

# Anwendung der Liposomen in der ärztlichen und pharmazeutischen Praxis

Ádám Orosz

Institut für Biophysik und Strahlenbiologie

## Wirkstoffe in Liposomen - Ziele

Zielgerichteter und selektiver Transport

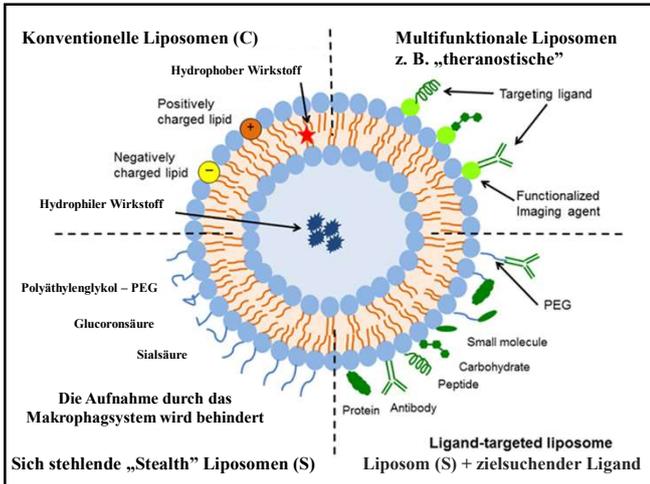
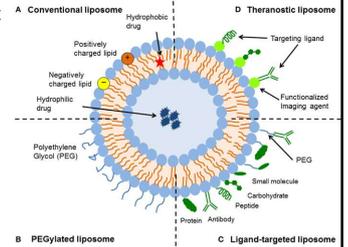
Verlängerung der Halbwertszeit

Erhöhte Wirksamkeit

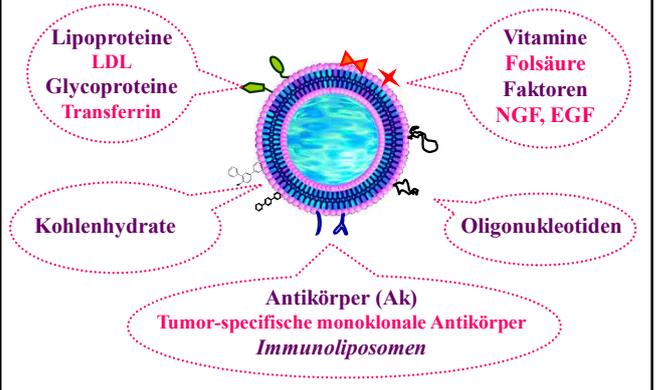
Weniger Nebenwirkungen

Niedrigere Dosis

Schutz gegen Metabolisierung  
der Wirkstoffe



## Aktive Targeting

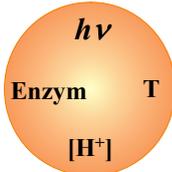


## Induzierte Freisetzung der Wirkstoffe

Fotosensitive Liposomen

Lichtinduzierte  
Freisetzung

Enzymsensitive  
Liposomen  
Enzyminduzierte  
Freisetzung



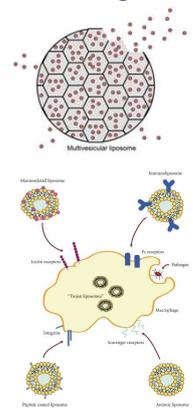
Termosensitive  
Liposomen  
Wärmeinduzierte  
Freisetzung

pH-sensitive Liposomen

Protoneninduzierte  
Freisetzung

## Liposomarten - Zusammenfassung

- Konventionelle Liposomen
- Stealth Liposomen
- Multivesicular Liposomen
- Transfersomen
  - erhöhte Elastizität
  - transdermal
- Ethosomen
  - Äthanol (20-45%)
  - besseres Eindringen
  - transdermal
- Pharmacosomen
  - kovalente Bindung
- Targeting Liposomen
- Liposomen mit induzierter Freisetzung
- Multifunktionsliposome



## Anwendungen

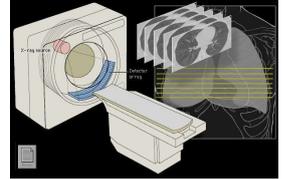
- Diagnostik
  - Röntgen Kontrastmittel
  - Radioaktive Isotope
  - MRT Kontrastmittel
  - Sonographie
- Therapie
  - Lokale
    - Haut
    - Schleimhaut
    - Lungen
  - Systemische
    - Antibiotika
    - AIDS-therapie
    - Tumortherapie
    - PDT
    - Vakzine, Allergie
    - Gentherapie

## Diagnostik 1.

### Röntgen-CT

Röntgendichte der Volumenelemente  
relative Skala

$$HE = \frac{\mu - \mu_{\text{wasser}}}{\mu_{\text{wasser}}} * 1000$$



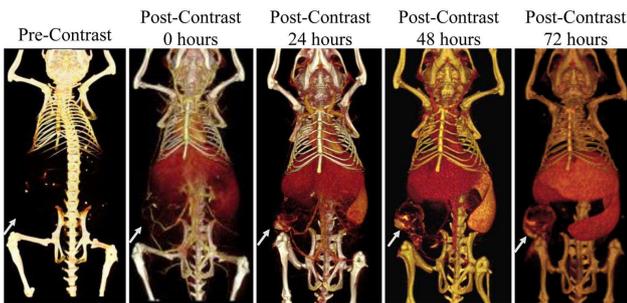
Weichere Gewebe – ungenügender Kontrast

Anwendung von Kontrastmittel in Liposomen

- Stärkerer Kontrast
- Längere Halbwertszeit

## Diagnostik 1.

### Röntgen-CT

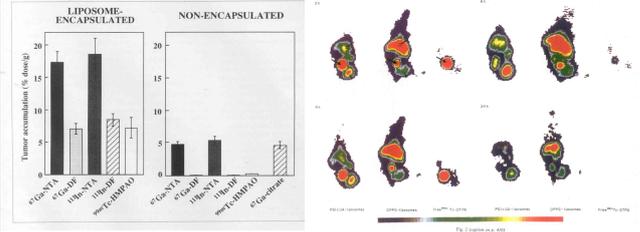


## Diagnostik 2.

### Radioaktive Isotope

Einschließen von Radiopharmaka in Liposomen

- Spezifischer Transport zum Zielorgan
- Aufspüren von Entzündungen, Tumoren

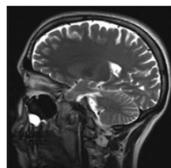
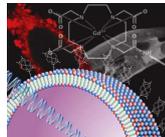
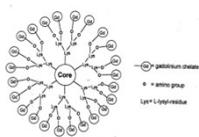


## Diagnostik 3.

### MRT

Paramagnetische Moleküle können verwendet werden, um den Kontrast zu verbessern:

- Positive MR-Kontrastmittel („Weißmacher“)
  - Gadolinium-(Gd-) und Mangan-(Mn-)haltige Kontrastmittel
- Negative MR-Kontrastmittel („Schwarzmacher“)
  - Eisenoxidhaltige Kontrastmittel
- In Liposomen mehr Gewebespezifität



## Diagnostik 4.

### Sonografie

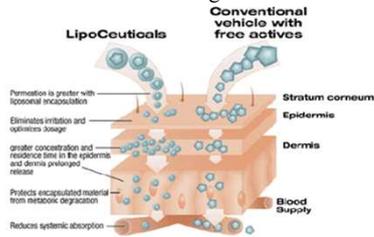
In der Sonografie und Echokardiografie verwendet man gasgefüllte Mikrobubbles beim kontrastmittelverstärkten Ultraschall.

- Intravenös, erhöhte Echogenität des Blutes
- verbesserte Detektion und Charakterisierung von Tumoren



## Lokaltherapie

- bessere Absorption in die verschiedenen Hautschichten
- weniger Wirkstoff erreicht den Blutkreislauf
- Eindringtiefe im direkten Verhältnis zu Liposomengröße - je kleiner ein Liposom, desto größer die Eindringtiefe
- mehrschalige Liposome (MLV) können besonders gut in verschiedenen Hautschichten eindringen



## Lokaltherapie

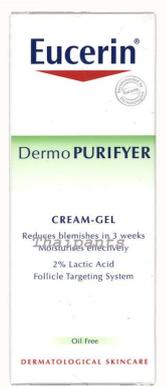
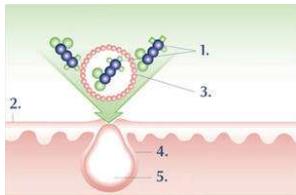
- Corticosteroide, Antibiotika, Lokalanästhetika
- Kosmetika



## Lokaltherapie

Dermatologie: Behandlung von Akne

Milchsäure in Liposomen

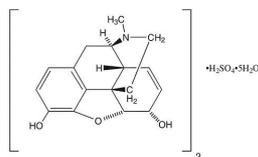
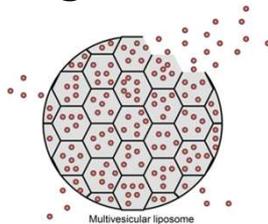


## Kosmetika

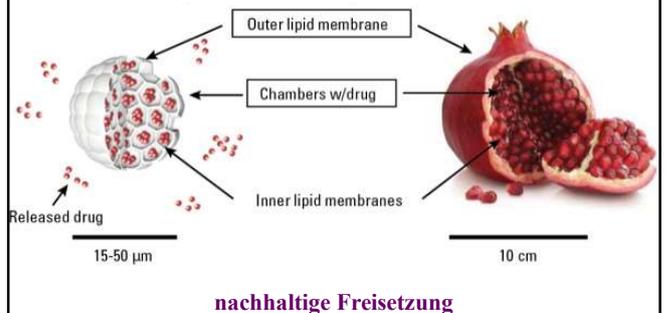


## Epidurale Analgesie

- DepoDur® Morphin Sulfat
- Epidurale Anwendung
- Postoperative Schmerztherapie
- Wirkungsdauer: 48 Stunden



## Multivesicular Liposom



## Systemische Therapie

Antibiotika: Aminoglykoside – Unterschied zwischen therapeutischer und toxischer Konzentration ist niedrig

Antimykotika: Pilzinfektionen – Amphotericin B – Nebenwirkungen: Fieber, Schüttelfrost, Veränderungen des Blutbildes, Hörverlust, Leber- und Nierenschädigungen



## Systemische Therapie

AIDS

- HIV – ein RNA Retrovirus
- Therapie: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

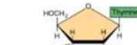
Zidovudin (Azidothymidin, AZT)

- Highly active antiretroviral therapy (HAART) -

Kombinationstherapie aus mindestens drei antiretroviralen Wirkstoffen

- Schwere Nebenwirkungen, insbesondere Anämie (Blutarmut), Neutropenie und Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen), sind von der Dosis und der individuellen Konstitution des Patienten abhängig

- Mit Einschließen der Wirkstoffe in Liposomen können die Nebenwirkungen vermindert werden.



## Systemische Therapie

Tumorthherapie

- Doxorubicin (Doxyl®, Caelyx®, Myocet®)  
Nebenwirkungen: Knochenmarksdepression, Nephrotoxizität, Kardiotoxizität (Kardiomyopathie), Ulcerationen
- Daunorubicin (DaunoXome®)  
Nebenwirkungen: Knochenmarksdepression, Kardiomyopathie
- Vincristin (Onco TCS)  
Nebenwirkungen: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neurotoxizität
- Cytarabin (DepoCyt®)  
Nebenwirkungen: Knochenmarksdepression, Neurotoxizität, Leberschädigung

Mit Liposomen: weniger Nebenwirkungen, erhöhte Wirksamkeit

## Systemische Therapie

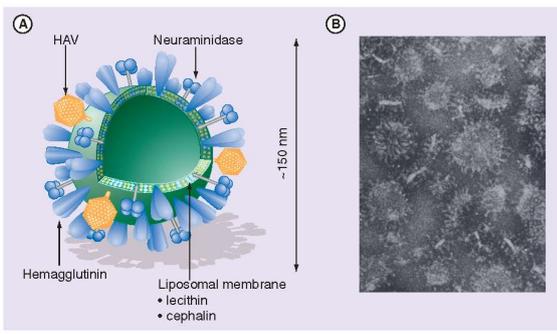
Tumorthherapie



## Virosome

Vakzination gegen Hepatitis A und Influenza

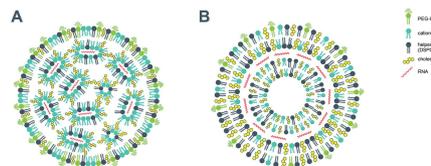
Epaxal (inaktive Hep. A) und Inflexal (inaktive Hemagglutinin von Influenza A und B)



## Lipidnanopartikel (LNP)

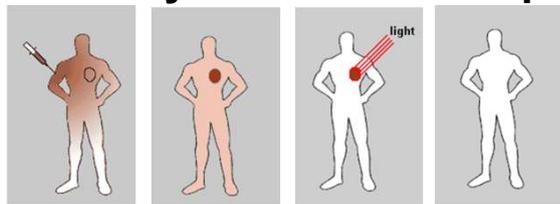
Pfizer-BioNTech und Moderna COVID-19 Impfstoff

Die physiochemischen Eigenschaften der Nukleinsäuren (negative Ladung, Hydrophilie) verhindern eine passive Diffusion durch die Plasmamembran. Außerdem sind sie anfällig für den Abbau durch Nuklease (freie mRNA im Körper schnell abgebaut, wodurch ihre Wirksamkeit verringert wird).

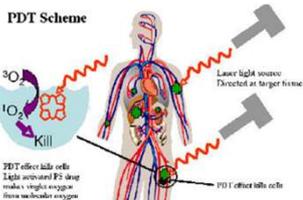


Um dies zu verhindern und die Stabilität zu verbessern, kommen die Lipidnanopartikel ins Spiel. Das derzeit am weitesten verbreitete nicht-virale Vektorsystem enthält ein synthetisches positiv geladenes (kationisches) Lipid. Diese bilden mit negativ geladenen (anionischen) Nukleinsäuren stabile Komplexe, so genannte Lipoplexe. Durch positiv geladene Lipide dekoriert, sind die Nukleinsäuren stabiler und widerstandsfähiger gegen Nuklease-Abbau.

# Photodynamische Therapie

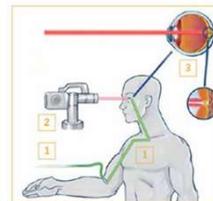


PDT Scheme



# Photodynamische Therapie

- Verfahren zur Behandlung von Tumoren und anderen Gewebeveränderungen wie Gefäßneubildungen
- Licht in Kombination mit einer lichtaktivierbaren Substanz „Photosensibilisator“ und im Gewebe vorhandenem Sauerstoff.
- **Augenheilkunde:** Behandlung für bestimmte Formen von Gefäßneubildungen unter der Netzhaut, wie z. B. bei der feuchten Form der altersabhängigen Makuladegeneration

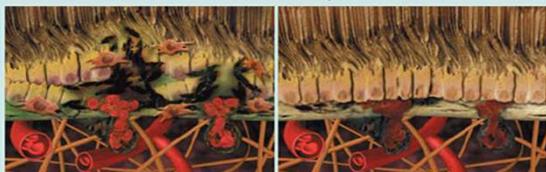


## Visudyne therapy – mechanism of action



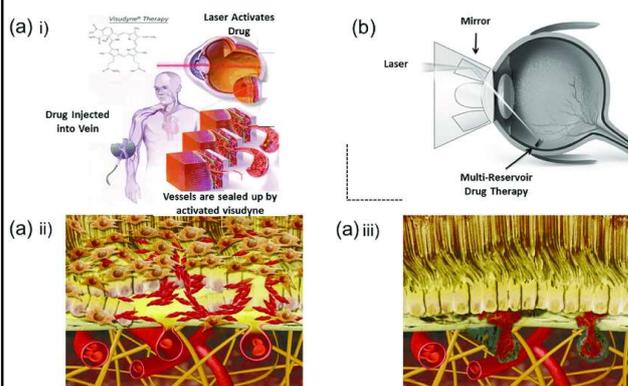
(a) Circulating verteporfin complexes with LDL.

(b) Verteporfin selectively accumulates in neovascular tissue which is rich in LDL receptors.



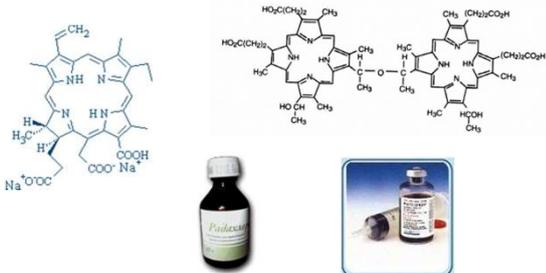
(c) Light-activated verteporfin produces reactive forms of oxygen which cause structural and functional cell damage.

(d) Verteporfin selectively occludes neovascular tissue, while sparing overlying retinal cells and Bruch's membrane.



# Photodynamische Therapie

**Onkologie:** typische Einsatzgebiete sind Tumoren in der Harnblase, im äußeren Kopfbereich, in Mundhöhle, Kehlkopf, Speiseröhre, in der Lunge, im Gallengang sowie im Genitalbereich.



Product	Drug	Diseases	Administration	Year approved	References
Doxil	Doxorubicin	Kaposi's sarcoma	Intravenous infusion (I.V.)	1995	[178, 186, 187, 188]
		Ovarian cancer		1999	
		Breast Cancer		2003	
Abelcet	Amphotericin B	Aspergillus	I.V.	1995	[189]
DaunoXome	Daunorubicin	Kaposi's sarcoma	I.V.	1996	[190]
Amphotec	Amphotericin B	Invasive aspergillus	I.V.	1996	[191]
AmBisome	Amphotericin B	Fungal infections, Leishmaniasis	I.V.	1997	[192, 193]
Depocyt	Cytosine arabinoside or cytarabine	Lymphomatous meningitis, Neoplastic meningitis	intrathecal administration	1999	[194, 195]
Myocet	Doxorubicin	Breast cancer and cyclophosphamide	I.V.	2000 (Europe)	[196]
Visudyne	Verteporfin	Wet age-related macular degeneration	I.V.	2000	[197]
DepoDur	Morphine sulfate	Pain following surgery	Epidural administration	2004	[198]
Abraxane	Albumin-bound paclitaxel	Metastatic breast cancer, non-small cell lung cancer and adenocarcinoma of the pancreas	I.V.	2005	[199, 200, 201]

Doxil and Velcade	Doxorubicin and bortezomib	Relapsed or refractory multiple myeloma	I.V.	2007	[50]
Mepact	Muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine	Osteosarcoma	I.V.	2009 (Europe)	[202]
Octocog alfa or ADVATE	Human coagulation factor VIII	Hemophilia	I.V.	2009	[203]
Marqibo	Vincristine	Acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphomas	Intrathecal administration	2012	[204, 205]
LipoDox	Doxorubicin	Kaposi's sarcoma, breast and ovarian cancer	I.V.	2013	[18]
Onivyde	Irinotecan	Pancreatic cancer	I.V.	2015	[206]

Table 2. Examples of NBCCD products approved in the EU				
Trade name/active substance	Platform/technology	Indication	MAH	Approval
<b>Liposomes</b>				
Caelyx® doxorubicin hydrochloride	API in sterically stabilized (Stealth®) pegylated liposomes	multiple myeloma, ovarian neoplasms, breast neoplasms, Kaposi sarcoma	Janssen-Cilag International NV	21/06/1996
Mycocet® doxorubicin	liposome-encapsulated doxorubicin-citrate complex	breast neoplasms	Cephalon Europe	13/07/2000
Visudyne® verteporfin	liposomal formulation of semi-synthetic mixture of porphyrins	degenerative myopia, age-related macular degeneration	Novartis Europharm Ltd	27/07/2000
DepoCyt® cytarabine	multivesicular liposomes with unique structure of multiple non-concentric aqueous chambers (DepoFoam®)	meningeal neoplasms	Pacira Limited	11/07/2001
Mepact® mifamunide	fully synthetic analogue of a component of <i>Mycobacterium</i> sp. cell wall encapsulated in multilamellar liposomes	high-grade resectable non-metastatic osteosarcoma	IDM Pharma SAS	06/03/2009
AmBisome® amphotericin B	Non PEGylated formulation of liposomal Amphotericin B	severe systemic and/or deep mycoses, and visceral leishmaniasis in immunocompetent patients	Gilead Sciences International Limited	09/1998 (in UK)
Depodur® morphine	multivesicular liposomes with unique structure of multiple non-concentric aqueous chambers (DepoFoam®)	Relief of post-operative pain following major orthopaedic, abdominal or pelvic surgery	Flynn Pharma Limited PLC	04/2006 (in UK) [17]