

Die Verwendung natürlicher Phospholipide als pharmazeutische Hilfsstoffe

Peter van Hoogevest

Phospholipid Forschungszentrum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 515, D-69120 Heidelberg, Deutschland

Abstrakt

In pharmazeutischen Formulierungen werden aus pflanzlichen oder tierischen Quellen gewonnene Phospholipide und synthetische Phospholipide als Hilfsstoffe verwendet. Natürliche Phospholipide werden z.B. aus Sojabohnen oder Eigelb mit Hilfe von Extraktionsverfahren mit nicht toxischen Lösungsmitteln- und Chromatographieverfahren mit geringem Energieverbrauch und möglichst wenig Abfall gewonnen. Aufgrund der Verwendung validierter Fraktionierungsverfahren und der Beschaffung von Rohstoffen mit gleichbleibender Qualität weisen die resultierenden Produkte mit unterschiedlichen Phosphatidylcholingehalten eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge hinsichtlich der Phospholipid- und Fettsäurezusammensetzung auf. Die natürlichen Phospholipide sind in Arzneibüchern und relevanten Richtlinien der Zulassungsbehörden beschrieben. Synthetische Phospholipide werden vorzugsweise aus Glycerophosphocholin (GPC) natürlichen Ursprungs hergestellt. Synthetische Phospholipide spielen im Vergleich zu natürlichen Phospholipiden in der pharmazeutischen Technologie eine untergeordnete Rolle. Natürliche Phospholipide werden gegenüber synthetischen bevorzugt, da sie aus erneuerbaren Quellen stammen und mit nachhaltigen umweltfreundlichen Verfahren hergestellt werden. Im Vergleich zu synthetischen Phospholipiden sind die natürlichen Phospholipide in größerem Maßstab und zu relativ niedrigen Kosten verfügbar.

Korrespondenz

Dr. Peter van Hoogevest, Phospholipid Forschungszentrum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 515, D-69120 Heidelberg, Deutschland

E-Mail: pvanhoogevest@phospholipid-institute.com

Fax: +49 (0) 6221 651 56 65

Schlüsselwörter: Phospholipide, Lecithin, Phosphatidylcholin, natürliche Phospholipide, synthetische Phospholipide, Hilfsstoffe, Emulgator, Netzmittel, Lösungsvermittler, Liposomen

Abkürzungen:

AS01, Adjuvans-System 01

BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BSE, Bovine Spongiforme Enzephalopathie

CFDA (Chinese Food and Drug Administration), Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde der Volksrepublik China

DEPC, 1,2-Dierucoylphosphatidylcholin

DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-Heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino)-butanoat

DMPC, 1,2-Dimyristoylphosphatidylcholin

DOPC, 1,2-Dioleoylphosphatidylcholin

DOPS, 1,2-Dioleoylphosphatidylserin

DPPC, 1,2-Dipalmitoylphosphatidylcholin

DSPC, 1,2-Distearoylphosphatidylcholin

DSPG, 1,2-Distearoylphosphatidylcholin

ELSD (Evaporative Light Scattering Detector), Lichtstreuendetektor

EMA, Europäische Arzneimittelagentur

E PC, Ei Phosphatidylcholin

E PG, Ei Phosphatidylglycerin

GPC, Glycerophosphocholin

HLPC (High Performance Liquid Chromatography),

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

HSPC, Hydriertes Soja-Phosphatidylcholin

LOD (Limit of Detection), Nachweisgrenze

LPC, Lysophosphatidylcholin

MCT (Medium Chain Triglycerides), mittelkettige Triglyceride

MPEG-2000-DSPE, *N*-(Carbonyl-Methoxypolyethylenglykol 2000)-1,2-Distearoylphosphatidylethanolamin-Natriumsalz

MPEG-5000-DPPE, *N*-(Carbonyl-Methoxypolyethylenglykol 5000)-1,2-Dipalmitoylphosphatidylethanolamin-Natriumsalz

MPL, Monophosphoryl-Lipid A

MTP-PE, Muramyltripeptid-Phosphatidylethanolamin

PA, Phosphatidsäure

PC, Phosphatidylcholin

PE, Phosphatidylethanolamin

PEG2000-c-DMG, α -(3'-[[1,2-Di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -Methoxy, Polyoxyethylen
PG, Phosphatidylglycerin
PI, Phosphatidylinositol
POPC, 1-Palmitoyl-2-Oleoylphosphatidylcholin
POPG, 1-Palmitoyl-2-Oleoylphosphatidylglycerin
PPC, Polyenylphosphatidylcholin
QS21, Hochgereinigtes Saponinderivat vom *Quillaja saponaria* Molina-Baum
SM, Sphingomyelin
S PC, Soja-Phosphatidylcholin
TLC (Thin-Layer-Chromatography), Dünnschichtchromatographie
TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy), Übertragbare Spongiforme Enzephalopathie
US-FDA (United States -Food and Drug Administration), Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika
USP (United States Pharmacopeia), Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika

1. Einführung

Phospholipide werden in vielen Formulierungsarten verwendet wie z.B. Fettemulsionen, Mischmizellen, Suspensionen und liposomalen Präparaten und bei allen Verabreichungsarten eingesetzt [1-3]. Alle Lipide, die Phosphor enthalten, werden als Phospholipide bezeichnet. Phospholipide sind oberflächenaktive, amphiphile Moleküle, die eine polare Kopfgruppe und einen lipophilen Schwanz aufweisen. Aufgrund dieses amphiphilen Charakters werden sie als Emulgator, Netzmittel, Lösungsvermittler und Liposomenbildner verwendet. Das Phospholipid-Molekül besteht aus einem Glycerin-Rückgrat, das in den Positionen 1 und 2 mit Fettsäuren und in Position 3 mit Phosphat verestert ist. Natürliche Phospholipide kommen in enantiomerenreiner Form vor. In n Phospholipiden ist die Phosphatgruppe mit einem zusätzlichen Alkohol verestert, z.B. in Phosphatidylcholin (PC) mit Cholin, in Phosphatidylethanolamin (PE) mit Ethanolamin und in Phosphatidylglycerin (PG) mit Glycerin. Das häufigste Phospholipid ist Phosphatidylcholin, welches der Hauptbestandteil von Lecithin ist. Lecithin wird in der USP beschrieben als "komplexe Mischung aus aceton-unlöslichen Phosphatiden, die hauptsächlich aus Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidsäure und Phosphatidylinositol besteht, kombiniert mit verschiedenen Mengen anderer Substanzen, wie sie aus der pflanzlichen Rohölquelle abgetrennt wurden". Es gibt einige Verwirrung über den Begriff "Lecithin", der ursprünglich dem reinen Phosphatidylcholin zugeordnet wurde, und immer noch in der medizinischen Literatur und in Dokumenten der

Gesundheitsbehörden (US-FDA, C-FDA, BfArM) benutzt wird. Heute ist "Lecithin" der Handelsname für die Mischung von Phosphatiden, wie sie typischerweise in der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie verwendet wird [4].

Die Bedeutung von Phospholipiden für die physiologische Funktion des Körpers ist immens, haben sie doch neben ihrer tragenden funktionellen Rolle in den Zellmembranen auch Verdauungs-/Metabolismusfunktionen in der Galle [5]. Sie sind eine Lipoprotein-Komponente und eine Quelle für Acetylcholin (im Falle von PC) sowie für (essentielle) Fettsäuren und Energie [6]. Darüber hinaus spielen sie eine Rolle als Lungensurfactant, wie auch im Lipid-Calcium-Phosphat-Komplex für die Knochenbildung [7], und bei der Regulierung der Apoptose [8] und der Blutgerinnung [9].

Hilfsstoffe aus natürlichen Phospholipiden sind definiert als Phospholipide, die aus natürlichen Quellen wie Sojabohnen, Rapssamen und Sonnenblumensamen isoliert werden. Natürliche Phospholipide können durch Hydrierung weiter in gesättigte Phospholipide umgewandelt werden oder weiter mit Phospholipasen behandelt werden, um z.B. Fettsäuren teilweise zu entfernen oder um eine polare Kopfgruppe umzuwandeln.

In dieser Übersicht werden die Herstellung, Verwendung und Eigenschaften natürlicher Phospholipid-Hilfsstoffe aus der Perspektive der industriellen pharmazeutisch-technischen Entwicklung beschrieben.

2. Aspekte der Produktion

Natürliche Phospholipide können aus verschiedensten pflanzlichen Quellen wie Sojabohnen, Rapssamen, Weizenkeimen, Sonnenblumen- und Leinsamen sowie aus tierischem Material wie Eigelb, Milch oder Krill gewonnen werden. Diese Rohstoffe werden weltweit in sehr großem Maßstab produziert. Zum Beispiel betrug die weltweite Ernte von Sojabohnen im Jahr 2013 280 Millionen Tonnen, die jährliche weltweite Produktion von Sojaöl beträgt etwa 42 Millionen Tonnen [10, 11].

Die Phospholipid- und Fettsäureprofile der Lecithine sind von den Rohstoffquellen abhängig. Die Profile für entöltes Soja-, Sonnenblumen- und Rapslecithin sind als Beispiel in Tabelle 1 bzw. 2 aufgeführt.

Tabelle 1. Phospholipid-Zusammensetzung pflanzlicher entölter Lecithine, wie sie aus entsprechenden Produktspezifikationen abgeleitet wurde (%) [12].

Phospholipid	Lecithin		
	Soja	Sonnenblumen	Raps
PC	20–22	20–26	23–31
PE	16–22	4–10	9–15
PI	13–16	15–19	15–18
PA	5–10	2–5	5–10
LPC	< 3	< 3	< 3

Tabelle 2. Fettsäurezusammensetzung typischer Chargen pflanzlicher entölter Lecithine (Flächenprozent) [12].

Fettsäure	Lecithin		
	Soja	Sonnenblumen	Raps
C14:0	0,1	0,1	0,1
C16:0	21,0	16,0	10,0
C18:0	4,7	5,3	0,8
C18:1	9,9	21,0	49,0
C18:2	57,0	54,0	31,0
C18:3	5,0	0,2	4,4
C20:0	0,1	0,3	0,1
C22:0	0,4	1,5	0,1

In allen Fällen ist Phosphatidylcholin die wichtigste Phospholipidkomponente. Um die Rohstoffe in hochwertige pharmazeutische Hilfsstoffe umzuwandeln, werden Extraktions- und Chromatographieverfahren angewendet.

In einem ersten Produktionsschritt wird das Roh-Sojalecithin durch Entschleimung des durch Extraktion aus Sojabohnen gewonnenen Roh-Sojaöls isoliert [13]. Das gewonnene Roh-Sojalecithin dient als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Fraktionen mit höherem Phosphatidylcholingehalt durch Extraktionsverfahren unter Verwendung von den nicht-toxischen Lösungsmitteln Aceton und Ethanol, gefolgt von chromatographischen Reinigungsverfahren und geeigneten Methoden zur Lösungsmittelentfernung (Abb. 1). Alle Lösungsmittel können aufbereitet werden.

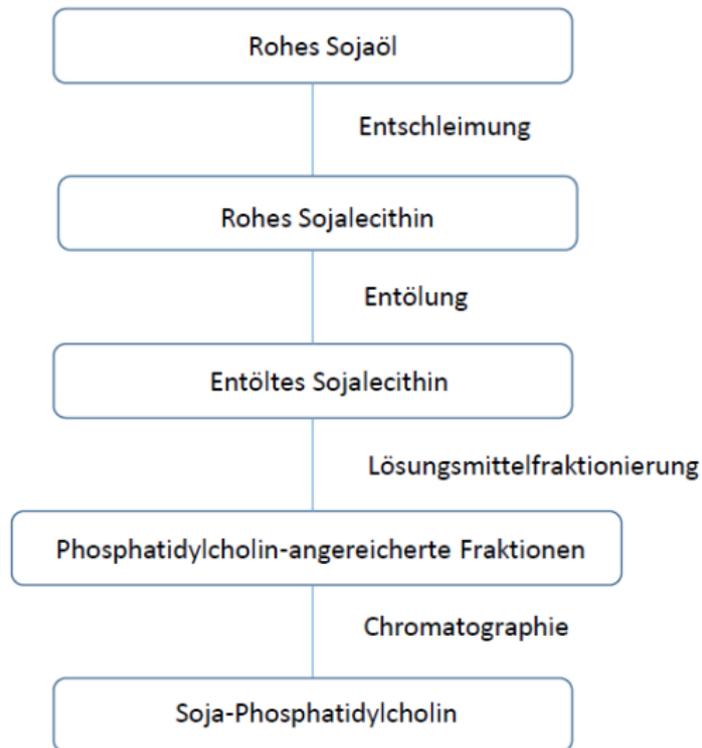


Abbildung 1. Prozessschritte zur Isolierung von Soja-Phosphatidylcholin aus rohem Sojaöl.

Die ursprüngliche Fettsäurezusammensetzung des Ausgangsmaterials spiegelt sich in der Fettsäurezusammensetzung der gereinigten Fraktionen wider. Der PC-Gehalt und die Reinheit der verschiedenen Sojalecithin-Fractionen können mit einer Normalphasen-HPLC gemessen werden, die mit einem Lichtstreuendetektor (ELSD) ausgestattet ist.

Wie aus den HPLC-Chromatogrammen und zusätzlichen TLC-Studien (nicht dargestellt) hervorgeht, führt die Anzahl der Extraktions- und Chromatographieschritte schließlich zu einer Erhöhung des PC-Gehalts auf 98 % und gleichzeitig zu einer Verringerung der anderen Lipidkomponenten (Tabelle 3).

Tabelle 3. Phospholipid-Zusammensetzung der Sojalecithin-Extraktions- und Chromatographie-Fractionen mit unterschiedlichem PC-Gehalt [14]

Komponente (%w/w)	Fraktion					
	ca. 20 % PC	ca. 45 % PC	68-73 % PC	73-79 % PC	≥ 94 % PC	≥ 98 % PC
PC	22	51	70	79	97	99
PE	15	18	10	3,3	0	0
PI	15	1,7	0,7	0,2	0	0
EV	9,7	4,5	1,3	1,6	0	0
LPC	3,2	1,9	1,4	6,1	0,4	0,1
N-Acyl-PE	3,2	5,0	2,3	1,7	0	0

Die Kontrolle der Qualität des Rohmaterials und Verwendung einer validierten Reinigungsmethode garantieren die reproduzierbare Zusammensetzung der resultierenden Phospholipid-Hilfsstoffe. Einen Eindruck von der Reproduzierbarkeit der Qualität von Sojalecithin-Extraktions- und Chromatographiefraktionen mit unterschiedlichem PC-Gehalt zwischen den Chargen vermittelt Tabelle 4.

Tabelle 4. Chargenweise Reproduzierbarkeit der Qualität von Sojalecithin-Extraktions- und Chromatographie-Fraktionen mit einem PC-Gehalt von 76-98 Gew.-%.

Komponente (%w/w)	Fraktion					
	73-79 % PC		≥ 94 % PC		≥ 98 % PC	
	Charge I	Charge II	Charge I	Charge II	Charge I	Charge II
PC	75	74	96	96	99	98
PE	3,9	3,8	< LOD*	< LOD	< LOD	< LOD
LPC	3,3	3,3	0,7	0,8	0,1	0,2
Triglyceride	5,0	5,0	0,1	0,8	0,2	0,2
Freie Fettsäuren	≤ 0,5	≤ 0,5	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Phosphor	3,7	3,7	3,9	3,9	3,9	4,0
D,L-A-TOCOPHEROL	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Wasser	0,5	0,5	0,5	0,5	1,2	0,8
Peroxidzahl	1,2	1,2	1,7	2,0	1,7	1,3
Jodzahl	90–105	90–105	104	99	105	103
Säurezahl	n. b. **	n. b.	0,2	0,1	0,1	0,1

* LOD = Nachweisgrenze; ** n.b. = nicht bestimmt

Die Daten in Tabelle 4 zeigen, dass die chargenweise Reproduzierbarkeit mit zunehmender PC-Reinheit zunimmt. Aus diesem Grund finden Produkte mit hohem PC-Gehalt und höherer Phospholipid Reinheit bevorzugt Anwendung in pharmazeutischen Produkten für eine parenterale Verabreichung. .

Neben Soja-Phospholipiden spielen Eigelb -Phospholipide als Hilfsstoff eine wichtige Rolle. Ei-Phospholipide werden aus Eigelb mit ähnlichen Extraktions- und Chromatographieverfahren wie für Sojalecithine isoliert. Ein typischer, für Emulsionen zur parenteralen Ernährung verwendeter Phospholipid-Hilfsstoff enthält etwa 80 % PC und 8,5 % PE, 2 % SM und einen geringen Anteil an Lysoverbindungen. Das Fettsäureprofil dieser Ei-Phospholipide umfasst etwa 31 % C16:0, 14 % C18:0, 28 % C18:1, 15 % C18:2, 4,8 % C20:4, 1,8 % C22:6 und geringe Mengen von C22:4 und C22:5.

Die ungesättigten natürlichen Phospholipide können weiter zu gesättigten Phospholipiden modifiziert werden. Bei diesem Verfahren werden die ungesättigten Fettsäuren durch Wasserstoffgas in einer katalytischen Reaktion gesättigt unter Einsatz von

Metallkatalysatoren (z.B. Nickel, Palladium oder Platin), die an poröse Träger gebunden sind, typischerweise in einem heterogenen System [15]. Nach Abschluss der Reaktion wird der Metallkatalysator durch Filtration vollständig entfernt.

Unterschiedliche Enzyme können für verschiedene Zwecke zum Einsatz kommen, um Phospholipide weiter zu modifizieren / synthetisieren. Wie in Abbildung 2 dargestellt, können mehrere Phospholipid-Ester-Bindungen durch geeignete Enzyme umgewandelt werden.

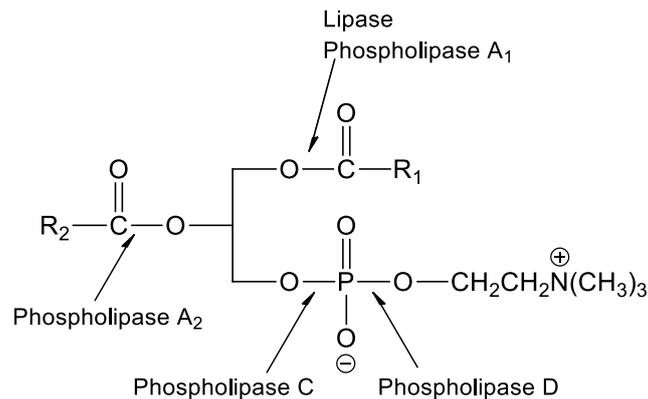


Abbildung 2. Enzymatische Umwandlungsmöglichkeiten von Phosphatidylcholin [16].

Beispiele für enzymmodifizierte Phospholipide, die aus natürlichem Phosphatidylcholin hergestellt werden, sind Monoacyl-Phosphatidylcholin (Lyso PC), Soja-PE, Soja-PG, E-PG und gesättigte Analoga.

Um biophysikalisch / biochemisch-mechanistische Aspekte von Phospholipiden auf molekularer Ebene in Modellmembranen (wie Liposomen) zu untersuchen, wurden in der Vergangenheit verschiedene Synthesewege für Phospholipide entwickelt, um einen Zugang zu Phospholipiden mit homogener Zusammensetzung hinsichtlich der polaren Kopfgruppe und der Fettsäuren zu erhalten.[17-21]. Als Ergebnis dieser Forschung, bei der Kombinationen von Arzneistoffen mit Liposomen für die Wirkstoffabgabe untersucht wurden, hat die allgemeine Nachfrage nach synthetischen Phospholipiden in den letzten Jahrzehnten zugenommen.

Solche synthetischen Phospholipide können durch organisch-chemische Syntheseschritte und/oder enzymatische Syntheseschritte hergestellt werden. Nachteile der klassischen organisch-chemischen Synthesemethoden von Phospholipiden ausgehend von z.B. D-Mannitol sind, dass die Methoden langwierig sind, toxische Lösungsmittel und Chemikalien in großem Überschuss benötigen und viele Schritte zur Umwandlung von D-Mannitol in PC mit identischen Fettsäureketten, bzw. bis zu vierzehn Schritte zu PC mit gemischten

Fettsäureketten erfordern. Auch die Reaktionszwischenprodukte können instabil sein und einer teilweisen Razemisierung unterliegen [22, 23].

Ein weiterer Weg zur Herstellung von Phospholipiden mit definierten Fettsäuren beginnt mit der Synthese aus GPC (*sn-glycero-3-phosphocholin*), auch L-alpha-Glycerylphosphorylcholin, alpha-GPC oder Cholinalfoscerat genannt, das aus reinem natürlichem Phosphatidylcholin durch Hydrolyse gewonnen wird. Phospholipide mit verschiedenartigen Fettsäureketten können dann ausgehend von GPC synthetisiert werden, indem ein Veresterungsschritt mit einer ausgewählten Fettsäure der beiden freien Hydroxylgruppen durchgeführt wird, gefolgt von der Abspaltung der Fettsäure an der zweiten Hydroxylposition mit Phospholipase A2 und anschließender Acylierung der freien Hydroxylgruppe mit einer anderen Fettsäure. Darüber hinaus können Enzyme (Phospholipase D) den Austausch der Cholin-Kopfgruppe durch eine andere wie Glycerin oder Serin katalysieren, analog zur Umwandlung natürlicher Phospholipide (siehe oben) z.B. zur Herstellung von Phosphatidylglycerin oder Phosphatidylserin aus Phosphatidylcholin mit wohldefinierten unterschiedlichen Fettsäureketten (Abb. 3).

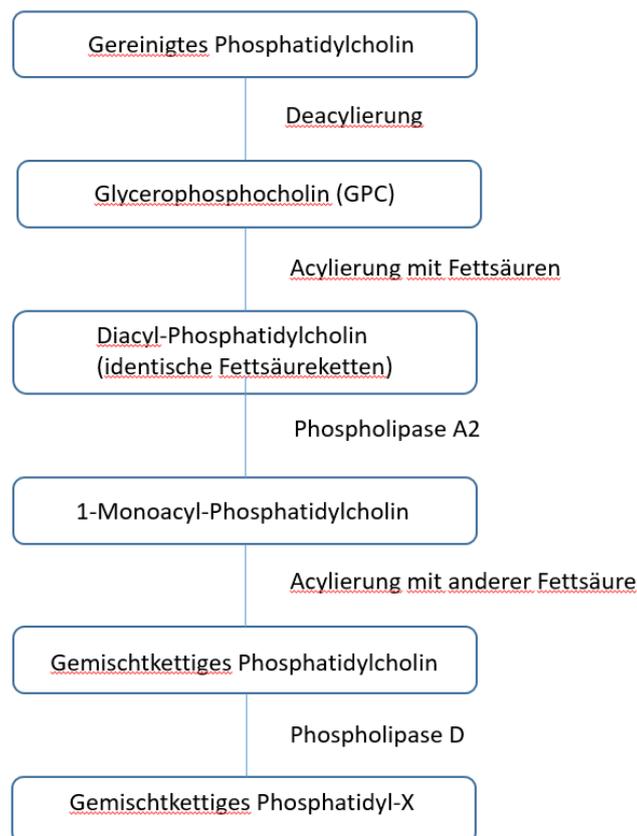


Abbildung 3. Synthese von Phospholipiden mit gemischtkettigen Fettsäuren und polaren Kopfgruppenmodifikationen (X), ausgehend von Phosphatidylcholin und unter Verwendung enzymatischer Verfahren.

3. Verwendung von natürlichen Phospholipiden in pharmazeutischen Produkten

Phospholipide werden in der pharmazeutischen Technologie als Netzmittel, Emulgatoren und Gerüststoffe oder Bestandteile von Mesophasen wie Liposomen, Mizellen, Mischmizellen, Cubosomen usw. eingesetzt. Sie find

en in vielen Formulierungstypen Verwendung, wie z.B. Suspensionen, verschiedenen Arten von Emulsionen, Mischmizellen, Feststoffdispersionen, Arzneistoff-Phospholipid-Komplexen usw. [24, 25]. Aufgrund ihrer physiologischen Rolle sind Phospholipide biokompatibel, biologisch abbaubar und besitzen daher ein sehr niedriges Toxizitätsprofil und sind für jeden Verabreichungsweg geeignet.

Die wissenschaftliche Literatur zeigt, dass sowohl natürliche als auch synthetische Phospholipide für jeden Verabreichungsweg erforscht werden. Für die Auswahl von Hilfsstoffen auf Ebene der akademischen Forschung spielen jedoch weder die Kosten der Waren, Großmengenverfügbarkeit, Verwendung von grüner Chemie zur Herstellung der Hilfsstoffe noch der Registrierungsstatus / die Dokumentation der verwendeten Hilfsstoffe eine große Rolle. Auf industrieller Ebene sind diese Faktoren jedoch von maßgeblicher Bedeutung bei der Auswahl der Hilfsstoffe zu Beginn des Entwicklungsprozesses pharmazeutischer Produkte.

Es ist daher mehr als relevant, das Vorkommen natürlicher und synthetischer Phospholipide in der Liste inaktiver Inhaltsstoffe (Hilfsstoffe), *Inactive Ingredient Guide*, der US-FDA für zugelassene Produkte (Dezember 2019) zu bewerten [26] (Tabelle 5). Synthetische Phospholipide werden nur für die parenterale / injizierbare Verabreichung verwendet. Im Gegensatz dazu werden natürliche Phospholipide für jede Art der Verabreichung, einschließlich der parenteralen Verabreichung, eingesetzt. In Formulierungen für die topische (Haut) und orale Verabreichung kommen ausschließlich Soja-Phospholipide vor.

Tabelle 5. Häufigkeit (%) des Vorkommens natürlicher und synthetischer Phospholipide in der US-FDA-Liste der inaktiven Inhaltsstoffe von zugelassenen Arzneimitteln in Abhängigkeit vom Verabreichungsweg (Stand Dezember 2019).

Hilfsstoff	CAS Nr.	Verabreichungsweg			
		Oral	Parenteral	Topisch	Inhalation
Natürliche Phospholipide					
Lecithin	8002-43-5	55	10	25	10

Sojalecithin	8030-76-0	60	-	20	20
Eilecithin	93685-90-6	33	66	-	-
Hydriertes Sojalecithin	92128-87-5		40	40	20
Ei PG	93685-90-6		100		
Synthetische Phospholipide					
DEPC	51779-95-4	-	100	-	-
DMPC	18194-24-6	-		-	-
DOPC	4235-95-4	-		-	-
DPPA	71065-87-7				
DPPC	63-89-8	-	-	-	100
DPPG	4537-77-3	-	100	-	-
DSPC	816-94-4	-		-	-
MPEG-DSPE	247925-28-6	-		-	-

Daher sind Produkte (aus EU und / oder USA) für die parenterale Verabreichung von besonderem Interesse, um die Verwendung natürlicher oder synthetischer Phospholipide zu eruiieren. Die relevanten Formulierungen sind Liposomen, Öl-in-Wasser-Emulsionen, Mischmizellen zur intravenösen Anwendung und langsamen Freisetzung sowie Impfstoffträger und Arzneimittelsuspensionen zur intramuskulären und subkutanen Verabreichung.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über Lipidzusammensetzung und Verwendung liposomaler Wirkstoffformulierungen (Tab. 6) [27-38]. Natürliche Phospholipide in dieser Art von Produkten sind: HSPC, SM, E PC, E PG und S PC. Die meisten Arzneimittel in Tabelle 6 sind Liposomen. Abelcet® ist jedoch ein Lipidkomplex mit Amphotericin B mit bandförmigen Partikeln und einer Partikelgröße zwischen 1,6 - 11µm [39], während Definity® als Mikrosphäre bzw. Onpattro® als Lipidkomplex beschrieben wird [40, 41].

Tabelle 6. Parenterale Liposomale Humanarzneimittel

Arzneistoff	Produkt	Wichtigste Lipid-Hilfsstoffe	Verabreichung	Indikation
Therapeutische Produkte				
Amphotericin B	AmBisome® ¹	HSPC : DSPG : Chol	i.v.	Aspergillus, Candida- und/oder Cryptococcus-Arten-Infektionen, Viszerale Leishmaniose
Amphotericin B	Abelcet® ¹	DMPC : DMPG	i.v.	Invasive Pilzinfektionen
Bupivacaine	Exparel® ¹	DEPC : DPPG : Chol : Tricaprylin	Chirurgische Stelle	Postchirurgische Analgesie
Buprenorphin	Buvidal® ²	S PC : Glycerin-Dioleat	s.c.	Opioidabhängigkeit

Daunorubicin Ziträt	DaunoXome® ¹	DSPC : Chol	i.v.	Fortgeschrittenes HIV-assoziertes Kaposi-Sarkom
Daunorubicin/Cytarabin	Vyxeos® ¹	DSPC : DSPG : Chol	i.v.	Akute myeloische Leukämie
Doxorubicin-Hydrochlorid	Doxil® ¹ / Caelyx® ¹	HSPC : Chol : MPEG-2000-DSPE	i.v.	AIDS-bedingtes Kaposi-Sarkom, Metastasierender Eierstockkrebs, Multiples Myelom
	Lipodox® ¹			AIDS-bedingtes Kaposi-Sarkom, Metastasierender Eierstockkrebs, Metastasierender Brustkrebs
	Myocet® ³	E PC : Chol	i.v.	Metastasierender Brustkrebs
Irinotecan-Hydrochlorid-Trihydrat	Onivyde® ¹	DSPC : Chol : MPEG-2000-DSPE	i.v.	Bauchspeicheldrüsenkrebs
Mifamurtide/MTP-PE	Mepact® ⁴	POPC : DOPS	i.v.	Osteosarkom
Patisiran	Onpattro® ¹	Dlin-MC3-DMA : PEG2000-c-DMG:DSPC	i.v.	Hereditäre transthyretinvermittelte Amyloidose
Verteporfin/Benzoporphyrin	Visudyne® ¹	E PG : DMPC	i.v.	Exsudative (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischer subfovealer choroidaler Neovaskularisation(CNV), subfoveale choroidale Neovaskularisation als Folge einer pathologischen Myopie.
Vincristinsulfat	Marqibo® ¹	SM : Chol	i.v.	Philadelphia-Chromosom-negativ (Ph ⁻) akute lymphatische Leukämie
Impfstoffe				
Inaktiviertes Hepatitis-A-Virus	Epaxal®	DOPC : DOPE	i.m. /s.c.	Impfung gegen Hepatitis A
Glykoprotein E	Shingrix® ¹	AS01 : MPL : QS-21 : DOPC : Chol	i.m.	Prävention von Herpes zoster (Gürtelrose)
Diagnostische Produkte				
Oktafluorpropan	Definity® ¹ (Perflutren-Lipid-Mikrosphäre)	DPPA : DPPC : MPEG 5000 DPPE	i. v.	Ultraschall-Kontrastmittel

¹ Ausführliche Informationen unter www.rxlist.com; ² Zusammenfassung der Stellungnahme [42]; ³ Einzelheiten siehe [43]; ⁴ Einzelheiten siehe [44]; ⁵ Einzelheiten siehe [45].

Ei-Phospholipide werden als Emulgator in einer Konzentration von 1,2 % in 10-30 % Öl-in-Wasser-Emulsionen zur parenteralen Ernährung eingesetzt (z.B. Intralipid® und Liposyn® II) (Tabelle 7) [46].

Tabelle 7. Beispiele für intravenöse Öl-in-Wasser-Emulsionen zur parenteralen Ernährung mit Ei-Phospholipiden als Emulgator.

Produkt	Öl-Phase
Intralipid	Sojaöl
Liposyn® II	Sojaöl/Distelöl
Omegaven®	Fischöl
ClinOleic®	Sojaöl/Olivenöl
Lipofundin®	Sojaöl/MCT
Structolipid®	Umgeesterte Mischungen aus äquimolaren Mengen von langkettigen Triglyceriden (LCT) und mittelkettigen Triglyceriden (MCT)
SMOFlipid®	Sojaöl/MCT/Olivenöl/Fischöl

Öl-in-Wasser-Emulsionen können ferner als Träger für öllösliche Arzneistoffe dienen. Auch in diesem Fall werden ausschließlich Ei-Phospholipide als Emulgator verwendet (Tabelle 8) [47-49].

Tabelle 8. Beispiele für intravenöse arzneistoffhaltige Öl-in-Wasser-Emulsionen als Humanarzneimittel mit Ei-Phospholipiden als Emulgator .

Produkt	Wirkstoff	Indikation
Diazemuls®	Diazepam	Beruhigungsmittel & Muskelrelaxans
Limethason®	Dexamethason-Palmitat	Rheumatoide Arthritis
Liple®	Alprostadil (Prostaglandin E1)	Vasodilatator, Thrombozytenhemmer
Diprivan® / Disoprivan®	Propofol	Anästhesie
Etomidat® / Lipuro®	Etomidat	Anästhesie
Vitalipid®	Vitamin A, D2, E, K1	Parenterale Ernährung
Cleviprex®	Clevidipin-Butyrat	Antihypertonikum
Cinvanti®	Aprepitant	Antiemetikum

In parenteralen mischmizellaren Formulierungen, die Phospholipide und Cholatsalze enthalten, werden ausschließlich Soja-Phospholipide verwendet. Diese Formulierungen dienen entweder als Lösungsvermittler für schwer wasserlösliche Verbindungen oder das Soja-Phosphatidylcholin wird als Wirkstoff zur Behandlung von Lebererkrankungen eingesetzt (Tabelle 9) [50].

Tabelle 9. Beispiele für intravenöse mischmizellare Produkte, die Soja-Phosphatidylcholin als Phospholipid-Komponente für Humanarzneimittel enthalten.

Produkt	Wirkstoff	Indikation
Essentiale®	PPC	Lebertherapie
Lipostabil®	PPC	Lipidregulierung
Cernevit®	Multivitamin-Mischung	Vitamin-Ergänzung
Konaktion® MM	Vitamin K	Vitamin-Ergänzung
Viant® ¹	Multivitamin-Mischung	Vitamin-Ergänzung

¹ Einzelheiten siehe [51]

Diese Produkte unterstreichen die sichere intravenöse Anwendung von Sojalecithin. Auch die präklinische Toxizität von Mischmizellen, die Soja-Phosphatidylcholin enthalten, ist gut dokumentiert [52].

In Phospholipid haltigen Produkten zur pulmonalen Verabreichung werden sowohl natürliche als auch synthetische Phospholipide verwendet (Tabelle 10).

Tabelle 10. Pulmonale Arzneimittel, die Phospholipide enthalten.

Produkt	Zusammensetzung
Alveofact®	Phospholipidfraktion aus der Rinderlunge
Infasurf®	Extrakt eines natürlichen Tensids aus der Kälberlunge, das Phospholipide, neutrale Lipide und die hydrophoben Tensid-assoziierten Proteine B und C (SP-B und SP-C) enthält.
Survanta®	Natürlicher Rinderlungenextrakt, der Phospholipide, neutrale Lipide, Fettsäuren und Surfactant-assoziierte Proteine enthält, zu denen Colfosceril-Palmitat (Dipalmitoylphosphatidylcholin), Palmitinsäure und Tripalmitin gehören.
Surfaxin®	DPPC, POPG Na, Palmitinsäure und Sinapultid (KL4-Peptid, ein 21-Aminosäuren enthaltendes hydrophobes synthetisches Peptid)
Curosurf®	Extrakt aus natürlichem Schweine-Lungen-Surfactant bestehend aus polaren Lipiden (hauptsächlich Phospholipiden) und hydrophoben Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht (Surfactant-assoziierte Proteine SP-B und SP-C).
Tobi Podhaler® ¹	Tobramycin / DSPC / CaCl ₂
Arikayce® ²	Amykacinsulfat / DPPC : Chol-Liposomen
Inbrija® ³	Levodopa / DPPC-Trockenpulver

¹ Einzelheiten siehe [53-55]; ² weitere Einzelheiten sind in [56] zu finden; ³ Einzelheiten siehe [57]

Die meisten dieser Produkte werden zur Behandlung des Atemnotsyndroms, einer Krankheit bei Säuglingen, die durch ein unreifes Lungeneithel gekennzeichnet ist, eingesetzt [58]. Im Falle des Produktes Tobi Podhaler® wird DSPC als Emulgator während des Herstellungsprozesses verwendet, um poröse Partikel zu erzeugen [53]. Dieses Produkt findet

Anwendung in der Behandlung von Lungeninfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* [54, 55]. Arikayce® [56] dient der Behandlung der Lungenerkrankung durch Mycobacterium avium complex (MAC). Die Verkapselung des Antibiotikums in den Liposomen trägt dazu bei, die Abbaurate des Wirkstoffs zu verringern, so dass er länger im Körper verbleibt. Da das Medikament eingeatmet wird, gelangt es unmittelbarer in die Lunge als das durch Injektion verabreichte Amikacin. Inbrija® ist das einzige Produkt für die systemische Therapie der Parkinson-Krankheit [59] und könnte auch als parenterales Produkt betrachtet werden.

4. Sicherheits- und regulatorische Aspekte natürlicher Phospholipide.

Aufgrund der schon registrierten Produkte sind natürliche Phospholipide den Zulassungsbehörden im Allgemeinen gut bekannt. Darüber hinaus werden Sojalecithin und Ei-Phospholipide in vielen Pharmakopöen beschrieben [60]. Gesättigtes Phosphatidylcholin, das aus Eigelb oder Sojabohnen mittels Hydrierung (HSPC) hergestellt wird, wird in den Pharmakopöen noch nicht erwähnt, ist aber im „*Inactive Ingredient Guide*“ der US-FDA aufgeführt, ebenso im Entwurf der „*Guidance zu Doxorubicin Hydrochlorid*“ (US-FDA, Feb. 2010) unter Bezugnahme auf den Entwurf der „*Guidance for Industry on Liposome Drug Products*“ [61]. Darüber hinaus wird HSPC in einem Diskussionspapier über (generische) intravenöse liposomale Produkte behandelt [62]. Synthetische Phospholipide werden in den Pharmakopöen nicht erwähnt, sind aber im „*Inactive Ingredient Guide*“ der US-FDA und in den oben erwähnten relevanten Referenzdokumenten der US-FDA und der EMA zu finden.

Die WHO setzt keine Mengengrenze für die orale Aufnahme von Lecithin. Auch für den ADI-Wert (Acceptable Daily Intake) für Lecithin als Lebensmittelzusatzstoff [63] wird kein Grenzwert angegeben. Die Europäische Kommission erklärt, dass Lecithin ein Lebensmittelzusatzstoff (E322) ist, der "*allgemein für die Verwendung in Lebensmitteln zugelassen ist*" [64, 65]. Für Lecithin wurde auch in Europa kein ADI-Wert festgelegt; das Material darf "*quantum satis*" verwendet werden [66]. Die US-FDA hat für Lecithin [67] und enzymmodifiziertes Lecithin [68, 69] den GRAS-Status (Generally Recognized As Safe-Status) erteilt.

Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung über die *in vitro*-Zytotoxizität parenteraler Trägersysteme auf Phospholipidbasis kam zu dem Schluss, dass diese sichere parenterale Wirkstoffträger sind [70]. Die auf Mischmizellen basierenden parenteralen Produkte unterstreichen die sichere intravenöse Anwendung von Sojalecithin. Auch die präklinische Toxizität von Mischmizellen, die Soja-Phosphatidylcholin enthalten, ist gut dokumentiert [52]. Ebenso ist die intravenöse Verabreichung von Ei-PC sicher, da, abgeleitet von einer maximalen kumulativen Tagesdosis von Emulsionen für die parenterale Ernährung, 2,5-3,0 g

Triglyceride/kg Körpergewicht/Tag bei einem Erwachsenen und maximal 0,30-0,36 g Phospholipid/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden können [57, 71]. Dies bedeutet, dass eine Person von 75 kg Gewicht eine Dosis von 27 g Phospholipid/Tag erhalten könnte.

5. Diskussion

Als Teil eines industriellen pharmazeutischen Entwicklungsprozesses müssen Hilfsstoffe für die Darreichungsformen unter Berücksichtigung vieler Kriterien ausgewählt werden. Die großtechnische Verfügbarkeit und die damit verbundenen Warenkosten sowie zusätzlich Nachhaltigkeits- und Umweltaspekte des Produktionsprozesses spielen bei einem solchen Auswahlprozess in der Life-Science-Industrie eine Hauptrolle. Die resultierenden Produkte sollten eine reproduzierbare Zusammensetzung / Qualität (und damit Funktionalität) aufweisen. Von entscheidender Bedeutung sind auch die Einhaltung der regulatorischen Anforderungen, Qualität der Dokumentation, Produktion unter cGMP, der Einsatz validierter Qualitätskontrollmethoden und die Toxizitäts-/Toleranz-/Biokompatibilitätsprofile.

Natürliche Phospholipide werden z.B. aus Sojabohnen und Eigelb mit nicht toxischen Lösungsmitteln und Chromatographieverfahren mit geringem Energieverbrauch und möglichst wenig Abfall aufgereinigt. Wenn möglich werden Hilfsstoffe kontinuierlich recycelt. Durch Verwendung validierter Reinigungsverfahren und Beschaffung von Rohstoffen mit gleichbleibender Qualität weisen die resultierenden Produkte mit unterschiedlichem Phosphatidylcholingehalt eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge hinsichtlich der Phospholipid- und Fettsäurezusammensetzung auf. Sojabohnen und Eigelb als nachwachsende Rohstoffe sind auf dem Markt reichlich vorhanden. Die verwendeten Extraktions- und Chromatographie-Verfahren sind für eine Herstellung im größeren Maßstab geeignet. Das bedeutet, dass die natürlichen Phospholipide allen Aspekten entsprechen, was eine breite pharmazeutische Verwendung ermöglicht.

Die Synthese von Phospholipiden, die bezüglich der polaren Kopfgruppe rein sind und eine hochreine Fettsäurezusammensetzung sowie die natürliche stereochemische Konfiguration aufweisen, beginnt vorzugsweise mit hochreinem GPC. Dieses GPC wird aus gereinigtem natürlichem Phosphatidylcholin gewonnen, das zur Entfernung der Fettsäuren hydrolysiert wird. Dieses Verfahren bedeutet, dass synthetische Phospholipide per Definition teurer sind als natürliche Phospholipide. Darüber hinaus werden durch die zusätzlichen Syntheseschritte folglich mehr Lösungsmittel und Chemikalien benötigt, es fallen mehr chemische Abfälle an, und die Gesamtausbeute des Endprodukts wird erheblich verringert. Aus diesen Gründen sind synthetische Phospholipide (unabhängig von der Syntheseroute) aus Nachhaltigkeits-, Umwelt- und Ökologiesichtpunkten den natürlichen Phospholipiden deutlich unterlegen.

Die pharmazeutische Verwendung von Phospholipiden, die aus tierischen Quellen isoliert wurden, kann durch das gelegentliche Auftreten von Tierkrankheiten (z.B. Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) / Übertragbare Spongiforme Enzephalopathie (TSE) oder Vogelgrippeviren) erschwert werden. Daher müssen die angewandten Extraktions- und Reinigungsmethoden zur Herstellung dieser Produkte in Virussicherheitsstudien validiert werden [72]. Die Rohstoffe für Ei- und Sojaphospholipide werden eingehend auf Kontaminanten getestet, die möglicherweise aus der pflanzlichen oder tierischen Herkunft stammen [73].

Obwohl natürliche Phospholipide eine heterogene Zusammensetzung haben (hinsichtlich der polaren Kopfgruppe und der Fettsäurezusammensetzung), entspricht ihre Gesamtqualität der von synthetischen Phospholipiden. Vergleicht man z.B. die Spezifikationen von gereinigtem E PC ($\geq 98\%$) und synthetischem POPC, so ist der Gesamtgehalt an Begleitkomponenten nahezu gleich (Tabelle 11).

Tabelle 11. Vergleich der chemischen Zusammensetzung (%w/w) eines gereinigten natürlichen Phospholipids (E PC) und eines synthetischen Phospholipids (POPC).

Testmerkmal	Spezifikationen	
	E PC	POPC
PC	$\geq 98\%$	$\geq 99\%$
L-PC	$\leq 0,2\%$	$\leq 0,5\%$
PE	$\leq 0,1\%$	n.b.*
SM	$\leq 1,0\%$	n.b.
Triglyceride	$\leq 0,5\%$	$\leq 0,2\%$
Cholesterin	$\leq 0,5\%$	n.b.*
Freie Fettsäuren	$\leq 0,2\%$	$\leq 0,3\%$
Nicht identifizierte Begleitkomponenten	$< \text{LOD}^{**}$	$\leq 0,5\%$
Peroxidzahl	≤ 3	≤ 3

* n.b. = nicht bestimmt (da nicht relevant); ** LOD = Nachweisgrenze

Es ist bemerkenswert, dass synthetische Phospholipide fast ausschließlich für parenterale liposomale Arzneimittel verwendet werden. In dieser Produktklasse werden jedoch auch natürliche Phospholipide eingesetzt. In oralen und dermalen Produkten kommen synthetische Phospholipide überhaupt nicht zur Anwendung, stattdessen überwiegen die Phospholipide aus Soja.

6. Schlussfolgerungen

Natürliche Phospholipide werden aus erneuerbaren Quellen gewonnen und mit umweltfreundlicheren Verfahren hergestellt und sind im Vergleich zu synthetischen

Phospholipiden in größerem Maßstab zu relativ niedrigen Kosten erhältlich. Sie erfüllen alle Anforderungen der Zulassungsbehörden und sind für jeden Verabreichungsweg und jede Darreichungsform sicher in der Anwendung. Synthetische Phospholipide enthalten chemisch spezifische, definierte polare Kopfgruppen und Fettsäuren, werden aber mit verschiedenen Chemikalien und Lösungsmitteln synthetisiert. Je nach gewähltem Syntheseweg können sie Zwischen- oder Nebenprodukte enthalten und es können „unnatürliche“ Enantiomere entstehen. Synthetische Phospholipide sind nur in relativ geringen Mengen zu hohen Preisen erhältlich.

Auf dem Gesamtmarkt für Phospholipid-Hilfsstoffe spielen synthetische Phospholipide im Vergleich zu natürlichen Phospholipiden (einschließlich hydrierter und enzymmodifizierter Phospholipide) hinsichtlich der Anzahl phospholipidhaltiger Arzneimittel eine untergeordnete Rolle. Deren Verwendung ist hauptsächlich auf liposomale Produkte beschränkt. Sollte die Verwendung synthetischer Phospholipide unvermeidlich erscheinen, sollten diese aufbauend auf GPC synthetisiert werden, das aus natürlichem Phosphatidylcholin gewonnen wird. Auf diese Weise wird die natürliche stereochemische Konfiguration gewährleistet und die im Vergleich zu natürlichen Phospholipiden notwendigen weiteren Produktionsschritte können mit minimal zusätzlichem Einsatz von Lösungsmitteln und Chemikalien durchgeführt werden.

Ein weiterer Grund zur Wahl natürlicher Phospholipide statt synthetischer als Hilfsstoffe in Formulierungen ist das Vermeiden von Scale-up-Problemen während der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion.

Danksagungen

Der Autor dankt der Lipoid GmbH, Ludwigshafen, Deutschland, für die freundliche Unterstützung bei der Bereitstellung unterstützender Literaturdaten.

Der Autor hat erklärt, dass er sich in keinem Interessenkonflikt in Bezug auf diese Publikation befindet.

Literaturverzeichnis

- [1] Li, J., Wang, X., Zhang, T., Wang, C., Huang, Z., Luo, X., et al. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems. *Asian J. Pharm. Sci.* 2015 Apr 01;10(2):81-98.
- [2] Singh, R. P., Gangadharappa, H. V., Mruthunjaya, K. Phospholipids: Unique carriers for drug delivery systems. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2017 Jun 01;39:166-79.
- [3] Fong, S. Y. K., Brandl, M., Bauer-Brandl, A. Phospholipid-based solid drug formulations for oral bioavailability enhancement: A meta-analysis. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015 Dec 01;80:89-110.

- [4] Shurtleff, W., Aoyagi, A. *History of Soy Lecithin*, <http://www.soyinfocenter.com/HSS/lecithin1.php>. 2007.
- [5] Vertzoni, M., Markopoulos, C., Symillides, M., Goumas, C., Imanidis, G., Reppas, C. Luminal Lipid Phases after Administration of a Triglyceride Solution of Danazol in the Fed State and Their Contribution to the Flux of Danazol Across Caco-2 Cell Monolayers. *Mol. Pharm.* 2012 May 07;9(5):1189-98.
- [6] Hanin, I., Pepeu, G., *Phospholipids biochemical, pharmaceutical, and analytical considerations : [proceedings of the Fifth International Colloquium on Lecithin; Phospholipids: Biochemical, Pharmaceutical, and Analytical Considerations, held April 10 - 12, 1989, in Cannes, France]*. 1990, New York [u.a.]: Plenum Press. IX, 317 S.
- [7] Merolli, A., Santin, M. Role of phosphatidyl-serine in bone repair and its technological exploitation. *Molecules*. 2009 Dec 22;14(12):5367-81.
- [8] Devitt, A., Pierce, S., Oldreive, C., Shingler, W. H., Gregory, C. D. CD14-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages: the role of phosphatidylserine. *Cell Death Differ.* 2003 Apr 16;10(3):371-82.
- [9] Lentz, B. R. Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog. Lipid Res.* 2003 Sep;42(5):423-38.
- [10] Bundschuh, R., Heinze, C., *Eier und Geflügel*, in *Agrarmärkte 2013*. 2013, Landesanstalt für Entwicklung der Landwirtschaft und der ländlichen Räume (LEL), Bayrische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL): Schwäbisch Gmünd. p. 246-74.
- [11] McFerron, W. *Global Soybean Production Seen Bigger Than Expected by Oil World*. 2013; Available from: <http://www.bloomberg.com/news/2013-11-12/global-soybean-production-seen-bigger-than-expected-by-oil-world.html>.
- [12] Data kindly provided by LIPOID GmbH.
- [13] Wendel, A., *Lecithin*, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 1995, John Wiley & Sons, Inc. 191-210.
- [14] Quinkert, R.-O., Setzer, C., *Soybean Lecithins and Phospholipids for Pharmaceutical Applications*. 2010, Phospholipid Forschungszentrum e. V./Research Center
- [15] Pryde, E. H., *Chemical Reactions of Phosphatides*, in *Lecithins*, Szuhaj, B. F. and List, G. R., Editors. 1985, American Oil Chemists' Society. 213-46.
- [16] Bornscheuer, U. T., *Enzymes in lipid modification*. 2000: Wiley-VCH.
- [17] Bittmann, R., *Chemical Preparation of Glycerolipids: A Review of Recent Syntheses*, in *Phospholipids Handbook*, Cevc, G., Editor. 1993, Marcel Dekker Inc: New York. 141-232.
- [18] Ghyczy, M., *Synthesis and modification of phospholipids*, in *Lecithins sources, manufacture & uses*, Szuhaj, B. F., Editor. 1989, The American Oil Chemists' Soc.: Champaign, Ill. 131-44.
- [19] Paltauf, F., Hermetter, A., *Phospholipids-Natural, Semisynthetic, Synthetic*, in *Phospholipids biochemical, pharmaceutical, and analytical considerations : [proceedings of the Fifth International Colloquium on Lecithin; Phospholipids: Biochemical, Pharmaceutical, and Analytical Considerations, held April 10 - 12, 1989, in Cannes, France]*, Hanin, I. and Pepeu, G., Editors. 1990, Plenum Press: New York [u.a.]. 1-12.
- [20] Xu, X., Vikbjerg, A. F., Guo, Z., Zhang, L., Acharya, A. K., *Enzymatic modification of phospholipids and related polar lipids*, in *Phospholipid Technology and Applications*, Gunstone, F. D., Editor. 2008, Oily Press. 41-82.
- [21] MacDonald, R. C., Rakhmanova, V. A., Choi, K. L., Rosenzweig, H. S., Lahiri, M. K. O-ethylphosphatidylcholine: A metabolizable cationic phospholipid which is a serum-compatible DNA transfection agent. *J. Pharm. Sci.* 1999 Sep;88(9):896-904.
- [22] Eibl, H. Phospholipids as Functional Constituents of Biomembranes. *Angew. Chem. Int. Ed.* . 1984 Apr;23(4):257-71.
- [23] Ohno, M., Fujita, K., Nakai, H., Kobayashi, S., Inoue, K., Nojima, S. An Enantioselective Synthesis of Platelet-Activating Factors, Their Enantiomers, and Their Analogues from D-and L-Tartaric Acids. *Chem. Pharm. Bullet.* 1985 Feb 25;33(2):572-82.

- [24] Fricker, G., Kromp, T., Wendel, A., Blume, A., Zirkel, J., Rebmann, H., et al. Phospholipids and lipid-based formulations in oral drug delivery. *Pharm. Res.* 2010 Apr 22;27(8):1469-86.
- [25] van Hoogevest, P., Liu, X., Fahr, A., Leigh, M. L. S. Role of phospholipids in the oral and parenteral delivery of poorly water soluble drugs. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2011 Jan;21(1):5-16.
- [26] *Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products*. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>.
- [27] *Abelcet*. Available from: <http://www.rxlist.com/abelcet-drug.htm>.
- [28] *AmBisome® (amphotericin B) liposome for injection*. Available from: www.ambisome.com.
- [29] *Daunoxome (Daunorubicin Citrate) - Summary* Available from: www.druglib.com/druginfo/daunoxome/.
- [30] *Doxil*. Available from: www.rxlist.com/doxil-drug.htm.
- [31] *Visudyne® verteporfin for injection*. Available from: <http://www.visudyne.com/>.
- [32] Available from: www.regulon.com.
- [33] *Assessment report for MEPACT (EMA/CHMP/635781/2008)*. 2008, European Medicines Agency.
- [34] *Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion* 2013, TEVA Pharma B.V.: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/50/0-90350.pdf>.
- [35] Desai, N. R., Agha, B. J., Kale, K. M., *Liposome compositions of porphyrin photosensitizers*. 2000, Qlt Phototherapeutics, Inc.
- [36] Martin, F. *Liposome Drug Products - Product Evolution and Influence of Formulation on Pharmaceutical Properties and Pharmacology*. Available from: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3763s2_08_martin/sld001.htm.
- [37] van Hoogevest, P., Fankhauser, P., *An industrial liposomal dosage form for muramyltripeptidephosphatidylethanolamine (MTP-PE)*, in *Liposomes in the therapy of infectious diseases and cancer: Proceedings of a Ciba-Geigy-Squibb-UCLA Colloquium, held at Lake Tahoe, California*, Lopez-Berestein, G., et al., Editors. 1989, Liss, A. R. : New York. 453.
- [38] van Hoogevest, P., Luciani, P. Recent advances in the use of phospholipid excipients in local or injectable depot formulations. *Pharm. Ind.* . 2018;80(8):1104-10.
- [39] Tollemar, J., Ringdén, O. Lipid Formulations of Amphotericin B. *Drug Safety.* 1995 Oct 01;13(4):207-18.
- [40] *ONPATTRO (patisiran) lipid complex injection, for intravenous use* 2018; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210922s000lbl.pdf.
- [41] Leung, A. K. K., Tam, Y. Y. C., Cullis, P. R., *Chapter Four - Lipid Nanoparticles for Short Interfering RNA Delivery*, in *Advances in Genetics*, Huang, L., Liu, D., and Wagner, E., Editors. 2014, Academic Press. 71-110.
- [42] *EMA/618608/2018 Summary of opinion (initial authorisation)*. September 20, 2018, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- [43] *Myocet liposomal (previously Myocet)*. 2019; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myocet-liposomal-previously-myocet>.
- [44] *Mepact*. 2014; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mepact>.
- [45] Crucell. *Epaxal - Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze*. 2019; Available from: <https://medikamio.com/de-at/medikamente/epaxal-suspension-zur-injektion-in-einer-fertigspritze/pil>.
- [46] Driscoll, D. F. Lipid Injectable Emulsions: Pharmacopeial and Safety Issues. *Pharm. Res.* 2006 Aug 09;23(9):1959-69.
- [47] *Diazemuls Emulsion for Injection 5 mg/ml (diazepam)*. 2013, Actavis Nordic A/S, Actavis Group PTC.

- [48] Shah, P., Bhalodia, D., Shelat, P., *Nanoemulsion: A pharmaceutical review*. Vol. 1. 2010. 24-32.
- [49] Cada, D., Levien, T., Baker, D. Clevidipine Butyrate Injectable Emulsion. *Hospital Pharmacy*. 2008 Nov 01;43(11):903-12.
- [50] Hammad, M. A., Müller, B. W. Increasing drug solubility by means of bile salt–phosphatidylcholine-based mixed micelles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1998 Nov 1;46(3):361-7.
- [51] *Fachinformation: Viant® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*. 2019; Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Viant-Pulver-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_1165125/fachinformation.
- [52] Gundermann, K.-J., Schneider, E., *LipoStabil in (Information Brochure)*. 1990, Rhône-Poulenc Rorer/Nattermann International GmbH.
- [53] Geller, D. E., Weers, J., Heuerding, S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2011 Jul 29;24(4):175-82.
- [54] *Tobi Podhaler*. 2011; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tobi-podhaler>.
- [55] VanDevanter, D. R., Geller, D. E. Tobramycin administered by the TOBI((R)) Podhaler((R)) for persons with cystic fibrosis: a review. *Med Devices (Auckl)*. 2011 Jan 01;4:179-88.
- [56] *ARIKAYCE® (amikacin liposome inhalation suspension), for Oral Inhalation Use*. Available from: <https://www.rxlist.com/arikayce-drug.htm#description>.
- [57] *Intralipid 10%*. Available from: <http://www.rxlist.com/intralipid-10-drug/indications-dosage.htm>.
- [58] Gregory, T. J., Steinberg, K. P., Spragg, R., Gadek, J. E., Hyers, T. M., Longmore, W. J., et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1997 Apr 01;155(4):1309-15.
- [59] *Inbrija - EMEA/H/C/004786*. 2019; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inbrija#product-information-section>.
- [60] van Hoogevest, P., Wendel, A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2017 Aug 25;116:1088-107.
- [61] *Draft Guidance for Industry: Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation*. 2002, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- [62] *Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02)*. 2013, European Medicines Agency.
- [63] *WHO Food additives series No. 5*. 1974, World Health Organization. p. 234.
- [64] *Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council 2012*, European Commission.
- [65] *Annex I of EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL DIRECTIVE No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners*. 1995, European Parliament and Council.
- [66] *Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union 2001*, European Commission: http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf.
- [67] *21CFR184.1400 revised as of April 1, 2013*. U.S. Food and Drug Administration.
- [68] *21CFR184.1063 August 1996*. U.S. Food and Drug Administration.
- [69] *21CFR184.1063 revised as of April 1, 2013*. U.S. Food and Drug Administration.
- [70] Płaczek, M., Wątróbska-Świetlikowska, D., Stefanowicz-Hajduk, J., Drechsler, M., Ochocka, J. R., Sznitowska, M. Comparison of the in vitro cytotoxicity among phospholipid-based

parenteral drug delivery systems: Emulsions, liposomes and aqueous lecithin dispersions (WLDs). *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019 Jan 15;127:92-101.

[71] *Intralipid*. Available from: <http://www.drugs.com/pro/intralipid.html>.

[72] *European Pharmacopoeia 7.0 general text 5.1.7 Viral Safety*.

[73] *Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs*. 2006, European Commission.

Alle Webseiten-Links wurden zum letzten Mal am 19. Dezember 2019 aufgerufen.