

Drug-eluting Techniken in der Leber: Beads et al. 2013 in press

Peter Huppert

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Klinikum Darmstadt GmbH

SAINT 2013

Fragen

- Welche drug eluting Techniken haben wir heute?
- Sind diese für unsere Behandlungen ideal?
- Welche Limitationen gibt es?
- Welche anderen Techniken existieren?
- Wie können wir diese anwendbar machen?

„Embolic Drug Delivery Systems“

- Terminologie: Mikropartikel (< 1 mm)
 - Microsphären (von Polypeptiden geformte Hohlkörper, Fox 1957)
 - Microkapseln (Aktivkomponente, Hüllkomponente)
 - Beads (Perlen)
- Funktionen
 - Embolisation
 - Aufnahme, Transport und kontrollierte Freisetzung von Medikamenten
- Ist kein neues Konzept:

Kerr DJ 1987: *Microparticulate drug delivery systems as an adjuvant to cancer treatment*. Cancer Drug Deliv 4:55-61

Charakteristika derzeit verfügbarer Drug eluting Microparticles (DEMp)

- Mp sind nativ und müssen beladen werden
 - Zusatzstoffe der Cytostatikalösungen
 - Bindung vorzugsweise in Außenschichten
- Mp sind in Fluoroskopie, CT und MRT nicht „sichtbar“
- Mp sind nicht biodegradierbar
 - Embolisationseffekt ist inhärent und gekoppelt
 - Medikamentenfreisetzung durch Ionenaustausch und Diffusion, nicht aber durch Erosion der Mp
 - Medikamente müssen ionisierbar sein (Doxorubicin, Irinotecan)

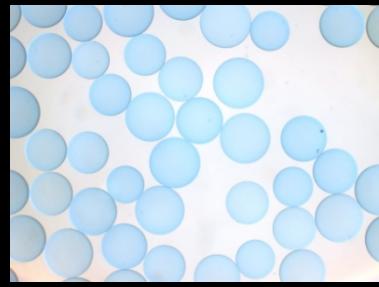
Potenzielle Vorteile biodegradierbarer Mp

- Homogene Medikamentenverteilung im Polymer
- Medikamentenfreisetzung durch Bioarrosion, Diffusion und ggf. Ionenaustausch
- Bioarrosion von extern stimulierbar
- Nutzbarkeit für makromolekulare Medikamente
- Embolisationseffekt wahlweise hinzufügbar

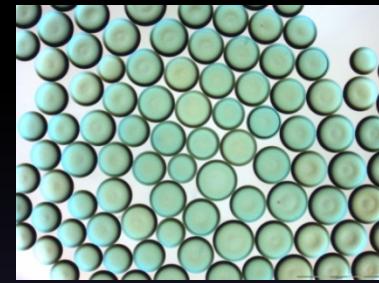
Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
PVA sulfatdotiert	DC-Beads™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Acryl-PVA-Copolymer sulfatdotiert	HepaSphere™ Quadrasphere™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan Cisplatin
Polytrifluoroethoxy-phosphazene (PolyzeneF) sulfatdotiert	Tandem™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan

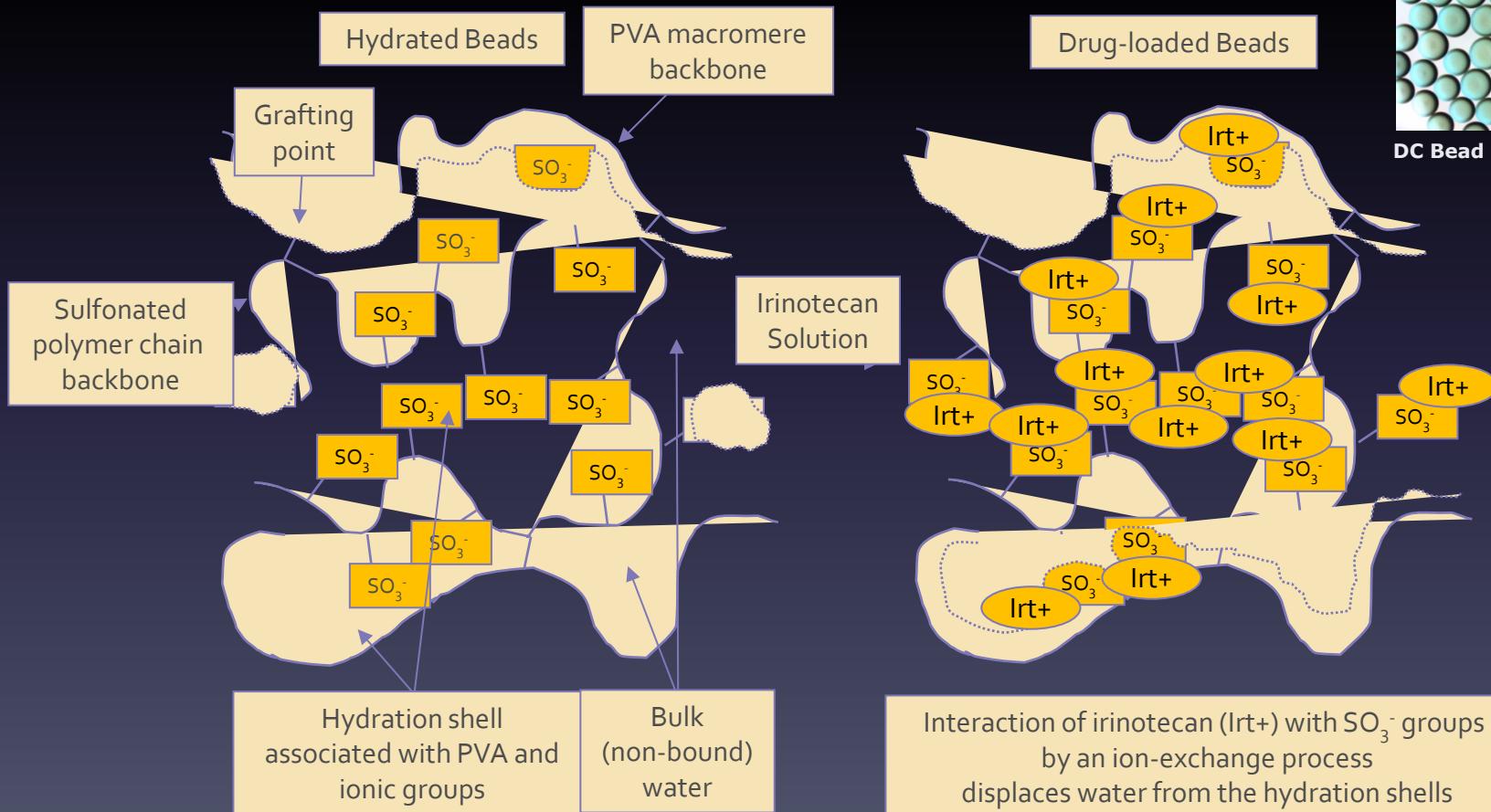
DC Beads + Irinotecan®



DC Bead before irinotecan loading



DC Bead after irinotecan loading



Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
PVA sulfatdotiert	DC-Beads™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Acryl-PVA-Copolymer sulfatdotiert	HepaSphere™ Quadrasphere™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan Cisplatin
Polytrifluoroethoxy-phosphazene (PolyzeneF) sulfatdotiert	Tandem™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan

Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
PVA sulfatdotiert	DC-Beads™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Acryl-PVA-Copolymer sulfatdotiert	HepaSphere™ Quadrasphere™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan Cisplatin
Polytrifluoroethoxy-phosphazene (PolyzeneF) sulfatdotiert	Tandem™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Polylactide (+Alginat) Polylactid-coglycolide	No ™	+	Aclarubicin, Norcantharicin, Taxol, Cisplatin, Hexamethylmelamine, TNP-470 Angiogenese-Inhibitor

Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
PVA sulfatdotiert	DC-Beads™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Acryl-PVA-Copolymer sulfatdotiert	HepaSphere™ Quadrasphere™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan Cisplatin
Polytrifluoroethoxy-phosphazene (PolyzeneF) sulfatdotiert	Tandem™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Polylactide (+Alginat) Polylactid-coglycolide	No ™	+	Aclarubicin, Norcantharicin, Taxol, Cisplatin, Hexamethylmelamine, TNP-470 Angiogenese-Inhibitor
Chitosan (Alginatkern)	No ™	+	Doxorubicin, 5-FU, Mitomycin C, Cisplatin

Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
PVA sulfatdotiert	DC-Beads™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Acryl-PVA-Copolymer sulfatdotiert	HepaSphere™ Quadrasphere™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan Cisplatin
Polytrifluoroethoxy-phosphazene (PolyzeneF) sulfatdotiert	Tandem™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Polylactide (+Alginat) Polylactid-coglycolide	No ™	+	Aclarubicin, Norcantharicin, Taxol, Cisplatin, Hexamethylmelamine, TNP-470 Angiogenese-Inhibitor
Chitosan (Alginatkern)	No ™	+	Doxorubicin, 5-FU, Mitomycin C, Cisplatin
Acrylate	No ™	+	1,25 Dihydroxyvitamin D ₃

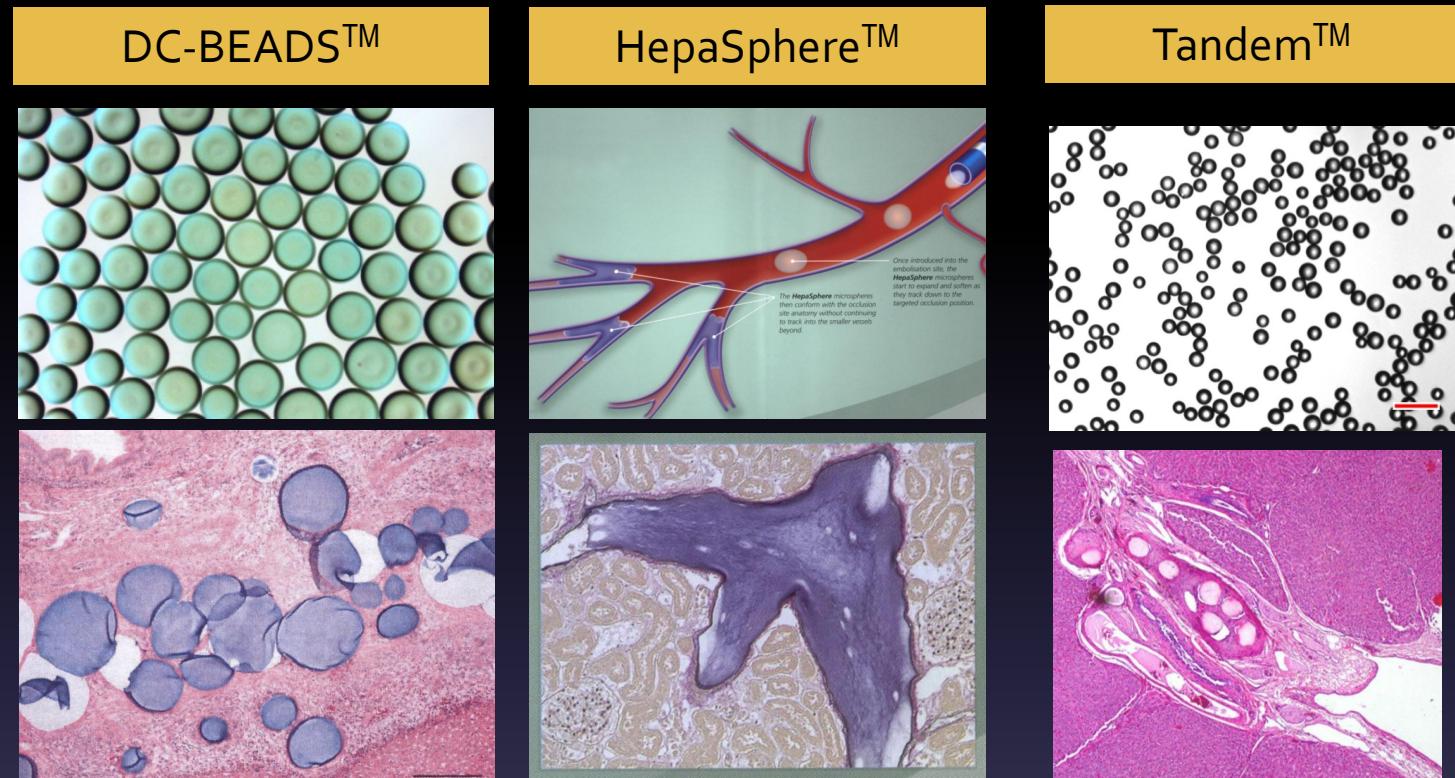
Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
PVA sulfatdotiert	DC-Beads™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Acryl-PVA-Copolymer sulfatdotiert	HepaSphere™ Quadrasphere™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan Cisplatin
Polytrifluoroethoxy-phosphazene (PolyzeneF) sulfatdotiert	Tandem™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Polylactide (+Alginat) Polylactid-coglycolide	No ™	+	Aclarubicin, Norcantharicin, Taxol, Cisplatin, Hexamethylmelamine, TNP-470 Angiogenese-Inhibitor
Chitosan (Alginatkern)	No ™	+	Doxorubicin, 5-FU, Mitomycin C, Cisplatin
Acrylate	No ™	+	1,25 Dihydroxyvitamin D ₃
Stärke	Spherex Embozept™	+	-

Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
PVA sulfatdotiert	DC-Beads™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan
Acryl-PVA-Copolymer sulfatdotiert	HepaSphere™ Quadrasphere™	-	Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan Cisplatin

DEMp basierend auf Polymer PVA/Derivaten



material	polyvinyl alcohol	PVA-sodium acrylate	polyvinyl alcohol
sizes	70-150µm..500-700µm	30-200 (x 4)) µm	40µm, 75µm, 100µm
loading	100mg Irinotecan/2 ml 75mg Doxorubicin/2ml	100mg Irinotecan/50mg 100mg Doxorubicin/50mg	100mg Irinotecan/2ml 100mg Doxorubicin/2ml
drug release t ₇₅	9-66 min	7 min	49 min

Uptake and Release of Doxorubicin and Irinotecan in DC-Beads™ und HepaSphere™

material	% drug loaded	% drug released	$t_{75\%}$ [h]
DCBead™-Doxorubicin	98	27	2.2
HepaSphere™-Doxorubicin	100	18	2.2
DCBead™-Irinotecan	93	98	1.1
HepaSphere™-Irinotecan	90	95	0.12

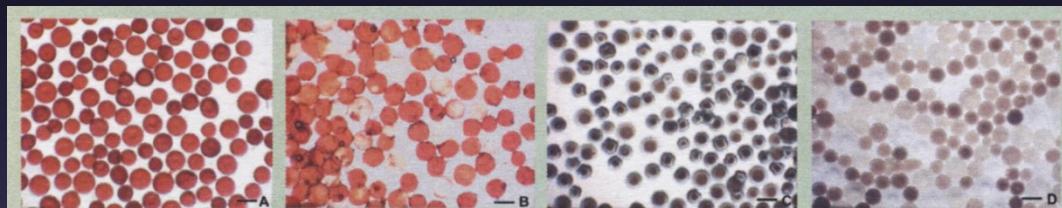
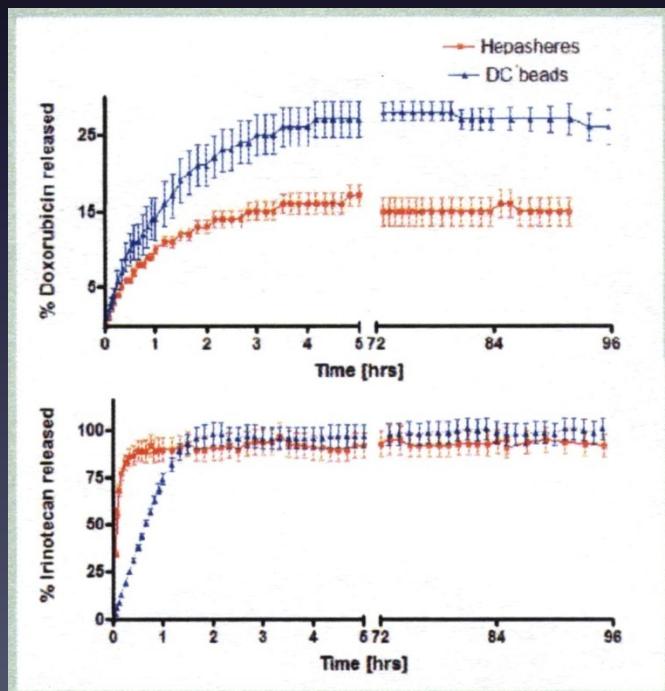
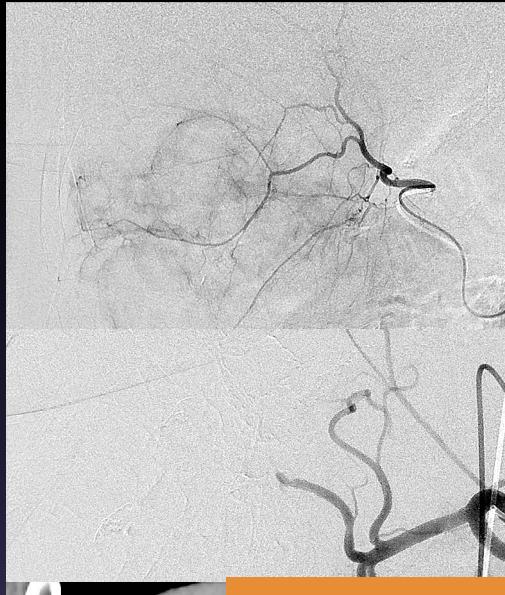
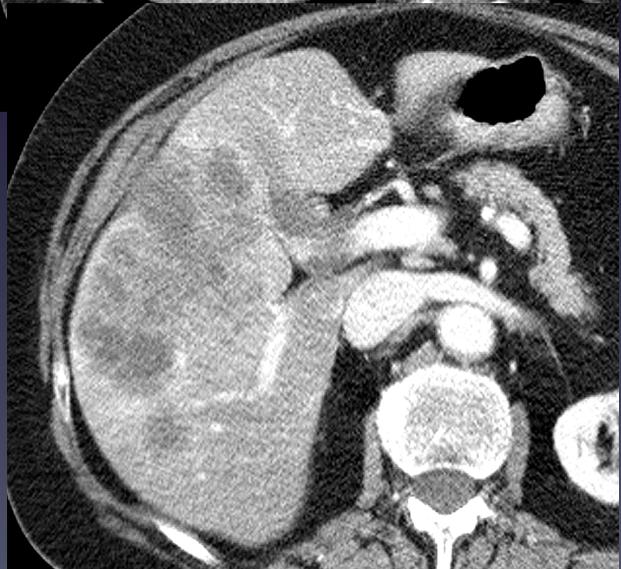


Figure 2: Beads microscopic appearance after drug loading. (A) DC bead™ and doxorubicin, (B) Hepasphere™ and doxorubicin, (C) DC bead™ and irinotecan, (D) Hepasphere™ and irinotecan. Bead coloration coefficient of variation was (A) 9%, (B) 25%, (C) 22% and (D) 53%.

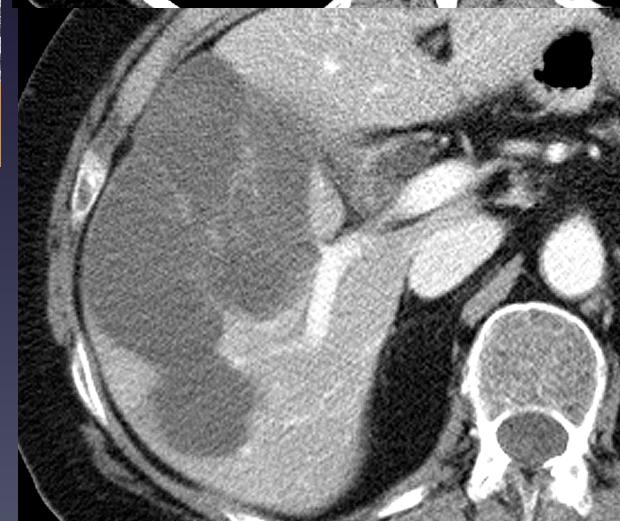
25 mg Doxorubicin/ml Miroospheres
50 mg Irinotecan/ml Microspheres

Jordan et al. 2010 JVIR 21: 1084-90

Tief penetrierende DEMp bewirken potenziell komplette Nekrosen = Chemoablation

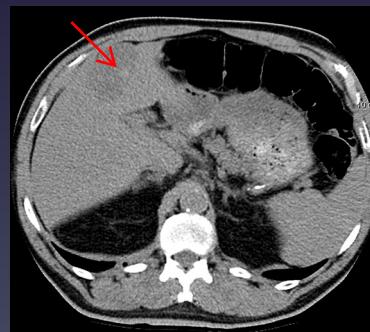


50 mg HepaSphere
200 mg Irinotecan

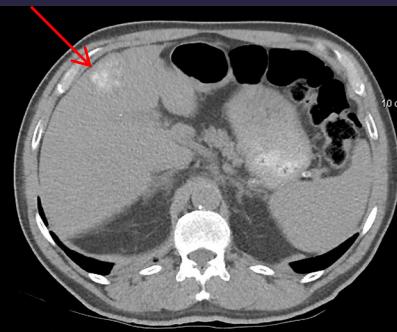


Kontrastmittelspeicherung ist Prädiktor für Nekrosegrad

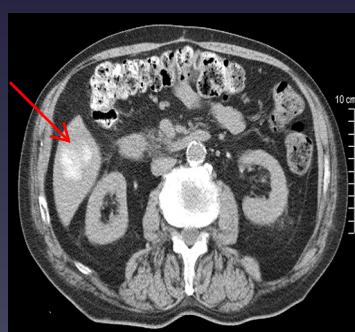
Uptake Microparticles/C (+1d) Colorektales Ca.	Proportion in 20 TACE mean 1.8	Grade of necrosis
Grade 0	18%	0-10%
Grade 1	18%	0-20%
Grade 2	43%	10-30%
Grade 3	11%	30-60%
Grade 4	10%	80-100%



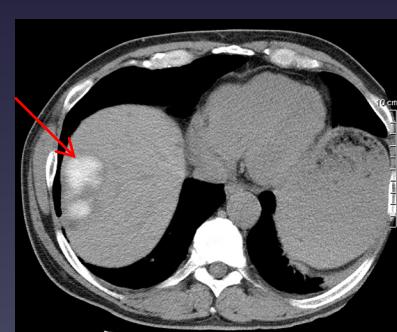
grade 1



grade 2



grade 3

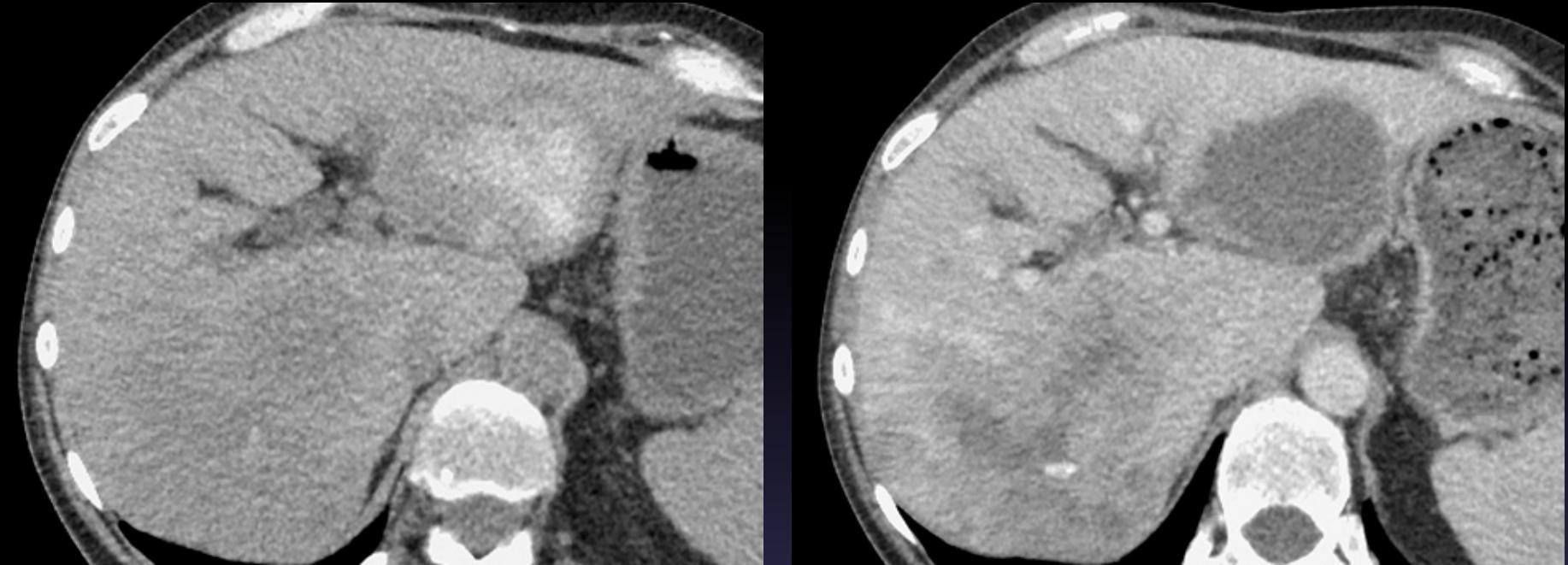


grade 4

Geringe vs. intensive Speicherung



Geringe vs. intensive Speicherung



Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of Colorectal Cancer Liver Metastases by Irinotecan-Eluting Microspheres in a Salvage Patient Population

Peter Huppert · Thorsten Wenzel · Hubertus Wietholtz

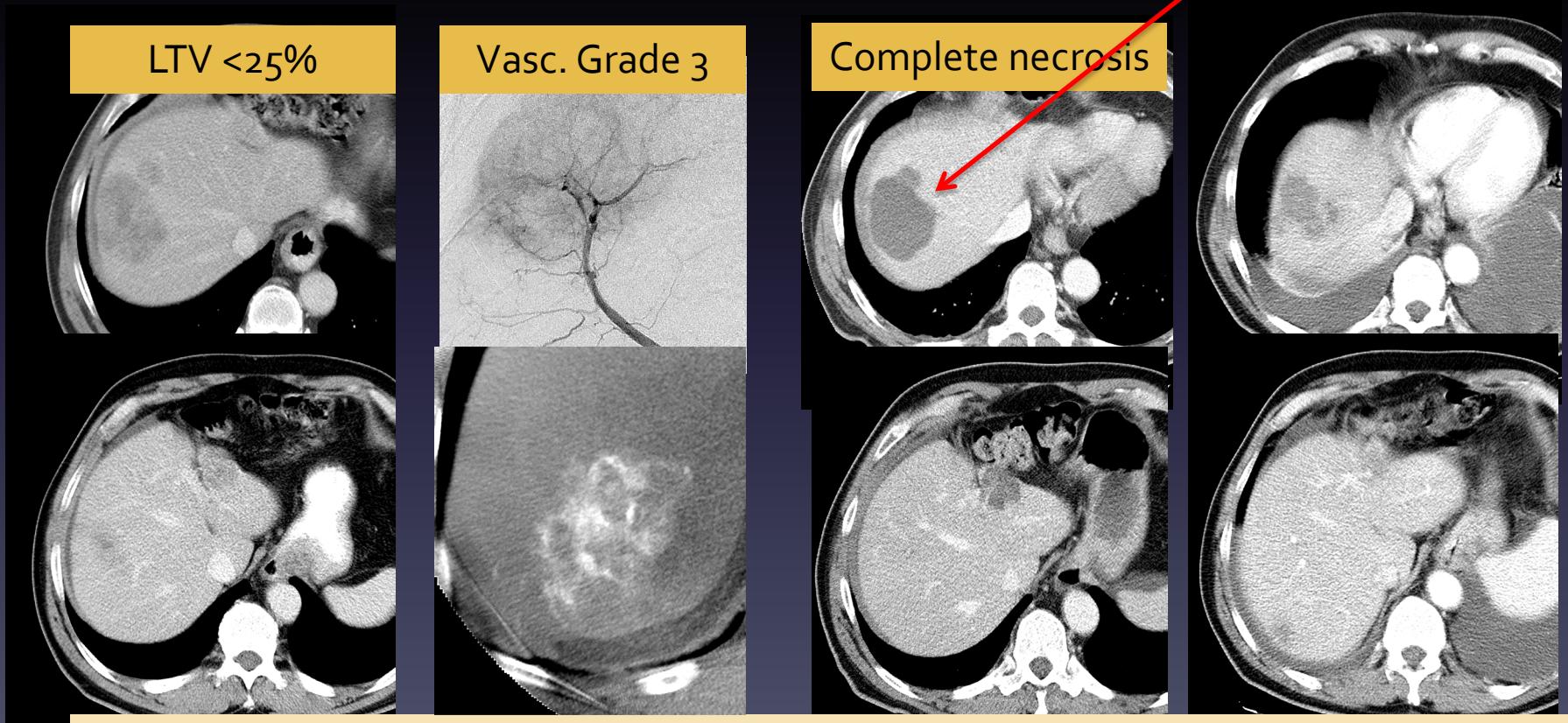
Received: 18 January 2013 / Accepted: 14 April 2013

© Springer Science+Business Media New York and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2013

Positive Prognostic Factors TACE DEMp:

limited size (<10 cm), hypervasc. lesions, intense uptake

Age/sex	LMts	Chth	TACE	Irinotc	HeSph	EASL	RECIST	SV
63Y / m	5/06	6/06-5/07	15/05/07 20/06/07	400 mg 200 mg	100 mg 50 mg	CR (100%)	SD (liver)	21 PD



Polymere von DEMp für TACE

Polymer	DEMp	biodgr.	ladbare Medikamente
Polylactide (+Alginat) Polylactid-coglycolide	No TM	+	Aclarubicin, Norcantharicin, Taxol, Cisplatin, Hexamethylmelamine, TNP-470 Angiogenese-Inhibitor
Chitosan (Alginatkern)	No TM	+	Doxorubicin, 5-FU, Mitomycin C, Cisplatin
Acrylate	No TM	+	1,25 Dihydroxyvitamin D ₃
Stärke	Spherex Embozept TM	+	-

Biodegradierbare DEMp: Polylactide und Polylactid-co-Glycolide

- Biokompatibel, biodegradierbar, synthetisch
- Medikamentenbeladung:
Aclarubicin

Ichihara et al. 1989: Transcatheter arterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma using polylactic acid microspheres containing aclarubicin hydrochloride. Cancer Res 49:4357-62

Biodegradierbare DEMp: Polylactide und Polylactid-co-Glycolide

- Biokompatibel, biodegradierbar, synthetisch
- Medikamentenbeladung:
Aclarubicin, Cisplatin

Spenlehauer et al. 1988: Biodegradation cisplatin microspheres prepared by the solvent evaporation method: morphology and release characteristics. J Controlled Release 7:217-29

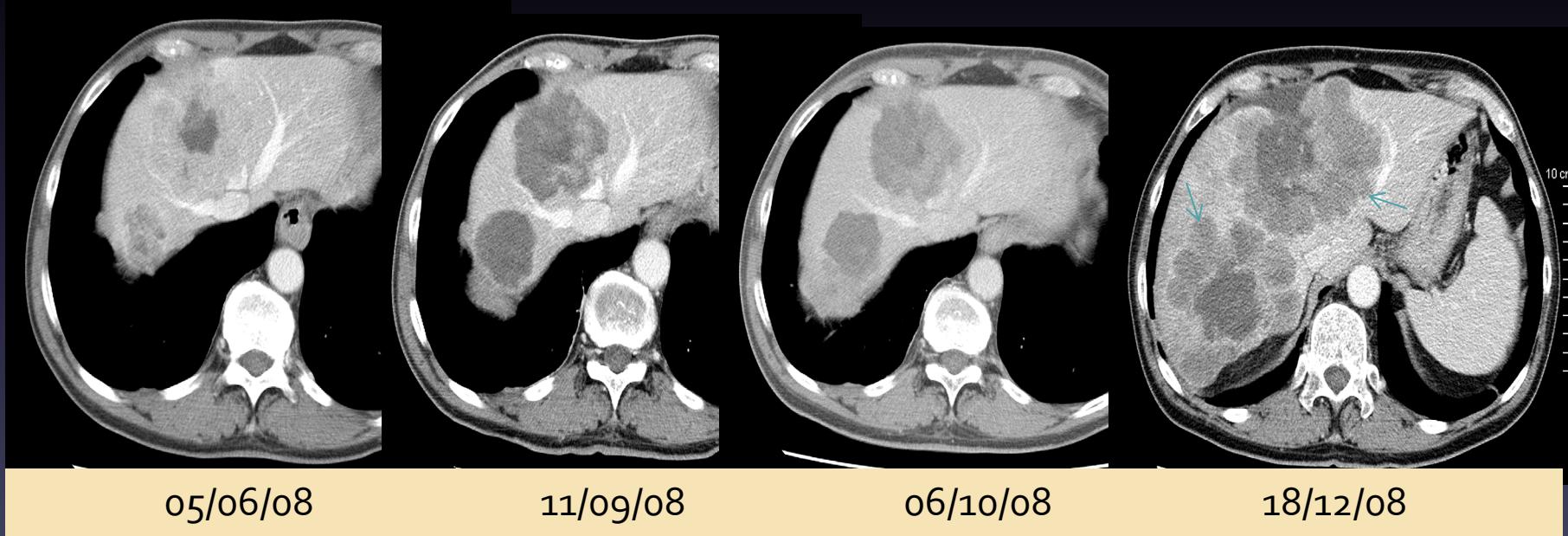
Biodegradierbare DEMp: Polylactide und Polylactid-co-Glycolide

- Biokompatibel, biodegradierbar, synthetisch
- Medikamentenbeladung:
Aclarubicin, Cisplatin, TNP-470

Okada et al. 1995: Biodegradable microspheres in drug delivery. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 12:1-99

Case # 3 DC Beads 100-300 μ m Recurrency ++

Age/sex	LMts	Chth	TACE	Irinotc	HeSph	EASL	RECIST	SV
64Y / m	9/07	9/07-5/08	02/07/08 05/08/08 10/09/08	200 mg 150 mg 200 mg	50mg 38 mg 50mg	PD	PD	8



Biodegradierbare DEMp: Polylactide und Polylactid-co-Glycolide

- Biokompatibel, biodegradierbar, synthetisch
- Medikamentenbeladung:
Aclarubicin, Cisplatin, TNP-470, Taxol

Burt et al. 1995: Controlled delivery of taxol from microspheres composed of a blend of ethylene-vinyl acetate copolymer and poly (D,L-lactic acid). Cancer Lett 88:73-9

Biodegradierbare DEMp: Polylactide und Polylactid-co-Glycolide

- Biokompatibel, biodegradierbar, synthetisch
- Medikamentenbeladung:
Aclarubicin, Cisplatin, TNP-470, Taxol, Norcantharidin

Liu et al. 2006: Novel polymeric microspheres containing norcantharidin for chemoembolization. Journal of Controlled Release 116:35-41

Biodegradierbare DEMp: Polylactide und Polylactid-co-Glycolide

- Biokompatibel, biodegradierbar, synthetisch
- Medikamentenbeladung:
Aclarubicin, Cisplatin, TNP-470, Taxol, Norcantharidin
- Kombinierbar mit Alginat zu Komplexen mit differenzierter Degradierbarkeit (z.B. Alginase i.v.)

Biodegradierbare DEMp: Chitosane

- Kationische Polysacharide, erzeugt durch Deacetylierung von Chitin (zweithäufigstes natürliches Polymer nach Cellulose)
- Biokompatibel, biodegradierbar, gelierbar
- Medikamentenbeladung:
Doxorubicin

Kim et al. 2007: Preparation of doxorubicin-containing chitosan microspheres for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. J Microencapsulation 24:408-19

Biodegradierbare DEMp: Chitosane

- Kationische Polysacharide, erzeugt durch Deacetylierung von Chitin (zweithäufigstes natürliches Polymer nach Cellulose)
- Biokompatibel, biodegradierbar, gelierbar
- Medikamentenbeladung:
Doxorubicin, 5-Fluorouracil

Denkbas et al. 1999: 5-fluorouracil loaded chitosan microspheres for chemoembolization. J Microencapsulation 16:741-9

Biodegradierbare DEMp: Chitosane

- Kombinierbar mit Alginat zu Chitosan-Alginat-Mp
- Erweiterte Beladbarkeit:
Adriamycin

Li Sha et al. 2002: Studies on alginate-chitosan microcapsules and renal arterial embolization in rabbits. Journal of Controlled Release 84:87-98

Eroglu et al. 2006: Chitosan-coated alginate microspheres for embolization and/or chemoembolization: in vivo studies. J Microencapsulation 23:367-76

Biodegradierbare DEMp: Chitosane

- Kombinierbar mit Alginat zu Chitosan-Alginat-Mp
- Erweiterte Beladbarkeit:

Adriamycin, Mitomycin C

Misirli et al. 2005: Preparation and characterization of Mitomycin-C loaded chitosan-coated alginate microspheres for chemoembolization. J Microencapsulation 22:167-78

Microspheres for Imaging

- PVA-Hydrogel Microsphären beladen mit Lipiodol

Sharma et al. 2010: Development of „imageable“ beads for transcatheter embolotherapy J Vasc Interv Radiol 21:865-76

Microspheres for Imaging

- Embosphären beladen mit Eisenoxid

Lee et al. 2008: Arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with MR Imaging and implication for therapy. J Vasc Interv Radiol 19:1490-6

Microspheres for Imaging

- Polyacrylate-Microsphären beladen mit Jodhaltigem Monomer 4IEMA

Saralidze et al. 2011: Radiopaque microspheres for improved transarterial chemical embolization (TACE). J Controlled Release 30;152 Supp. 1:74-5

Form und Größe von DEMp

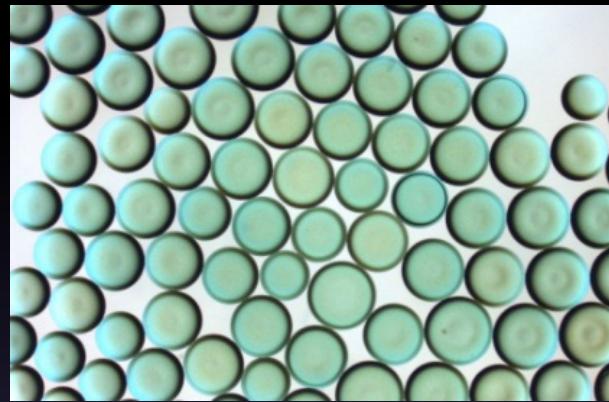
- Mindestgröße für Embolisation 10 µm
(Kapillargröße 5-8 mm)
- Mindestgröße bei hepatischen Karzinomen:
40 µm (transhepatische Passage*)

*Bastian P et al. (1998): *Chemoembolisation of experimental liver metastases.*
Eur J Pharm Biopharm 46:243-54)

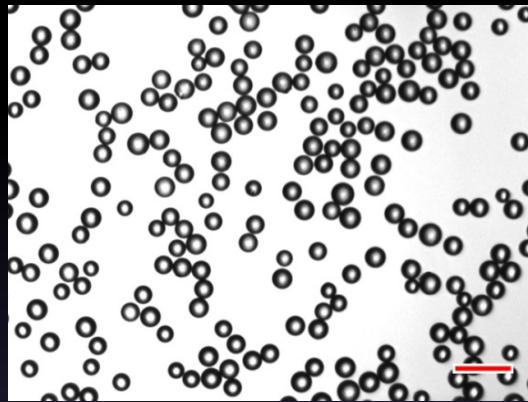
- Rigidität – Elastizität – amorphe Plastizität
bestimmen neben der Größe die Penetrationstiefe

Rigidität Elastizität Plastizität

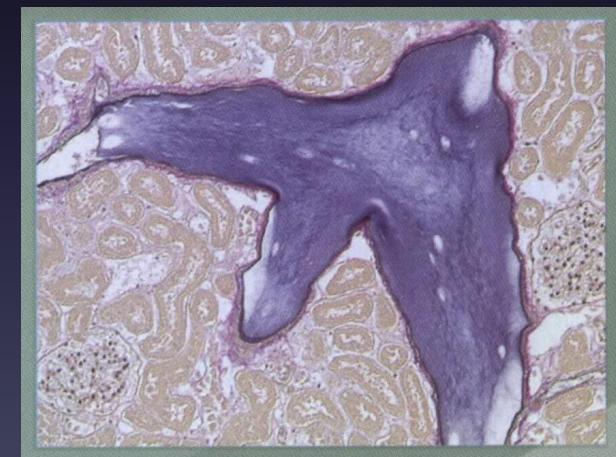
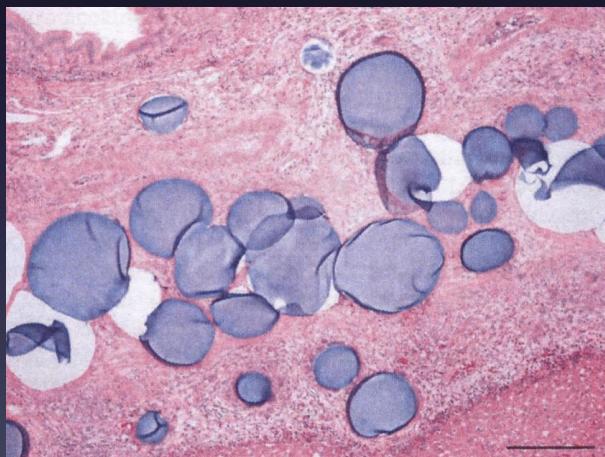
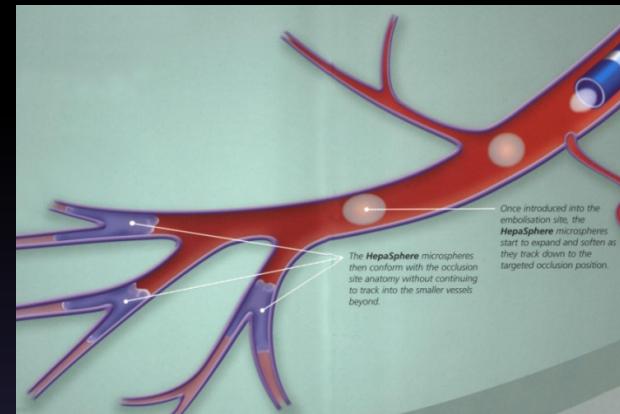
DC-BEADS™



Tandem™



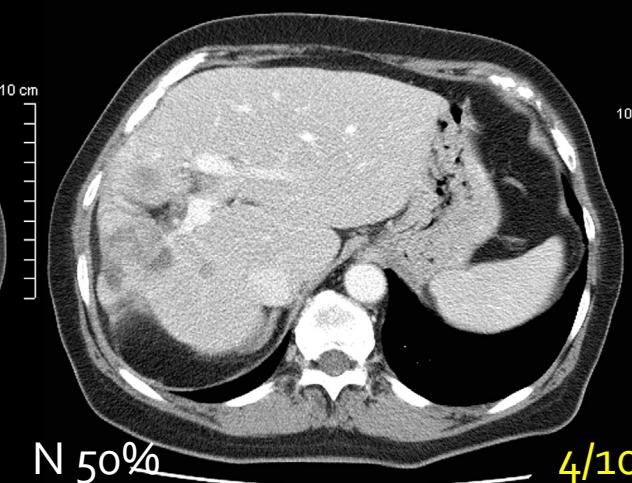
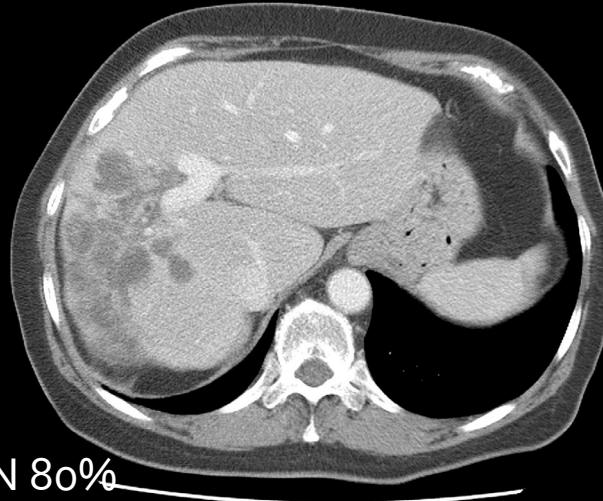
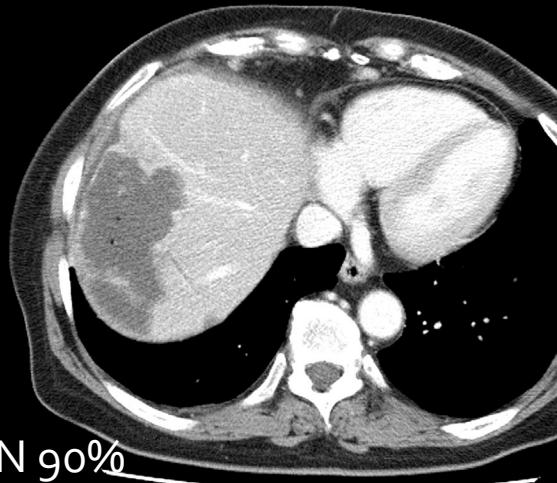
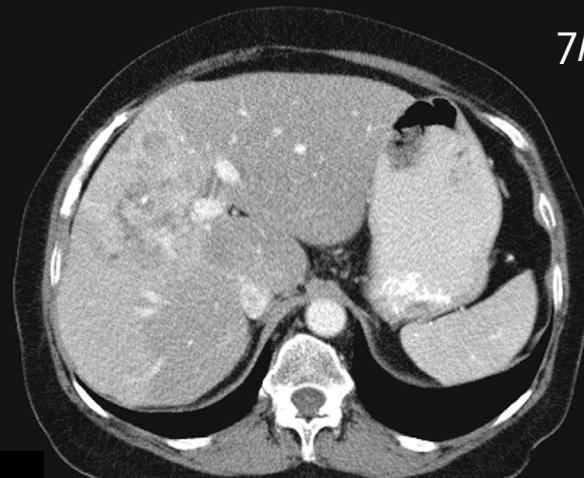
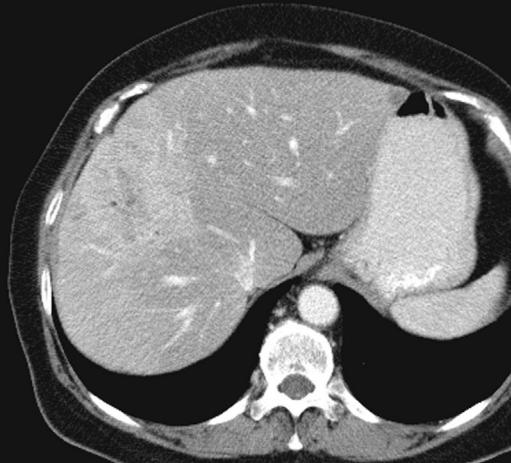
HepaSphere™



Images: Biocompatibles, Biosphere, Celonova

Tiefe vaskuläre Penetration

- TACE 9/09, 10/09, **1/10** (Gemcitabin, Oxaliplatin, MMC, EZ **40 µm** 0,7-1,0 ml)



7/09

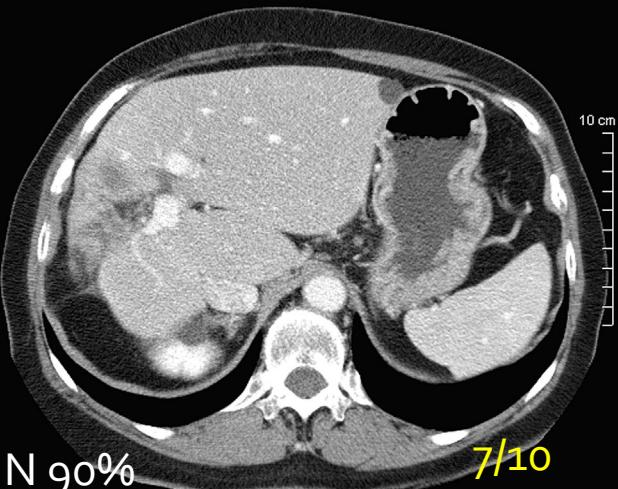
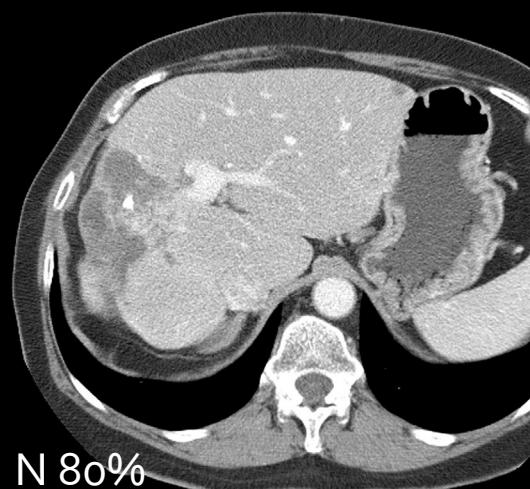
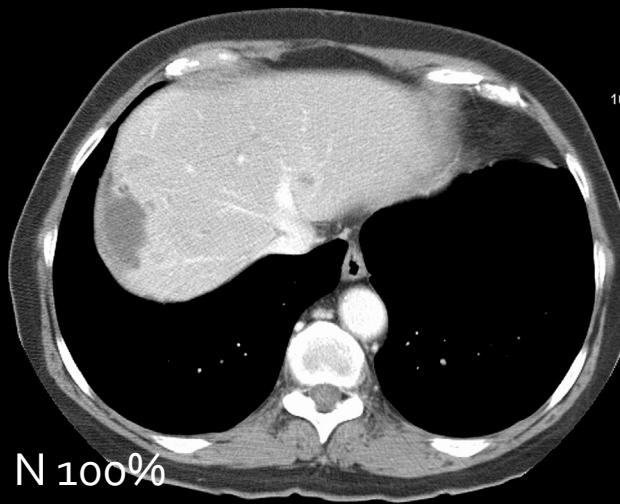
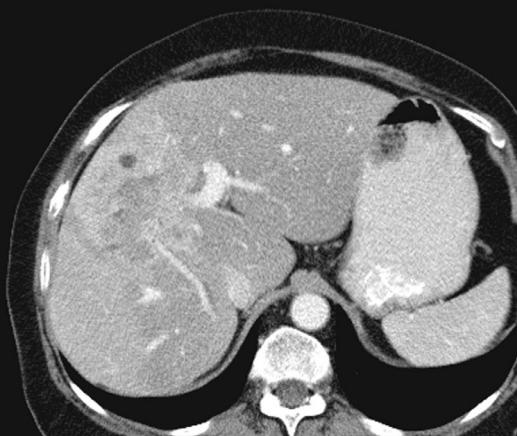
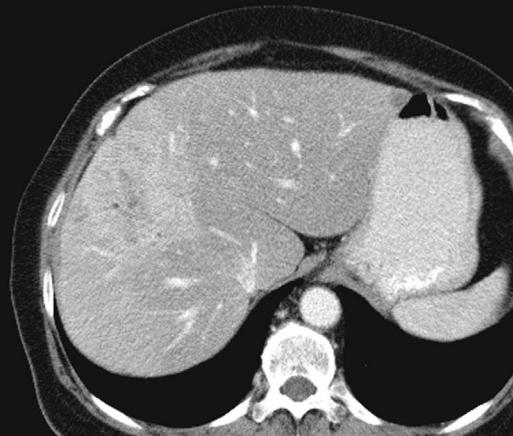
10 cm

10 cm

4/10

Tiefe vaskuläre Penetration

- TACE 9/09, 10/09, **1/10** (Gemcitabin, Oxaliplatin, MMC, EZ **40 µm** 0,7-1,0 ml)



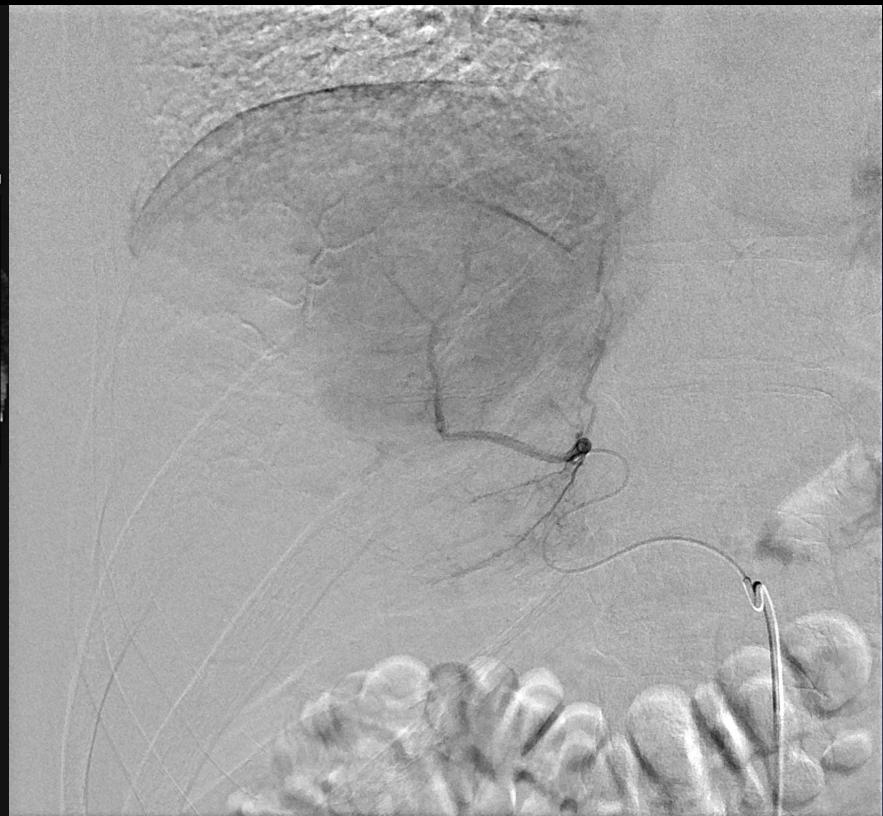
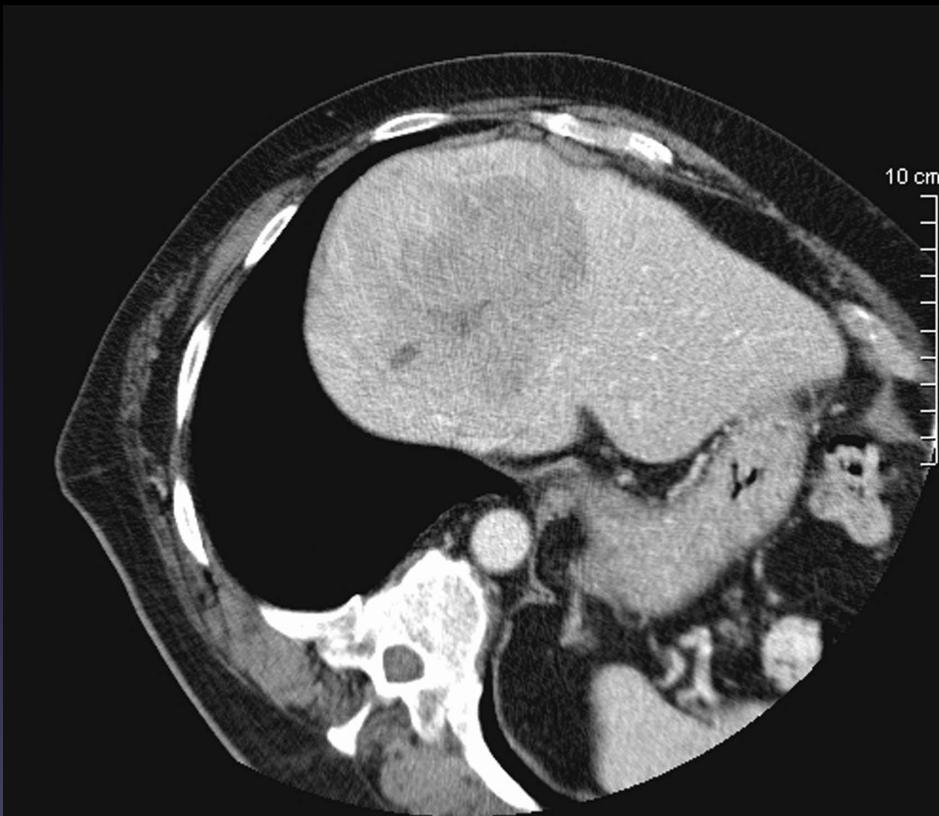
N 80%

N 90%

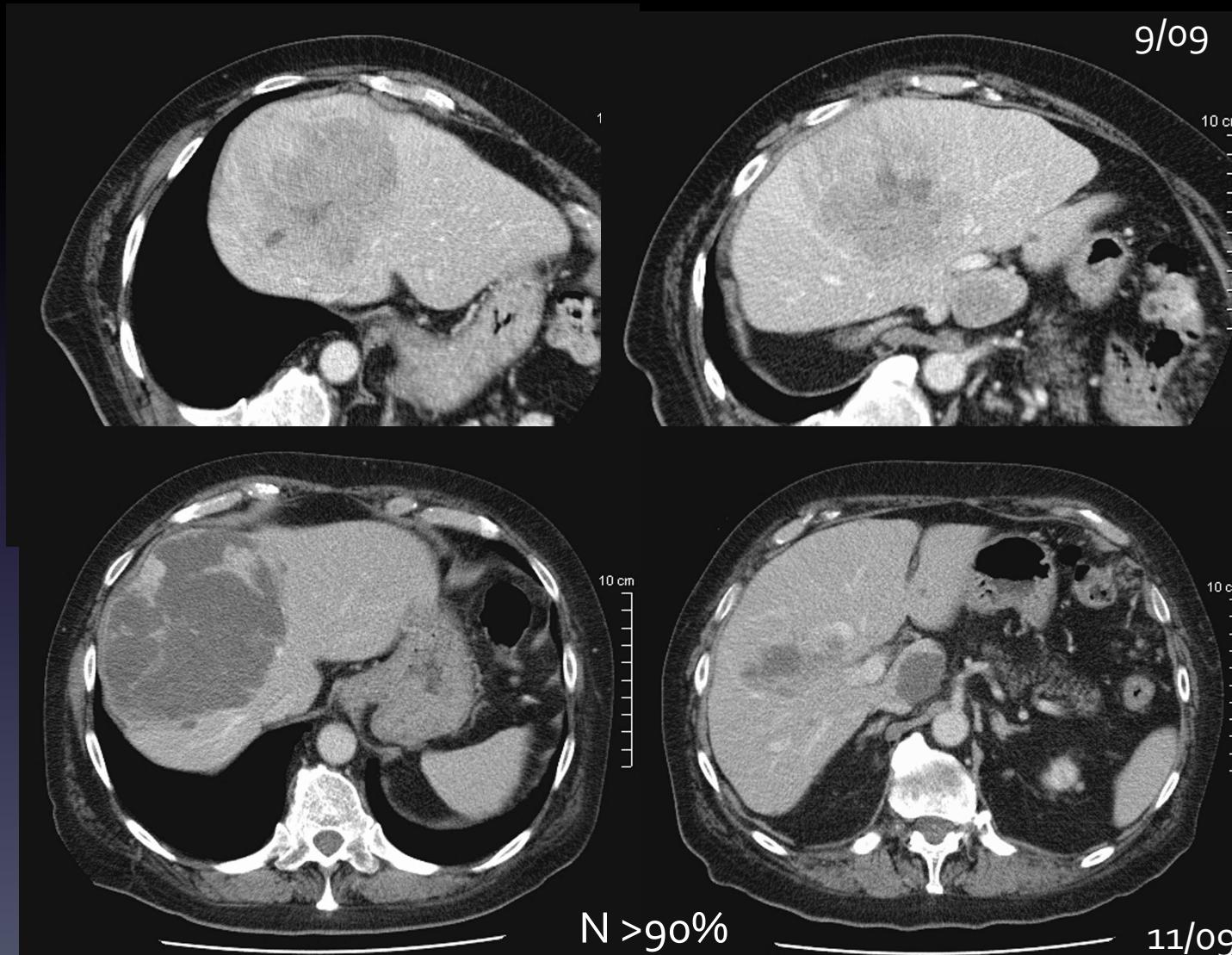
7/10

Tiefe vaskuläre Penetration

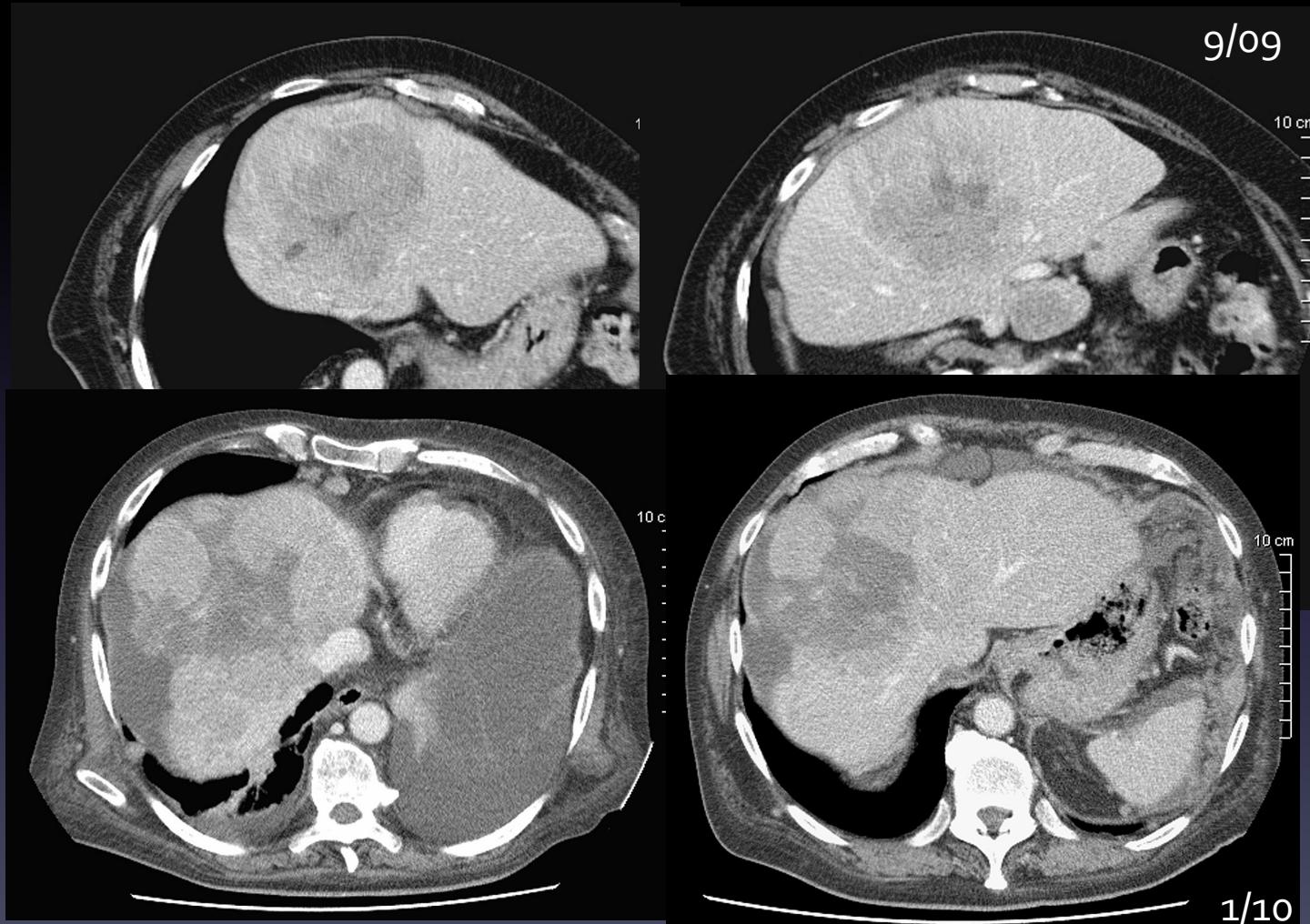
- K.H.; 71a; m; **uveales Melanom** (hist.) keine syst. Vorbehandlung



Tiefe vaskuläre Penetration



Tiefe vaskuläre Penetration



Neue Formen von Micropartikeln

- Therapeutic magnetic micro carriers (TMMC)
 - magnetische Nanopartikel (50 µm)
 - Polylactid-Mp dotiert mit Eisen-Cobalt Nanopartikel (180 nm)
- Thermosensitive Doxorubicin- Carrier
 - Lysolipid-haltige thermosensible Liposome

Zusammenfassung

- Verschiedene Techniken der Generierung von Micropartikel bieten zahlreiche Optionen der katheterdirektierten und kontrollierten Medikamentenfreisetzung.
- „Beads et al.“ mit simpler elektrostatischer Kopplung und Freisetzung durch Ionenaustausch sind vermutlich erst der Anfang einer Entwicklung.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

