC افزوده شده، محدوده T_g را افزایش می‌دهد. ترموداکس لیپوزوم گرمایی دارای لیزوفسفولیپید از شرکت Celsion است. ترکیب ترموداکس در اثر فرسایش گرمایی بسامد رادیویی آثار درمانی را افزایش نمی‌دهد. یکی از دلایل، نشت داروی بارگذاری شده در ترموداکس است که به از بین رفتن دارو قبل از رسیدن به محل هدف منجر می‌شود. بنابراین برای دستیابی به اثر مدنظر بهتر است، ترکیب لیپید تغییر یابد. روش دیگر برای آماده‌سازی لیپوزوم‌های حساس به گرما، ترکیب کردن پلیمرهای حساس به دما در این لیپوزوم‌هاست [۱۳].

انواع فسفولیپیدهای مؤثر بر کارایی دارورسانی

لیپوزوم‌های موجود در ترکیب شبیه لایه بیرونی گلبول قرمز، مقاومت ویژه‌ای به رهایش دارو دارند. در گلبول قرمز PC و SM در لایه بیرونی هستند، در حالی که PE و PS در لایه درونی قرار دارند. افزون بر این، زنجیرهای آسیل چرب فسفولیپیدها در لایه بیرونی نسبت به لایه درونی بسیار اشباع شده‌اند. لیپوزوم‌های شامل فسفولیپیدهای باردار منفی مانند PG، PS و PA می‌توانند از سامانه گردش خون سریع حذف و روی MPS مستقر شوند. در عوض، لیپوزوم‌های شامل گانگلوئیدهای باردار منفی (GM_1) و PI قابلیت جذب به‌وسیله MPS را مهار کرده و زمان گردش را طولانی می‌کنند. بنابراین، سرعت رهایش نمی‌تواند فقط با بار منفی توضیح داده شود. آب‌دوستی سطح و سیالیت غشا بر زمان گردش لیپوزوم‌ها مؤثر است. افزایش استحکام لیپوزوم‌ها به‌وسیله فسفولیپیدهای ترکیبی با دمای بیش از T_g (برای مثال DSPC) و فسفولیپیدهای بسیار محکم شبیه SM می‌تواند ترخیص آن‌ها

را به‌وسیله MPS کاهش دهد. افزایش SM در فرمول‌بندی لیپوزوم‌ها، نه تنها توزیع لیپوزوم‌ها به MPS را کاهش می‌دهد، بلکه ساختار غشا را نیز پایدار می‌کند. زنجیر چربی با یک پیوند آمیدی در مولکول SM به پیکره متصل می‌شود، در حالی که در گلیسروفسفولیپیدها، زنجیرهای آلیفاتیک به پیکره مولکول به‌وسیله پیوند استری متصل می‌شوند. در داخل بدن، پیوندهای آمیدی سخت‌تر از پیوندهای استری، به‌وسیله آنزیم‌ها آب‌کافت و تجزیه می‌شوند و پایدارتر هستند. افزون بر این، SM می‌تواند پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی تشکیل دهد و لایه‌ها را محکم کند. بنابراین، فسفولیپیدها می‌توانند برای آماده‌سازی لیپوزوم‌ها مطابق با محل بیماری انتخاب شوند [۱۴].

پدیده رهایش از خون‌شتابی

وقتی لیپوزوم‌های PEG دار شده درون بدن حیوانی به‌طور مکرر تزریق می‌شود، دوز دوم لیپوزوم‌ها به‌سرعت از جریان خون رها شده و در کبد و طحال تجمع می‌کنند. به این پدیده رهایش از خون‌شتابی (accelerated blood clearance, ABC) گفته می‌شود.

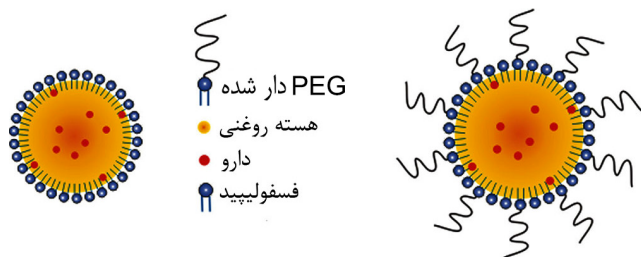
پارامترهای مؤثر بر این پدیده عبارت‌اند از:

الف- دوز فسفولیپیدها: برای مثال وقتی دوز اول فسفولیپیدهای لیپوزومی ترکیبی PEG دار شده (HEPC) بیش از $1 \mu\text{mol/kg}$ در خرگوش‌ها باشد، تزریق دوم نمی‌تواند پدیده ABC را القا کند. به‌طور کلی، القا و بزرگی پدیده ABC به دوز اولیه و ثانویه فسفولیپیدهای لیپوزومی PEG دار شده بستگی دارد.

ب- نوع فسفولیپیدها: پدیده ABC لیپوزوم‌های تهیه شده به‌وسیله فسفولیپیدهای غیراشباع (EPC، SPC و ESM) نسبت به نوع اشباع (DPPC و HSPC) بیشتر است [۱۵].

امولسیون‌های داخل وریدی لیپید

این امولسیون‌ها دارای مزیت‌های بسیاری شامل هدف‌گیری و کاهش سمیت دارو هستند. فسفولیپیدها به‌عنوان سطح‌فعال‌های زوج‌یونی و عامل امولسیون‌کننده امولسیون‌های نوع آلی به آبی می‌توانند به‌کار روند. این ترکیبات به‌علت خواص زیستی و غیرسمی به‌عنوان امولسیون‌کننده در تزریق‌های داخل وریدی استفاده می‌شوند. امولسیون‌های نوع آلی به آبی از دو بخش عمده تشکیل شده‌اند: هسته روغن و عامل‌های امولسیون‌کننده روی سطح. مقدار زیادی از داروهای چربی‌دوست می‌توانند در هسته آب‌گریز امولسیون‌ها حل شوند. عیب اصلی فسفولیپیدها به عنوان امولسیون‌کننده در فرایند امولسیون‌شدن، سترون‌سازی و



شکل ۶- نمایی از امولسیون: (الف) معمولی و (ب) PEG دار شده [۱۷].

افزوده می‌شوند (شکل ۶). مشتقات PEG دار شده باعث کاهش آب‌دوستی و پایداری فضایی سطح امولسیون می‌شود. با وجود این، تزریق‌های تکراری امولسیون‌های PEG دار شده می‌تواند پدیده ABC را القا کند [۱۶-۱۷].

میسل‌ها

طی کاربردهای فسفولیپیدها در سامانه‌های میسلی، میسل‌های فسفولیپید و مخلوط نمک صفرا (PC-bile salt) القا می‌شوند.

میسل‌های مخلوط نمک صفرا-PC

در میسل‌های مخلوط کلاسیک (MMs)، مولکول‌های فسفولیپید انحلال‌ناپذیر در آب با سایر فعال‌های سطحی، مانند نمک صفرا، با تشکیل MMs می‌توانند داروهای با انحلال‌پذیری ضعیف را کپسولی کنند. در نمک صفرا کبد مواد شیمیایی شبیه شوینده را تولید می‌کند که در کیسه صفرا ذخیره می‌شوند. این مواد می‌توانند مقدار زیادی از PC را حل کرده و محلول شفافی از MMs تشکیل دهند که جذب مواد محلول در چربی را افزایش می‌دهند. بنابراین، میسل‌های نمک صفرا-PC به عنوان حامل هستند که می‌توانند انحلال‌پذیری داروهای کم‌محلول را بیشتر کنند. پژوهش‌ها نشان می‌دهند، PC می‌تواند در برابر شکستن غشای پلاسما به‌وسیله نمک صفرا حفاظت شود. تزریق داخل وریدی میسل‌های SPC و گلیکولیک اسید، پایداری و سازگاری خوبی نشان می‌دهند. دو نوع اساسی مختلف میسل‌های نمک صفرا-PC بسته به نسبت آن‌ها وجود دارد. وقتی نسبت مولی نمک صفرا به لسیتین کمتر از ۲ به ۱ است، ذرات رنگی شبیه به آرایه دولایه لسیتین دارند. زمانی که نسبت مولی بیشتر از ۲ به ۱ است، انواع مختلف ساختار میسلی به‌وجود می‌آید (شکل ۷). بنابراین، نقص میسل‌های ترکیبی نمک صفرا-PC این است که تغییر در نسبت لسیتین به نمک صفرا یا در غلظت کل باعث تغییر در اندازه و ساختار میسل می‌شود [۱۸].

ذخیره‌کردن است. مخلوط فسفولیپیدهای مشتق شده از زرده تخم‌مرغ پرندگان و دانه سویا قابلیت امولسیون‌کنندگی قوی‌تری نسبت به جزء تشکیل‌دهنده تنها دارند. ماهیت فیزیکی لسیتین‌ها و پایداری امولسیون نهایی می‌تواند بسته به منابع و درجه خالص‌سازی امولسیون‌ها، تغییر کند. اجزای تشکیل‌دهنده PC خواص سطح امولسیون‌های چرب را تعیین می‌کند و بر توزیع آن‌ها در بدن اثر می‌گذارد.

لنز و همکاران رفتار امولسیون‌ها را در درون بدن با EPC، DPPC، DMPC و ۱-پالمیتوئیل-۲-تئوئیل فسفاتیدیل‌کولین (POPC) به‌عنوان امولسیون‌کننده مطالعه کرده‌اند. امولسیون‌ها در اندازه حدود ۱۵۰ nm تهیه شدند که با تزریق آن‌ها به درون خون خرگوش‌های زنده، سرعت حذف فرمول‌بندی‌ها به‌وسیله DPPC به‌عنوان امولسیون‌کننده کاهش می‌یابد. امولسیون‌های چرب پایدار شده با EPC و ۱-پالمیتوئیل-۲-اولئوئیل فسفاتیدیل‌کولین (POPC) به‌طور یکسان متابولیز می‌شوند. تری‌آسیل گلیسرول‌ها به‌سرعت با لیپوپروتئین لیپاز (LPL) آبکافت شده، سپس با بقایای مشتق از امولسیون‌ها به‌وسیله کبد گرفته می‌شوند. فسفولیپیدها کندتر از امولسیون‌های تزریقی حذف می‌شوند و به کسری از لیپوپروتئین‌های پرچگالی (HDL) در پلاسما می‌پیوندند. امولسیون‌های شامل DPPC به‌طور متفاوت متابولیز می‌شوند. تری‌آسیل گلیسرول‌ها از پلاسما بسیار کند حذف می‌شوند که نشانگر رخ‌ندادن آبکافت LPL و تبدیل نشدن فسفولیپیدها به لیپوپروتئین پرچگالی است.

امولسیون‌های شامل DMPC تری‌آسیل گلیسرول‌ها و استرهای کلستروال امولسیون به‌سرعت حذف می‌شوند، ولی فسفولیپیدها به HDL تبدیل نمی‌شوند. برای امولسیون‌های DOPC، آزادسازی کندتر از امولسیون‌های EPC و POPC است، ولی به HDL تبدیل می‌شوند. Redgrave و همکاران نشان دادند، آزادسازی دارو به‌وسیله امولسیون‌های چرب پایدار شده DSPC پلاسما سریع‌تر از امولسیون‌های چرب پایدار شده DPPC است. اگرچه نوع DSPC می‌تواند با LPL به‌سختی آبکافت شود. SM جزء تشکیل‌دهنده بسیار مهم سطح لیپوپروتئین‌هاست که غلظت SM نقش اساسی در متابولیسم و توزیع امولسیون‌ها دارد. همچنین آن‌ها مشاهده کردند، افزودن SM به امولسیون‌ها موجب افزایش زمان گردش در پلاسما و کاهش جذب به‌وسیله کبد می‌شود. به‌تازگی برای افزایش زمان گردش امولسیون‌های داخل وریدی و افزایش اثر ضدتوموری داروها، مشتقات PEG دار شده به‌عنوان امولسیون‌کننده برای تهیه امولسیون‌های با زمان گردش طولانی

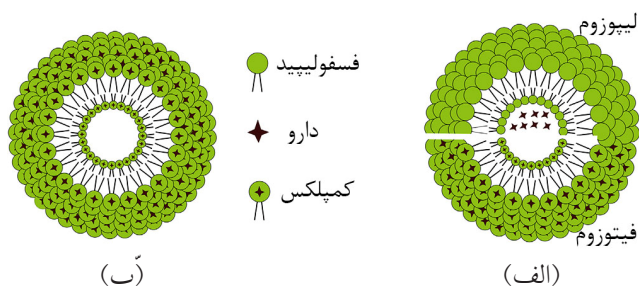
معین، میسل‌های استوانه‌ای را ایجاد می‌کند و انحلال‌پذیری داروها کاهش می‌یابد [۱۹].

کمپلکس‌های فسفولیپید-دارو

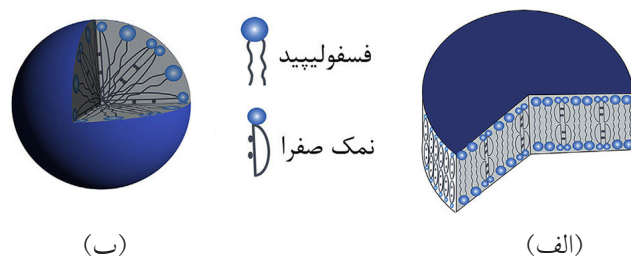
بسیاری از داروهای سنتزی و گیاهی به دلیل انحلال‌پذیری کم در آب یا نفوذ ضعیف در غشای زیستی دارای مشکل زیست‌همراهی ضعیف بوده و در درمان کارایی ندارند. اگر غلظت دارو در سیال دستگاه گوارش مناسب نباشد، به طور مؤثر منتقل نشده و جذب کاهش می‌یابد. با وجود این، اگرچه بیشتر مولکول‌های زیست‌فعال گیاهان، از لحاظ زیستی قطبی یا محلول در آب هستند، عبور آن‌ها به دلایل وزن مولکولی زیاد و انحلال‌پذیری چربی کم از غشای زیستی چربی دشوار است. مطالعات نشان داده است، آن‌ها فلاونوئیدهای طبیعی تمایل ویژه‌ای به فسفولیپیدها دارند. آن‌ها می‌توانند تشکیل کمپلکس‌هایی دهند که خواص زیستی مختلف و فعالیت‌های دارویی متفاوتی با داروهای مادر داشته باشند. بدین دلیل، امروزه کمپلکس‌های فسفولیپید-دارو یا فیتوزوم‌ها بسیار مورد توجه است. فیتوزوم‌ها به وسیله دومیچودوستی مشخص می‌شوند که باعث انحلال‌پذیری بهتر آن‌ها در سیال گوارشی شده و از سامانه غشایی چربی دوست یا بافت، بهتر جذب می‌شوند. کمپلکس‌های فسفولیپید-دارو می‌توانند زیست‌همراهی داروهای مادر را اصلاح کنند که انحلال‌پذیری آن‌ها در آب یا چربی ضعیف است. بنابراین، دو نوع دارو می‌تواند برای اصلاح خاصیت‌های زیست‌دارویی کمپلکس شود. افزون بر این برای اصلاح جذب دارو، کمپلکس‌های فسفولیپید-دارو دارای مزیت افزایش پایداری داروها و طولانی شدن مدت اثر داروها هستند.

مهم‌ترین تفاوت‌های بین فیتوزوم‌ها و لیپوزوم‌ها عبارت‌اند از:

- اندازه لیپوزوم‌ها بسیار بزرگ‌تر از فیتوزوم‌هاست.
- پیوندهای جدیدی در فیتوزوم‌ها تشکیل می‌شود، در حالی که هیچ پیوند شیمیایی در لیپوزوم‌ها تشکیل نمی‌شود.



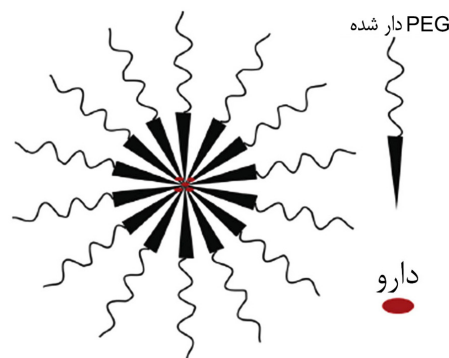
شکل ۹- نمایی از: (الف) ساختار لیپوزوم و (ب) تفاوت اصلی بین لیپوزوم و فیتوزوم [۲۰].



شکل ۷- مدل‌های مولکولی برای میسل‌های مخلوط: (الف) نوع غنی شده از لیسیتین و (ب) نوع غنی از نمک صفرا. نمک‌های صفرا به شکل زوج شده هستند تا از تماس گروه‌های هیدروکسیل (چرخه جامد) با گروه‌های غیرقطبی خودداری کنند [۱۸].

میسل‌های فسفولیپید

در سال ۱۹۹۴ مشاهده شد، مولکول‌های فسفاتیدیل اتانول آمین PEG دار شده می‌توانند میسل‌ها را در محیط آبی تشکیل دهند (شکل ۸). اگر مقدار PE-PEG بیش از حد بحرانی معین باشد، برای تهیه لیپوزوم‌های با گردش طولانی، مخلوط‌های مختلف با PE می‌توانند به جای لیپوزوم‌ها میسل‌ها را تشکیل دهند. پژوهش‌ها نشان داده است، جایگزینی DSPE با DOPE برای تشکیل میسل‌ها می‌تواند نیمه عمر گردش را کاهش دهد. اگرچه SSMMs مزیت‌های زیادی دارند، ولی عیب آن‌ها، قابلیت محلول‌سازی محدود برای داروهای با انحلال‌پذیری ضعیف است. در مواردی برای اصلاح محلول‌سازی دارو، ترکیبات اضافی تشکیل‌دهنده میسل برای تشکیل میسل‌های مخلوط پایدار فضایی (SSMMs) افزوده می‌شود. وارد کردن مقدار کمی EPC به درون سامانه میسلی فسفاتیدیل اتانول آمین PEG دار شده باعث افزایش حجم ناحیه آب‌گریزی میسل‌ها می‌شود و فضای زیادی برای داروهای آب‌گریز به منظور پایدارسازی ایجاد می‌کند. نتایج نشان می‌دهد، SSMMs با افزایش EPC، کارایی کپسولی شدن تاکسول را دو برابر می‌کند. اما مقدار EPC بیش از حد بحرانی



شکل ۸- نمایی از میسل PE-PEG [۹].

کاکلیت‌ها

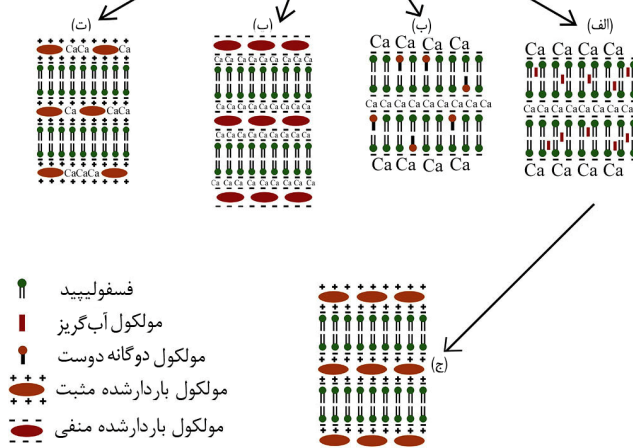
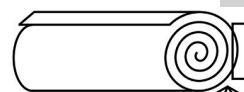
کاکلیت‌ها (cochleates) رسوبات دوظرفیتی فسفولیپیدی پایدار از مواد طبیعی هستند. این مواد ساختارهای چندلایه‌ای هستند که از ورقه‌های دولایه‌ای بزرگ و پیوسته چربی تشکیل شده‌اند که به شکل مارپیچ درآمده‌اند و دارای پتانسیل زیادی در رهایش داروهای متنوع مانند عامل‌های ضدقارچ، پلی‌پپتیدها، پروتئین‌ها، واکسن‌ها، اولیگونوکلوئوتیدها و ژن‌ها بوده و از پایداری زیادی برخوردارند. شکل ۱۰ کاکلیت‌های کپسولی شده به وسیله داروهای مختلف آب‌دوست، دوگانه‌دوست و داروهای باردار شده منفی و مثبت را نشان می‌دهد [۲۱، ۲۲].

نتیجه‌گیری

در این مقاله، استفاده از فسفولیپیدها برای دستیابی به بهترین اثر درمانی با کمترین مقدار دارو در سامانه‌های دارورسانی، مدیریت مسیر به سلول هدف و کمترین عوارض جانبی بررسی شده است. اطلاع از ماهیت و خواص فیزیولوژیکی فسفولیپیدها در محیط زنده برای طراحی مناسب ضروری است. آن‌ها به دلیل دوگانه‌دوستی، خواصی نظیر خودگردایش، امولسیون‌کنندگی و ترکنندگی دارند که در محیط آبی ساختارهای ابرمولکولی بسته به خواص ویژه و شرایط تولید می‌کنند. افزون بر این، فسفولیپیدها به عنوان مواد فعال سطحی (ترکننده) روی سطح بلورها را پوشش می‌دهند و باعث افزایش آب‌دوستی داروهای آب‌گریز و کارایی دارورسانی می‌شوند. به طور کلی، برای هر درمانی باید حامل مناسب آن دارو انتخاب شود.

مراجع

1. Yang R., Zhang X., and Li F., Role of Phospholipids and Copolymers in Enhancing Stability and Controlling Degradation of Intravenous Lipid Emulsions, *Colloids Surf., A*, **436**, 434-442, 2013.
2. Stafford R.E. and Dennis E.A., Lysophospholipids as Biosurfactants, *Colloids Surf.*, **30**, 47-64, 1987.
3. McIntosh T.J., Simon S.A., and Needham D., Structure and Cohesive Properties of Sphingomyelin/Cholesterol Bilayers,



شکل ۱۰- کاکلیت‌های کپسول شده با داروهای: (الف) آب‌گریز، (ب) دوگانه‌دوست، (پ) باردار شده منفی و (ت) و (ج) باردار شده مثبت [۲۱].

- در لیپوزوم‌ها صدها یا هزاران مولکول PC احاطه‌کننده ترکیبات محلول در آب هستند. برعکس، نسبت مولی PC و اجزای تشکیل دهنده طبیعی برای فیتوزوم‌ها ۱ به ۱ یا ۲ به ۱ است که به مواد تشکیل‌دهنده پیوند شیمیایی بستگی دارد.

- اجزای فعال طبیعی در محیط حل شده یا به وسیله غشا در لیپوزوم‌ها پنهان می‌شوند، درحالی که در فیتوزوم‌ها اجزای فعال با پیوند شیمیایی به سر قطبی فسفولیپیدها متصل می‌شوند (شکل ۹) [۲۰].

Biochemistry, **31**, 2012-2020, 1992.

4. Rossi M., *Bioactive Egg Compounds*, Use of Lecithin and Lecithin Fractions, Springer, 229-239, 2007.
5. Jimenez-Rojas N., Garcia-Arribas A.B., Sot J., Alonso A., and Goni F.M., Lipid Bilayers Containing Sphingomyelins and Ceramides of Varying N-acyl Lengths: A Glimpse into Sphingolipid Complexity, *Biochim. Biophys. Acta, Part B: Biomembr.*, **1838**, 456-464, 2014.

6. Henry J.V.L., Fryer P.J., Frith W.J., and Norton I.T., The Influence of Phospholipids and Food Proteins on The Size and Stability of Model Submicron Emulsions, *Food Hydrocolloids*, **24**, 66-71, 2010.
7. Cullis P.R., Hope M.J., and Tilcock C.P.S., Lipid Polymorphism and The Roles of Lipids in Membranes, *Chem. Phys. Lipids*, **40**, 127-144, 1986.
8. Edwards K., Johnsson M., Karlsson G., and Silvander M., Effect of Polyethyleneglycol-Phospholipids on Aggregate Structure in Preparations of Small Unilamellar Liposomes, *Biophys. J.*, **73**, 258-266, 1997.
9. Filippov A., Munavirov B., and Antzutkin O.N., Phase Transition, Ordering and Lateral Diffusion in Phospholipid Bilayers in the Presence of Poly(ethylene oxide), *Mendeleev Commun.*, **22**, 250-251, 2012.
10. Papahadjopoulos D., Vail W., Jacobson K., and Poste G., Cochleate Lipid Cylinders: Formation by Fusion of Unilamellar Lipid Vesicles, *Biochim. Biophys. Acta*, **394**, 483-491, 1975.
11. Taylor K.M. and Morris R.M., Thermal Analysis of Phase Transition Behavior in Liposomes, *Thermochim. Acta*, **248**, 289-301, 1995.
12. Solier J.D., Galera-Cortés E., Sabaté R., and Estelrich J., Translational Diffusion in Charged Phospholipid Bilayer Membranes, *Colloids Surf., A*, **270-271**, 88-92, 2005.
13. Grüll H. and Langereis S., Hyperthermia-Triggered Drug Delivery from Temperature-Sensitive Liposomes using MRI-guided High Intensity Focused Ultrasound, *J. Controlled Release*, **161**, 317-327, 2012.
14. Kepczynski M., Nawalany K., Kumorek M., Kobierska A., Jachimska B., and Nowakowska M., Which Physical and Structural Factors of Liposome Carriers Control Their Drug-Loading Efficiency, *Chem. Phys. Lipids*, **155**, 7-15, 2008.
15. Ishida T., Harada M., Wang X.Y., and Kiwada H., Accelerated Blood Clearance of PEGylated Liposomes Following Preceding Liposome Injection: Effects of Lipid Dose and PEG Surface Density and Chain Length of the First-Dose Liposomes, *J. Controlled Release*, **105**, 305-317, 2005.
16. Levant B., Crane J.F., and Carlson S.E., Subchronic Antipsychotic Drug Treatment does Not Alter Brain Phospholipid Fatty Acid Composition in Rats, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **30**, 728-732, 2006.
17. Kluza E., Yui Y., Schmid S., Schaft D.W.J., Boekhoven R.W., Schiffelers R.M., Storm G., Strijkers G.J., and Nicolay K., Antitumor Activity of Liposomal Glucocorticoids: The Relevance of Liposome-Mediated Drug Delivery, Intratumoral Localization and Systemic Activity, *J. Controlled Release*, **151**, 10-17, 2011.
18. Bayati S., Galantini L., Knudsen K.D., and Schillen K., Complexes of PEO-PPO-PEO Triblock Copolymer P123 and Bile Salt Sodium Glycodeoxycholate in Aqueous Solution: A Small Angle X-ray and Neutron Scattering Investigation, *Colloids Surf., A*, **504**, 426-436, 2016.
19. Maitani Y., PEGylated Lipidic Systems with Prolonged Circulation Longevity for Drug Delivery in Cancer Therapeutics, *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, **21**, 27-34, 2011.
20. Shelke S.S., Phytosomes- A New Herbal Drug Delivery System, *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.*, **3**, 1710-1715, 2012.
21. Zarif L., Graybill J.R., Perlin D., and Mannino R.J., Cochleates: New Lipid-Based Drug Delivery System, *J. Liposome Res.*, **10**, 523-538, 2000.
22. Syed U.M., Woo A.F., Plakogiannis F., Jin T., and Zhu H., Cochleates Bridged by Drug Molecules, *Int. J. Pharm.*, **363**, 118-125, 2008.