



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Metabolische Aktivierung von Capecitabin in der
Kombinationstherapie des fortgeschrittenen Pankreas- bzw.
Kolonkarzinoms“

Verfasserin

Eva Mihola

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreuer: ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka

DANKSAGUNG

Allem voran gilt mein Dank ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka für die Bereitstellung des interessanten Themas und die tolle Betreuung. Sowohl während des praktischen Arbeitens als auch bei der Auswertung und Analyse der Daten war er immer hilfsbereit zur Stelle.

Des Weiteren möchte ich mich bei Mag. Veronika Schreiber, Mag. Azra Sahmanovic-Hrgovic und Mag. Philipp Buchner bedanken. Sie waren stets verlässliche Anlaufstellen bei Problemen und Fragen aller Art.

Außerdem danke ich meiner Studienkollegin und Freundin Judith. Gemeinsam haben wir uns von Prüfung zu Prüfung durch das Studium gekämpft und sie war mir auch während des Arbeitens an meiner Diplomarbeit immer eine große Stütze.

Ein ganz besonderes „Dankschön“ gilt meiner Familie, allem voran meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben. Nicht nur finanziell sondern auch mental haben sie mich immer unterstützt. Auch mein Freund Robert hat mich durch alle Höhen und Tiefen des Studiums begleitet und es geschafft, mich immer wieder aufs Neue zu motivieren.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Wien, im Oktober 2012

INHALTSVERZEICHNIS

1 THEORETISCHER TEIL	1
1.1 Capecitabin und dessen Metaboliten.....	1
1.1.1 Struktur und chemische Eigenschaften von CCB	1
1.1.2 Pharmakodynamik.....	2
1.1.3 Pharmakokinetik	4
1.1.4 Indikationen, Dosierung, Verabreichung.....	5
1.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen.....	5
2 RATIONALE.....	7
3 EXPERIMENTELLER TEIL.....	8
3.1 Klinisches Setting.....	8
3.2 Arzneistoff-Dosierung.....	8
3.3 Patientendaten	11
3.4 Probenanalytik.....	12
3.4.1 Laborausstattung	12
3.4.2 Probenvorbereitung	13
3.4.2.1 Quantifizierung von Capecitabin	13
3.4.2.2 Quantifizierung von DFCR und DFUR	16
3.4.2.3 Herstellung der Eluenten.....	19
3.4.3 Biometrische Berechnungen	20
3.4.4 Software	22
4 ERGEBNISSE	23
4.1 Veranschaulichung des Therapieverlaufes anhand von Chromatogrammen.....	23
4.2 Rohdaten und Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	29
4.2.1 Studie A.....	29
4.2.1.1 Patient 1.....	29
4.2.1.2 Patient 2.....	33
4.2.1.3 Patient 3.....	37

4.2.1.4 Patient 4	41
4.2.1.5 Vergleich der Plasmakonzentrationen aller Patienten	45
4.2.2 Studie B	59
4.2.2.1 Patient 27	59
4.2.2.2 Patient 28	60
4.2.2.3 Patient 29	61
4.2.2.4 Patient 30	62
4.2.2.5 Patient 31	63
4.2.2.6 Vergleich der Plasmakonzentrationen aller Patienten	64
4.3 Pharmakokinetische Parameter	74
4.3.1 Studie A	74
4.3.2 Studie B	79
5 DISKUSSION	81
6 ZUSAMMENFASSUNG	90
7 SUMMARY	91
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	VII
LITERATURVERZEICHNIS	X
LEBENS LAUF	XII

1 THEORETISCHER TEIL

1.1 Capecitabin und dessen Metaboliten

1.1.1 Struktur und chemische Eigenschaften von CCB

Capecitabin (Handelsname Xeloda[®], Hersteller F. Hoffmann-La Roche AG) ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbamat mit antineoplastischer Aktivität, welches zur Gruppe der Antimetaboliten gehört. [1, 2, 3, 4]

Es handelt sich hierbei um ein Prodrug, das nach oraler Applikation enzymatisch in seine aktive und zytotoxische Form, 5-Fluorouracil (5-FU), umgewandelt wird. [1, 5, 6]

Die Summenformel von Capecitabin lautet $C_{15}H_{22}FN_3O_6$. Das Molekulargewicht beträgt 359,3501 Dalton (g/mol) und der Schmelzpunkt liegt bei 110 bis 121°C. [5, 6, 7]

Das kristalline Pulver, dessen Wasserlöslichkeit bei 26 mg/mL bei 20°C liegt, ist weiß bis leicht gräulich. [4, 5]

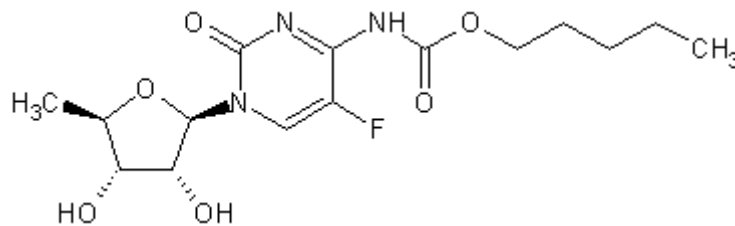


Abb. 1: Chemische Struktur von Capecitabin

1.1.2 Pharmakodynamik

Capecitabin (CCB) wurde als Prodrug zur oralen Verabreichung entwickelt, um die intravenöse Applikation von 5-Fluorouracil (5-FU) zu ersetzen. Es handelt sich um eine sichere und effektive Alternative zu 5-FU, wodurch ein Venenzugang mit allen damit verbundenen Risiken vermieden werden kann.

CCB wird rasch und weitgehend über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen und über mehrere enzymatische Schritte in das zytotoxische 5-FU umgewandelt. [2, 8]

Die Bioaktivierung von 5-FU durch die Thymidin-Phosphorylase (TP) erfolgt vor allem im Tumorgewebe selbst. Sowohl 5-FU als auch die an der Aktivierung beteiligten Enzyme kommen im Tumorgewebe in höheren Konzentrationen vor als im gesunden Gewebe. [1, 2, 9, 10, 11]

5-FU ist ein Uracil- bzw. Thymin-Antagonist, welcher den gleichen Transportmechanismus wie Uracil nutzt und somit rasch in die Zelle gelangt. [9, 12]

5-FU wird intrazellulär in drei aktive Hauptmetaboliten umgewandelt:

5-Fluor-2'-desoxyuridin-monophosphat (FdUMP), 5-Fluor-2'-desoxyuridin-triphosphat (FdUTP) und 5-Fluoruridin-triphosphat (FUTP). [9, 10]

Der Hauptmechanismus der Aktivierung beruht auf der Umwandlung von 5-FU zu 5-Fluorouridin-monophosphat (FUMP). Diese erfolgt entweder direkt über die Orotat-Phosphoribosyltransferase (OPRT) mit Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) als Cofaktor oder indirekt über 5-Fluorouridin (FUR) durch die Uridin-Phosphorylase (UP) und die Uridin-Kinase (UK). FUMP wird anschließend zu 5-Fluorouridin-diphosphat (FUDP) phosphoryliert, welches entweder weiter phosphoryliert wird zum aktiven Metaboliten FUTP oder durch die Ribonucleotid-Reduktase (RR) zu 5-Fluor-2'-desoxyuridin-diphosphat (FdUDP) umgewandelt wird. FdUDP wiederum kann entweder phosphoryliert oder dephosphoryliert werden, wodurch die aktiven Metaboliten FdUTP und FdUMP entstehen. Eine andere Möglichkeit zur Aktivierung ist die Umwandlung von 5-FU zu 5-Fluordesoxyuridin (FUDR), das dann durch die Thymidin-Kinase (TK) zu FdUMP phosphoryliert wird. [10]

FdUMP führt durch Bindung an die Thymidylat-Synthase (TS) zu deren Hemmung und in weiterer Folge indirekt zur DNA-Schädigung. Die DNA wird durch den Einbau von FdUTP, die RNA durch den Einbau von FUTP, direkt geschädigt. [1, 4, 5, 9]

Das limitierende Enzym im Katabolismus von 5-FU ist die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). Diese wird hauptsächlich in der Leber exprimiert und setzt mehr als 80% des 5-FU zu 4,5-Dihydrofluorouracil (DHFU) um. [10]

DNA und RNA spielen bei der Zellproliferation eine übergeordnete Rolle. 5-FU ruft möglicherweise einen Thymidinmangel hervor und kann somit das Zellwachstum stören und Zelltod auslösen. Der entstehende Mangel an DNA und RNA beeinflusst vor allem jene Zellen, die schneller wachsen und 5-FU vermehrt metabolisieren. [13]

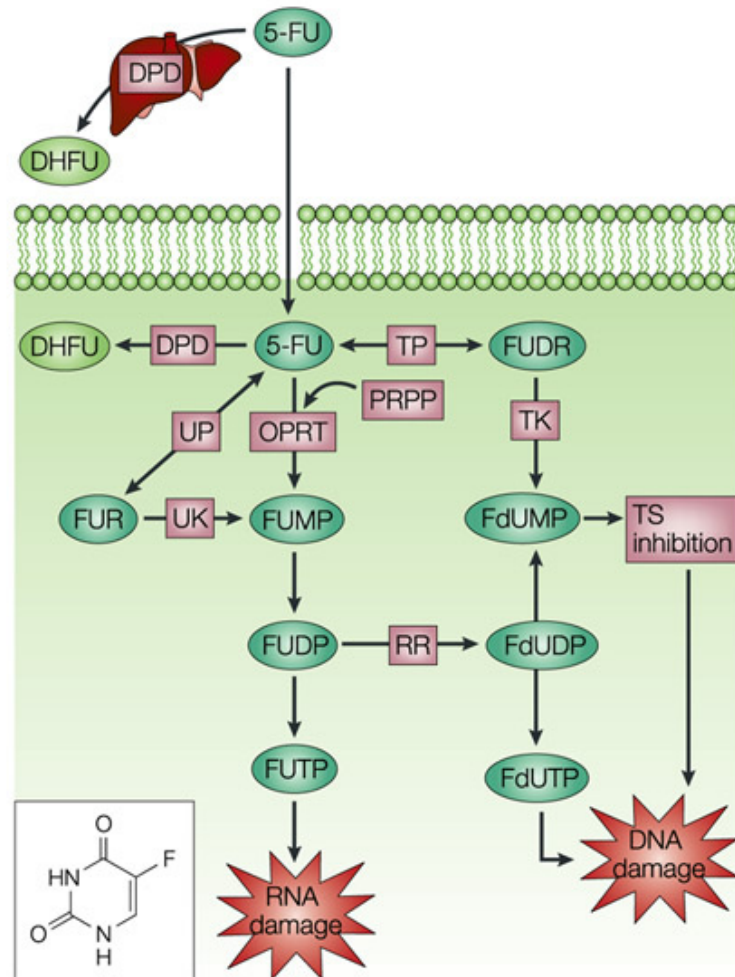


Abb. 2: Darstellung des Wirkmechanismus von 5-Fluorouracil [10]

1.1.3 Pharmakokinetik

CCB, das an sich nicht toxisch ist, wird im Gastrointestinaltrakt beinahe zur Gänze resorbiert und ins zytotoxische 5-FU umgewandelt. Diese Aktivierung erfolgt in drei Schritten. In der Leber wird CCB durch die Carboxylesterase zum 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) decarboxyliert und anschließend durch die Cytidindesaminase zum 5'-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) desaminiert. Im Tumorgewebe wird 5'-DFUR durch die TP zu 5-FU phosphoryliert. [1, 3, 6, 8, 10, 14, 15]

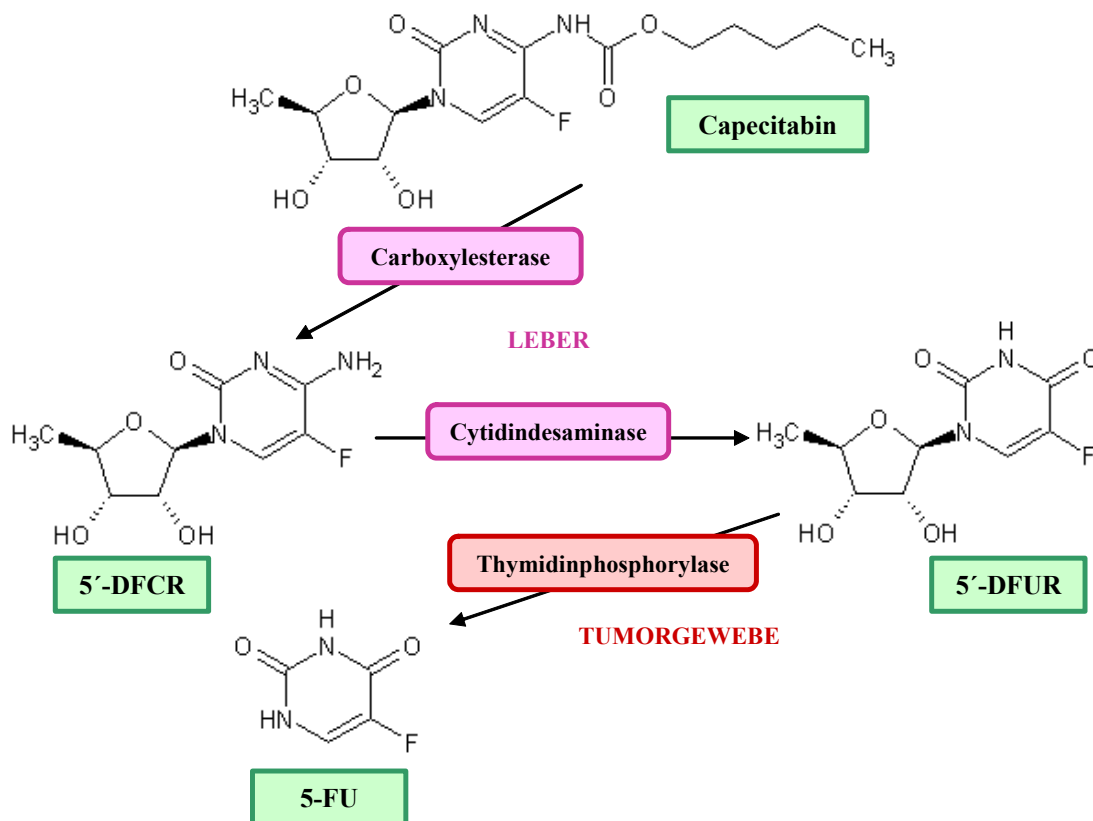


Abb. 3: Darstellung der Metabolisierung von Capecitabin

Die DPD wandelt 5-FU zum weitaus geringer toxischen 5,6-Dihydro-5-fluorouracil (FUH₂) um. Nach weiteren Transformationen wird schließlich α -Fluoro- β -alanin (FBAL) gebildet und mit dem Urin ausgeschieden (95,5% in Form der Metaboliten, ungefähr 3% unverändert), nur 2,6% über die Faeces. [1, 2]

Die Proteinbindung (vor allem an Albumin) von CCB beträgt 54%, von 5'-DFCR 10%, von 5'-DFUR 62% und von 5-FU 10%. [1, 5, 9]

1.1.4 Indikationen, Dosierung, Verabreichung

CCB findet Anwendung bei der postoperativen Behandlung des Kolonkarzinomes im Stadium III (Dukes Stadium C) und bei der Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In Kombination mit anderen Zytostatika wird CCB zur First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms und zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt. [1, 5, 7, 8]

Als Darreichungsform stehen 150 mg und 500 mg Filmtabletten zur Verfügung. Die Berechnung für die Dosierung erfolgt anhand der Körperoberfläche.

Normalerweise wird Xeloda[®] zweimal täglich, innerhalb von 30 Minuten nach der Mahlzeit, oral verabreicht. [1, 8]

1.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Unerwünschte Wirkungen von CCB betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt (zum Beispiel Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen). Weitere häufige Nebenwirkungen sind Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen. Auch das Hand-Fuß-Syndrom ist in unterschiedlichen Schweregraden zu beobachten. Symptome dieser schmerzhaften Erkrankung sind Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schwellung bzw. Rötung der Haut bis hin zu Blasenbildung und Abschuppung. [1, 4, 6, 11]

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Xeloda[®] mit Kumarinderivaten (zum Beispiel Warfarin) müssen die Koagulationsparameter regelmäßig überprüft werden. Durch Hemmung von CYP 2C9 wird die Wirkung der Antikoagulantien verstärkt und es kann dadurch häufiger zu Blutungen kommen.

CCB kann eine Erhöhung der Phenytoinplasmakonzentration verursachen. [1, 4]

Die Pharmakokinetik von CCB wird durch Folsäure nicht beeinflusst, die Pharmakodynamik allerdings schon, wodurch die Toxizität von CCB steigt.

Weiters kommt es zwischen 5-FU und Sorivudin zu gravierenden Wechselwirkungen, die auf einer Hemmung der DPD und einem damit verbundenen Anstieg der Toxizität von 5-FU beruhen.

Zu einer Wirkungsabschwächung von 5-FU kann es bei Kombination mit Allopurinol kommen. [1, 6]

In Bezug auf Interaktionen zwischen Capecitabin und Erlotinib sind in der Literatur kontroverse Angaben zu finden. Zum einen wird keine Veränderung der Plasmakonzentration von Capecitabin beobachtet, zum anderen können diverse pharmakokinetische Parameter von Capecitabin bei gleichzeitiger Verabreichung von Erlotinib erniedrigt werden. [16, 17]

Zu den Kontraindikationen von Xeloda[®] zählen: Schwangerschaft und Stillzeit, Nieren-, Leber- und Herzinsuffizienz, DPD-Mangel, Überempfindlichkeit gegen CCB oder einen seiner Bestandteile oder gegen 5-FU. [1, 4, 6]

2 RATIONALE

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist die Ermittlung der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der metabolischen Aktivierung von Capecitabin, um daraus Rückschlüsse auf den wirksamen Metaboliten 5-FU ziehen zu können. Im Rahmen von zwei getrennten klinischen Prüfungen erfolgt im Anschluss die pharmakokinetische Auswertung.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Klinisches Setting

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden Plasmaproben aus zwei verschiedenen Studien untersucht, die von Patienten aus dem Kaiser-Franz-Josef-Krankenhaus stammen. Die Proben wurden nach der Abnahme zentrifugiert und bei -80°C gelagert. Die Analyse erfolgte am Department für Klinische Pharmazie und Diagnostik.

Voraussetzung für die Verabreichung einer der beiden Kombinationstherapien ist die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, inoperablen und/oder metastasierenden Pankreaskarzinoms.

3.2 Arzneistoff-Dosierung

- Studie A

Die Therapie besteht aus drei Zyklen, wobei jeder dieser Zyklen aus drei Wochen besteht. Zusätzlich wird diese Studie in Arm A und Arm B gegliedert.

Die Patienten in Arm A erhalten Capecitabin in den Wochen 1, 2, 4, 5, 7 und 8, Cetuximab in den Wochen 3 bis 9 und Oxaliplatin in der Woche 7.

Die Patienten in Arm B erhalten Capecitabin in den Wochen 1, 2, 4, 5, 7 und 8, Cetuximab in den Wochen 1, 8 und 9 und Oxaliplatin in der Woche 7.

Dosierung:

- CCB: 1000 mg/m^2 , zwei mal täglich für zwei Wochen, peroral
- CETUX: zu Beginn 400 mg/m^2 , anschließend 250 mg/m^2 wöchentlich, intravenös
- OxPt: 130 mg/m^2 , intravenös

Tab. 1: Studiendesign von Studie A

Zyklus	1			2			3		
Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Arm A	CCB			CCB			CCB		
			CETUX						
							OxPt		
Arm B	CCB			CCB			CCB		
	CETUX							CETUX	
							OxPt		

Die Blutabnahme erfolgt in jedem der drei Zyklen (Woche 1, 4 und 7) an Tag 1 und Tag 5. Die entsprechenden Blutabnahmezeitpunkte sind in Tabelle 2 angeführt.

Tab. 2: Blutabnahmeschema von Studie A

Blutabnahmeschema					
Zyklus 1 (W1)		Zyklus 2 (W4)		Zyklus 3 (W7)	
Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
0 min.	0 min.	0 min.	0 min.	0 min.	0 min.
30 min.	30 min.	30 min.	30 min.	30 min.	30 min.
60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.
90 min.	90 min.	90 min.	90 min.	90 min.	90 min.
120 min.	120 min.	120 min.	120 min.	120 min.	120 min.
150 min.		150 min.		150 min.	
180 min.		180 min.		180 min.	
240 min.		240 min.		240 min.	
300 min.		300 min.		300 min.	
360 min.		360 min.		360 min.	

- Studie B

Die Therapie besteht aus drei Zyklen. In dieser Diplomarbeit wurden Plasmaproben aus Dose Level (DL) 4 und 7 analysiert. Dose Level 5 und 6 waren laut Studienprotokoll vorgesehen, wurden seitens der Klinik allerdings ausgelassen.

Capecitabin und Erlotinib werden kontinuierlich verabreicht, Bevacizumab hingegen nur am Beginn jedes Zyklus.

Dosierung DL 4:

- CCB: 900 mg/m^2 , zwei mal täglich, peroral
- ERL: 100 mg, einmal täglich, peroral
- BVC: 5 mg/kg, am ersten Tag jedes 14-tägigen Zyklus, intravenös

Dosierung DL 7:

- CCB: 800 mg/m^2 , zwei mal täglich, peroral
- ERL: 150 mg, einmal täglich, peroral
- BVC: 5 mg/kg, am ersten Tag jedes 14-tägigen Zyklus, intravenös

Tab. 3: Studiendesign von Studie B

Zyklus	1		2		3	
Woche	1	2	3	4	5	6
DL 4	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB
	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL
	BVC		BVC		BVC	
DL 7	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB	CCB
	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL
	BVC		BVC		BVC	

DL 4	CCB	900 mg/m ² , 2 x täglich, peroral
	ERL	100 mg, 1 x täglich, peroral
	BVC	5 mg/kg, am 1. Tag jedes 14-tägigen Zyklus, intravenös über 2h
DL 7	CCB	800 mg/m ² , 2 x täglich, peroral
	ERL	150 mg, 1 x täglich, peroral
	BVC	5 mg/kg, am 1. Tag jedes 14-tägigen Zyklus, intravenös über 2h

Die Blutabnahme erfolgt nach Dosiseinnahme halbstündlich. Nach drei Stunden wird nur mehr stündlich Blut abgenommen. Insgesamt werden zehn Werte ermittelt.

Tab. 4: Blutabnahmeschema von Studie B

Blutabnahmeschema
0 min.
30 min.
60 min.
90 min.
120 min.
150 min.
180 min.
240 min.
300 min.
360 min.

3.3 Patientendaten

- Studie A

Tab. 5: Patientencharakteristik von Studie A

	Arm A		Arm B	
	Patient 1	Patient 4	Patient 2	Patient 3
Alter	70	69	71	71
Geschlecht	♀	♂	♀	♂
Gewicht [kg]	58	81.5	72	57.5
Größe [cm]	170	173	164	182
Diagnose	Fortgeschrittenes Kolorektalkarzinom mit K-RAS "Wildtyp" Mutation			

- Studie B

Tab. 6: Patientencharakteristik von Studie B

	DL 4			DL 7	
	Patient 27	Patient 28	Patient 29	Patient 30	Patient 31
Alter	60	69	59	70	69
Geschlecht	♂	♂	♂	♂	♂
Gewicht [kg]	78	97	70	72.5	60
Größe [cm]	178	183	186	174.5	179
Körperoberfläche [m ²]	1.96	2.19	1.39	1.88	1.76
Ethnische Herkunft	Kaukasier				
Diagnose	Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom				

3.4 Probenanalytik

3.4.1 Laborausstattung



Abb. 4: VWR[®] HITACHI Chromaster HPLC-Anlage

Tab. 7: Parameter des HPLC-Systems

VWR [®] HITACHI Chromaster HPLC-System		
	CCB (isokratisch)	DFCR/DFUR (Gradient)
Vorsäule	LiChroCART [®] 4-4 LiChrospher [®] 100 RP-18 (5µm)	
Trennsäule	EcoCart [®] 125-3 LiChrospher [®] 100 RP-18e (5µm) (Merck KGaA)	Discovery [®] RP Amide C16 (15cm x 4.6mm, 5µm) (SUPELCO [®] Analytical)
Säulenofen	5310	
Säulentemperatur	36°C	
Eluent	MeOH/Aqua bidest. (50/50%, v/v)	A: Ammonacetat/MeOH (90/10%, v/v) B: Ammonacetat/MeOH (10/90%, v/v)
Flussrate	0.8 ml/min.	
Druck	~ 55-60 bar	
Injektionsvolumen	10 µl	30 µl
Wellenlänge	240 nm	280 nm
UV Detektor	5410	
Analysenzeit	10 min.	30 min.
Retentionszeiten	~ 5.4 min.	DFCR: ~ 5.5 min. DFUR: ~ 6.2 min.
Pumpe	5110	
Auto Sampler	5210	
Software	Chromaster	

Tab. 8: Verwendete Geräte und Materialien

Geräte & Materialien	Bezeichnung	Hersteller
Analysenwaage	Sartorius handy H110	Sartorius Mechatronics Austria GmbH
Heizblock	DRI-BLOCK® DB 2A	Techne
Kartuschen	Oasis® HLB 1cc, 30mg sorbent, 30µm particle size	Waters Corporation
Magnetrührer	MR 3001 K	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG
Mikropipetten	eppendorf Research; 2-20µl, 100-1000µl	Eppendorf AG
Mini-Shaker	Vortex Mixer	VELP® SCIENTIFICA
Pipettenspitzen	Universal; gelb (2-200µl), blau (50-1000µl)	VWR® INTERNATIONAL
Ultraschallbad	BANDELIN SONOREX RK 510	BANDELIN electronic GmbH & Co. KG
Vakuumkammer	Vakuum-Festphasen-Extraktionseinheit	ALLTECH
Vials	2-SV(A)	CHROMACOL®
Zentrifuge (groß)	Labofuge 400 FUNCTION Line	Heraeus INSTRUMENTS GmbH
Zentrifuge (klein)	Galaxy 16DH	VWR® INTERNATIONAL

Tab. 9: Verwendete Chemikalien und Reagentien

Chemikalien & Reagentien	Hersteller
Ammonacetat	ALDRICH® Chemie
Aqua bidest.	Department für Pharmakognosie, Universität Wien
Methanol	Merck KGaA
Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (10/90%, v/v)	
Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (90/10%, v/v)	
Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v)	
Aqua bidest./MeOH (50/50%, v/v)	

3.4.2 Probenvorbereitung

3.4.2.1 Quantifizierung von Capecitabin

Eichgerade

CCB liegt in Form eines Pulvers vor. Zur Herstellung der Standardlösung wird ca. 1 mg dieses Pulvers in Aqua bidest. gelöst. Die Menge an Aqua bidest. richtet sich nach der Einwaage des Pulvers, sodass eine Standardlösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml entsteht. Anschließend wird die Standardlösung auf Eppendorfgefäße aufgeteilt und bei -80°C eingefroren.

20 µl dieser Lösung werden zu 1980 µl Plasma dazugegeben und gut gemischt. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 10 µg/ml. Davon wird 1 ml entnommen und in eine Eprovette pipettiert, in der bereits 1 ml Plasma vorgelegt wurde. Dies wiederum ergibt eine Konzentration von 5 µg/ml. Diese Verdünnungsschritte werden so lange wiederholt, bis man eine Konzentration von 0,156 µg/ml erreicht.

Konzentrationen: 10,000 µg/ml CCB
 5,000 µg/ml CCB (= 1 ml 10,000 µg/ml + 1 ml Plasma)
 2,500 µg/ml CCB (= 1 ml 5,000 µg/ml + 1 ml Plasma)
 1,250 µg/ml CCB (= 1 ml 2,500 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,625 µg/ml CCB (= 1 ml 1,250 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,312 µg/ml CCB (= 1 ml 0,625 µg/ml + 1 ml Plasma)
 0,156 µg/ml CCB (= 1 ml 0,312 µg/ml + 1 ml Plasma)

Festphasenextraktion

Durchführung:

- Mischen der Proben am Vortex Mixer
- Aufstecken der Kartuschen auf die Vakuum-Festphasen-Extraktionseinheit
- Anlegen eines Vakuums von -300 mbar (-30 kPa)
- Aktivierung der Kartuschen mit 1,0 ml Methanol
- Vorkonditionierung mit 1,0 ml Aqua bidest.
- Auftragen von 0,9 ml Probe
- Waschen der Kartuschen mit 0,9 ml Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v)
- Elution von CCB mit 0,9 ml MeOH, wobei die Kartuschen auf Eprovetten aufgesetzt werden
- Zentrifugieren der Eluate für drei Minuten bei 1000 U/min
- Vortexen der Eluate
- Überführen der Eluate in Vials

Die Patientenproben werden nach dem gleichen Schema wie die Proben für die Eichgerade festphasenextrahiert. Zuvor müssen diese aus dem Tiefkühlschrank (-80°C) genommen und im Dri-Block[®] bei 37°C aufgetaut werden.

Die mittels HPLC-Analyse ermittelten Daten werden anschließend graphisch dargestellt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Peakfläche, der in folgender Gleichung dargestellt werden kann: $y = kx + d$.

Die Variable y beschreibt die Peakfläche, k (= slope) steht für die Steigung der Geraden, x für die Konzentration und d ist der Abschnitt auf der y -Achse ($d = 0$, wenn die Gerade durch den Nullpunkt geht).

Mit Hilfe der Eichgerade kann man durch Umwandlung der oben genannten Formel in $x = y/k$ die Konzentrationen von CCB in den Patientenproben ermitteln.

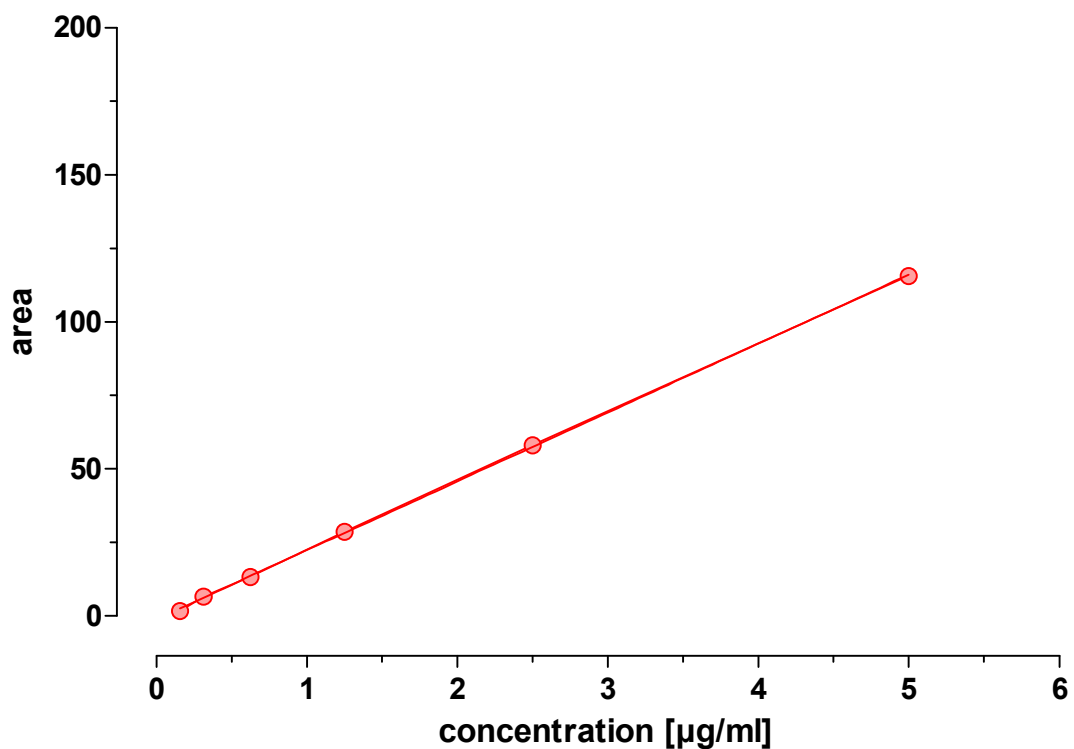


Abb. 5: Eichgerade von Capecitabin

Tab. 10: Statistische Parameter der Eichgerade von Capecitabin

	CCB
Best-fit values	
Slope	23.42 ± 0.1617
Y-intercept when X=0.0	-1.087 ± 0.3811
X-intercept when Y=0.0	0.04641
1/slope	0.0427
95% Confidence Intervals	
Slope	22.97 to 23.87
Y-intercept when X=0.0	-2.145 to -0.02894
X-intercept when Y=0.0	0.001252 to 0.09039
Goodness of Fit	
r^2	0.9998
Sy.x	0.6702
Is slope significantly non-zero?	
F	20980
DFn, DFd	1.000, 4.000
P value	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant
Data	
Number of X values	6
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	6
Number of missing values	0
Runs test	
Points above line	3
Points below line	3
Number of runs	5
P value (runs test)	0.9
Deviation from linearity	Not Significant

3.4.2.2 Quantifizierung von DFCR und DFUR

Eichgerade

Die Metaboliten liegen jeweils in Form eines Pulvers vor. Zur Herstellung der Standardlösungen wird ca. 1 mg des jeweiligen Pulvers in Aqua bidest. gelöst. Die Menge an Aqua bidest. richtet sich nach der Einwaage des Pulvers, sodass jede der beiden Standardlösungen eine Konzentration von 1 mg/ml besitzt. Anschließend werden die Standardlösungen auf Eppendorfgefäße aufgeteilt und bei -80°C eingefroren.

Je 20 µl dieser Lösungen werden zu 1960 µl Plasma dazugegeben und gut gemischt. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 10 µg/ml. Davon wird 1 ml entnommen und in eine Epruvette pipettiert, in der bereits 1 ml Plasma vorgelegt wurde. Dies wiederum ergibt eine

Konzentration von 5 µg/ml. Diese Verdünnungsschritte werden so lange wiederholt, bis man eine Konzentration von 0,156 µg/ml erreicht.

Konzentrationen:

- 5,000 µg/ml DFCR + DFUR
- 2,500 µg/ml DFCR + DFUR (= 1 ml 5,000 µg/ml + 1 ml Plasma)
- 1,250 µg/ml DFCR + DFUR (= 1 ml 2,500 µg/ml + 1 ml Plasma)
- 0,625 µg/ml DFCR + DFUR (= 1 ml 1,250 µg/ml + 1 ml Plasma)
- 0,312 µg/ml DFCR + DFUR (= 1 ml 0,625 µg/ml + 1 ml Plasma)
- 0,156 µg/ml DFCR + DFUR (= 1 ml 0,312 µg/ml + 1 ml Plasma)

Festphasenextraktion

Durchführung:

- Mischen der Proben am Vortex Mixer
- Aufstecken der Kartuschen auf die Vakuum-Festphasen-Extraktionseinheit
- Anlegen eines Vakuums von -300 mbar (-30 kPa)
- Aktivierung der Kartuschen mit 1,0 ml Methanol
- Vorkonditionierung mit 1,0 ml Aqua bidest.
- Auftragen von 0,9 ml Probe
- Elution von DFCR und DFUR mit 0,9 ml Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v), wobei die Kartuschen auf Eprouvetten aufgesetzt werden
- Zentrifugieren der Eluate für drei Minuten bei 1000 U/min
- Vortexen der Eluate
- Überführen der Eluate in Vials

Die Patientenproben werden nach dem gleichen Schema wie die Proben für die Eichgerade festphasenextrahiert. Zuvor müssen diese aus dem Tiefkühlschrank (-80°C) genommen und im Dri-Block[®] bei 37°C aufgetaut werden.

Die mittels HPLC-Analyse ermittelten Daten werden anschließend graphisch dargestellt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Peakfläche, der in folgender Gleichung dargestellt werden kann: $y = kx + d$.

Die Variable y beschreibt die Peakfläche, k (=slope) steht für die Steigung der Geraden, x für die Konzentration und d ist der Abschnitt auf der y-Achse (d = 0, wenn die Gerade durch den Nullpunkt geht).

Mit Hilfe der Eichgerade kann man durch Umwandlung der oben genannten Formel in $x = y/k$ die Konzentrationen von DFCR und DFUR in den Patientenproben ermitteln.

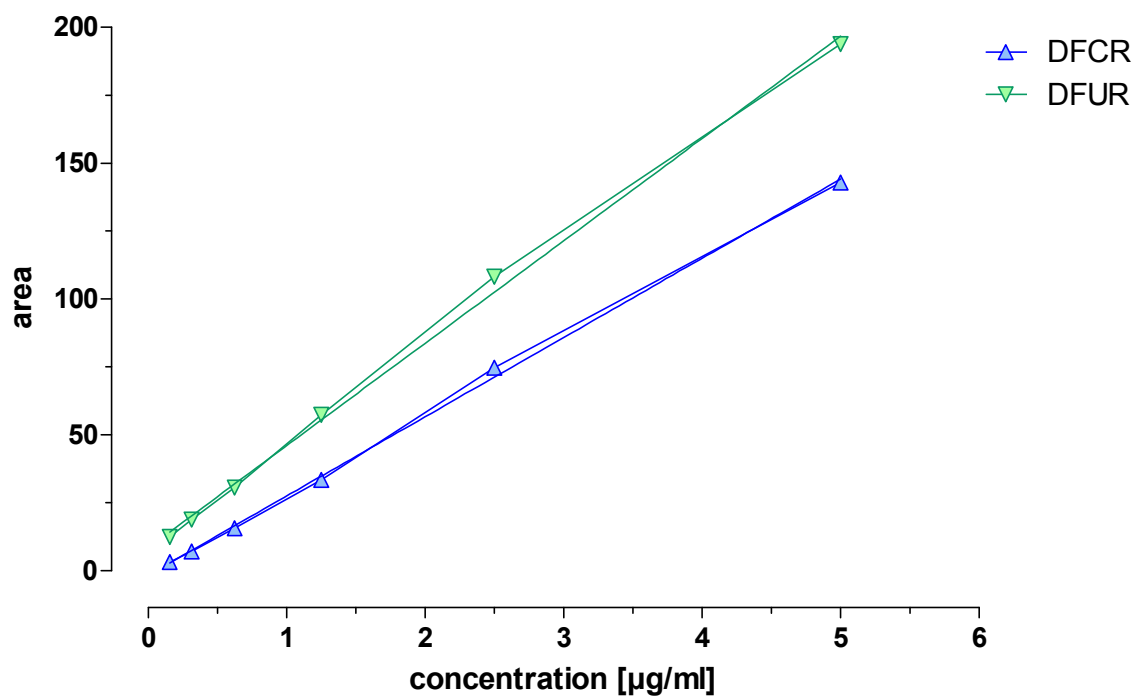


Abb. 6: Eichgeraden von DFCR und DFUR

Tab. 11: Statistische Parameter der Eichgeraden von DFCR und DFUR

	DFCR	DFUR
Best-fit values		
Slope	29.18 ± 0.4911	37.68 ± 0.8558
Y-intercept when X=0.0	-1.717 ± 1.157	8.353 ± 2.017
X-intercept when Y=0.0	0.05886	-0.2217
1/slope	0.03427	0.02654
95% Confidence Intervals		
Slope	27.82 to 30.54	35.30 to 40.06
Y-intercept when X=0.0	-4.930 to 1.496	2.754 to 13.95
X-intercept when Y=0.0	-0.05300 to 0.1638	-0.3882 to -0.06999
Goodness of Fit		
r ²	0.9989	0.9979
Sy.x	2.036	3.547
Is slope significantly non-zero?		
F	3530	1939
DFn, DFd	1.000, 4.000	1.000, 4.000
P value	< 0.0001	< 0.0001
Deviation from zero?	Significant	Significant
Data		
Number of X values	6	6
Maximum number of Y replicates	1	1
Total number of values	6	6
Number of missing values	0	0
Runs test		
Points above line	2	2
Points below line	4	4
Number of runs	4	3
P value (runs test)	0.8	0.4
Deviation from linearity	Not Significant	Not Significant

3.4.2.3 Herstellung der Eluenten

- CCB

Aqua bidest. und Methanol werden im Verhältnis 50 + 50 % (v/v) gemischt, einige Minuten am Magnetrührer gerührt und 90 Minuten im Ultraschallbad entgast.

- DFCR und DFUR

Für die Analyse der Metaboliten werden zwei Eluenten benötigt.

Eluent A: Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (90/10 %, v/v)

Eluent B: Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (10/90 %, v/v)

0,770 g Ammonacetat werden in 1000 ml Aqua bidest. gelöst und am Magnetprüher gemischt. Daraus entnimmt man 100 ml und ersetzt diese durch 100 ml Methanol. Diese Mischung entspricht dem Eluenten A.

Die zuvor entnommenen 100 ml der Ammonacetat/Aqua bidest.-Mischung werden mit 900 ml Methanol versetzt. Diese Mischung entspricht dem Eluenten B.

Beide Eluenten werden einige Minuten am Magnetprüher gerührt und anschließend 90 Minuten im Ultraschallbad entgast.

3.4.3 Biometrische Berechnungen

Folgende deskriptive statistische Parameter wurden berechnet: Mittelwert, Median, Schiefe, Standardabweichung, Error, Variationskoeffizient, Range, Minimum, Maximum.

Die pharmakokinetische Auswertung von CCB wurde mittels nichtkompartimenteller Datenanalyse durchgeführt.

Die in Tabelle 12 angeführten Parameter wurden ermittelt.

Tab. 12: Berechnete pharmakokinetische Parameter von CCB [18]

Parameter	Einheit	Definition
Rsq		Statistische Anpassung an die terminale Eliminationsphase.
Corr_XY		Korrelation zwischen Zeit (X) und log Konzentration (Y) für die in der Lambda z Schätzung verwendeten Punkte.
No_points_lambda_z		Anzahl der für die Berechnung von Lambda z verwendeten Punkte. Wenn Lambda z nicht geschätzt werden kann, entspricht es Null.
Lambda_z	1/min	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung, die mit dem terminalen Teil der Kurve in Zusammenhang steht. Wird geschätzt durch lineare Regression der Zeit vs. log Konzentration.
HL_Lambda_z	min	Eliminationshalbwertszeit = $\ln(2)/\lambda_z$
Tmax	min	Zeitpunkt der maximal gemessenen Konzentration.
Cmax	ug/ml	Maximal gemessene Konzentration, die bei Tmax auftritt.
Tlast	min	Zeitpunkt der letzten messbaren (positiven) Konzentration.
Clast	ug/ml	Konzentration bezogen auf Tlast.
AUClast	min*ug/ml	Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.
Vz_F_obs	ml	Verteilungsvolumen basierend auf der terminalen Eliminationsphase. = $\text{Dosis}/(\lambda_z * \text{AUCINF_obs})$
Cl_F_obs	ml/min	Gesamtkörperclearance bei extravaskulärer Verabreichung. = $\text{Dosis}/\text{AUCINF_obs}$
AUCINF_pred	min*ug/ml	AUC vom Zeitpunkt der Dosisgabe, basierend auf der zuletzt vorausberechneten Konzentration, extrapoliert gegen Unendlich. = $\text{AUClast} + (\text{Clast}_{\text{pred}}/\lambda_z)$
AUMClast	min*min*ug/ml	Fläche unter der Momentkurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.
AUMCINF_pred	min*min*ug/ml	AUMC vom Zeitpunkt der Dosisgabe, basierend auf der zuletzt vorausberechneten Konzentration, extrapoliert gegen Unendlich. = $\text{AUMClast} + [(\text{Tlast} * \text{Clast}_{\text{pred}})/\lambda_z] + (\text{Clast}_{\text{pred}}/\lambda_z^2)$
MRTlast	min	Mittlere Verweildauer vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.
MRTINF_pred	min	Mittlere Verweildauer extrapoliert gegen Unendlich.

Die pharmakokinetische Auswertung der Metaboliten wurde ebenfalls mittels nichtkompartimenteller Datenanalyse durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Dosis konnten nur die in Tabelle 13 angeführten Parameter ermittelt werden.

Tab. 13: Berechnete pharmakokinetische Parameter der Metaboliten [18]

Parameter	Einheit	Definition
Tmax	min	Zeitpunkt der maximal gemessenen Konzentration.
Cmax	ug/ml	Maximal gemessene Konzentration, die bei Tmax auftritt.
AUClast	min*ug/ml	Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration.

3.4.4 Software

Folgende Programme wurden zur Auswertung der Daten verwendet:

- Microsoft® Office Excel 2010: Erstellung von Tabellen, Durchführung von Berechnungen
- Microsoft® Office Word 2010: Erstellen der vorliegenden Diplomarbeit
- Microsoft® Office Paint 2010: Bearbeiten von Chromatogrammen
- GraphPad Prism® 5.00: Berechnung und graphische Darstellung der Rohdaten
- Phoenix™ WinNonlin® 6.0: Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter
- ACD/ChemSketch® 12.0: Erstellen von chemischen Strukturen

4 ERGEBNISSE

4.1 Veranschaulichung des Therapieverlaufes anhand von Chromatogrammen

CCB im Verlauf der Therapie

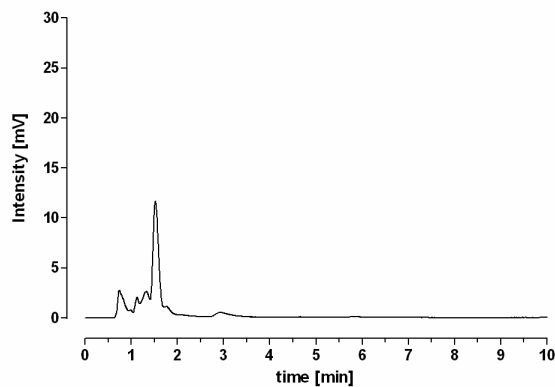


Abb. 7: Tag 1, 0 min.

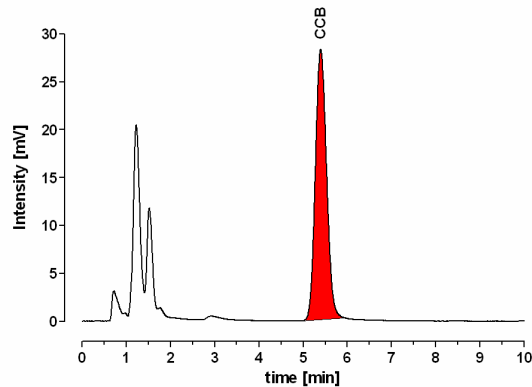


Abb. 8: Tag 1, 30 min.

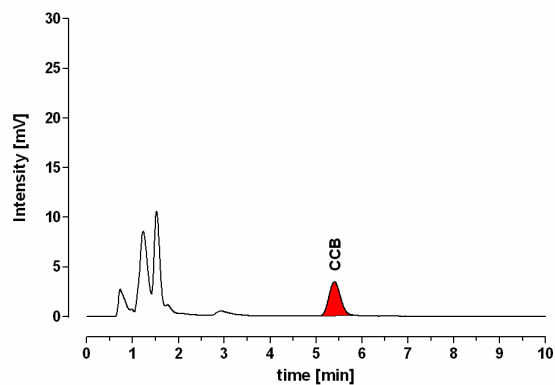


Abb. 9: Tag 1, 60 min.

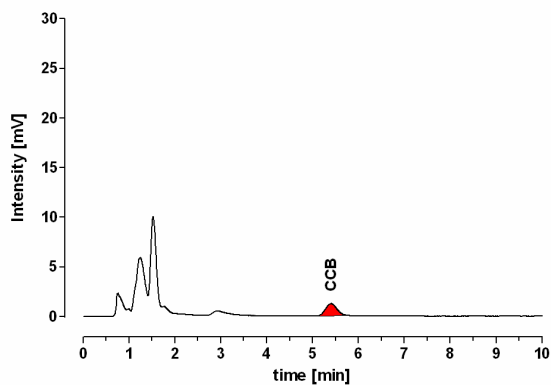


Abb. 10: Tag 1, 90 min.

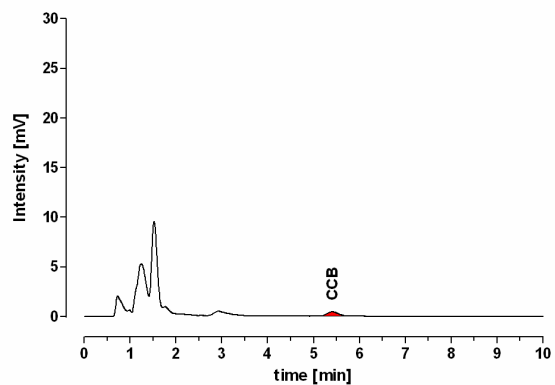


Abb. 11: Tag 1, 120 min.

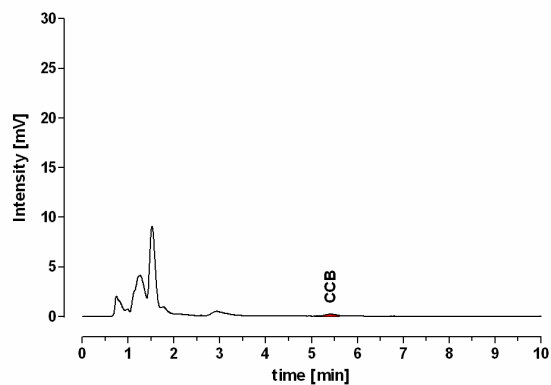


Abb. 12: Tag 1, 150 min.

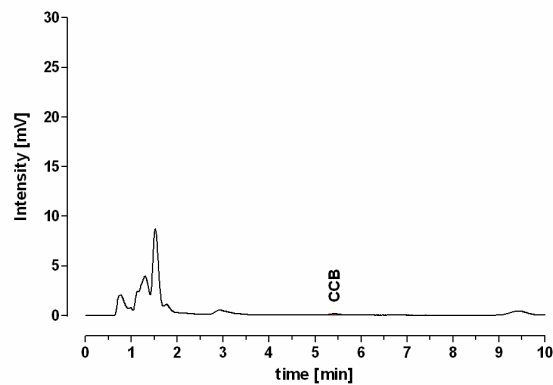


Abb. 13: Tag 1, 180 min.

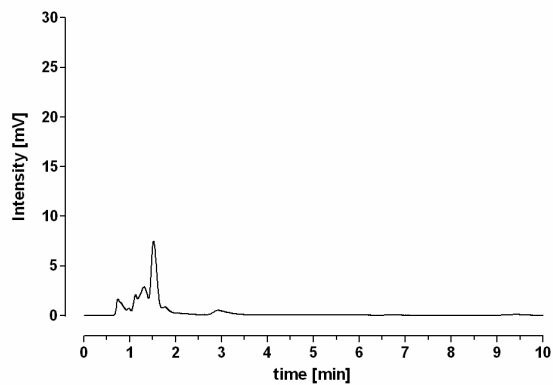


Abb. 14: Tag 1, 240 min.

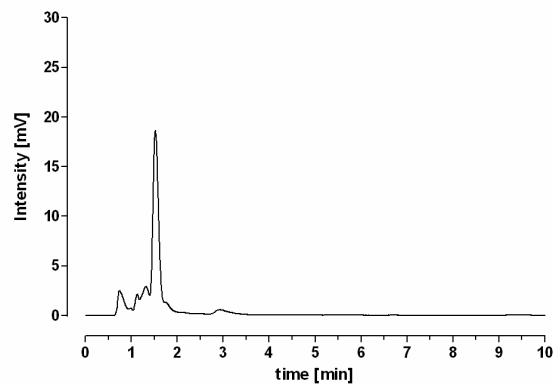


Abb. 15: Tag 1, 300 min.

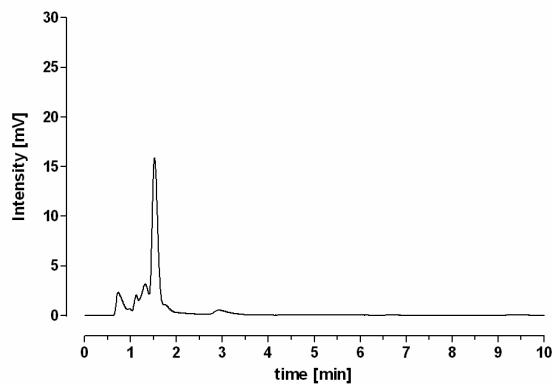


Abb. 16: Tag 1, 360 min.

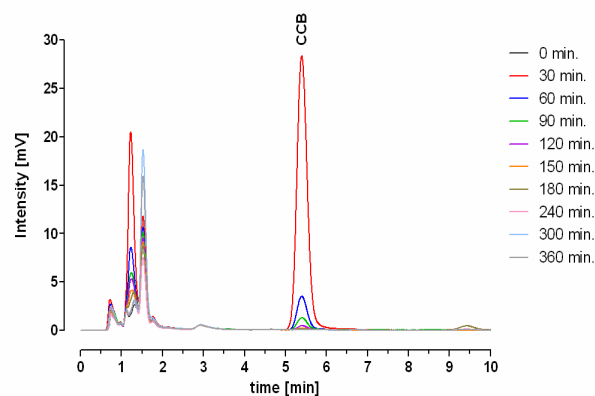


Abb. 17: Tag 1, 0 - 360 min.

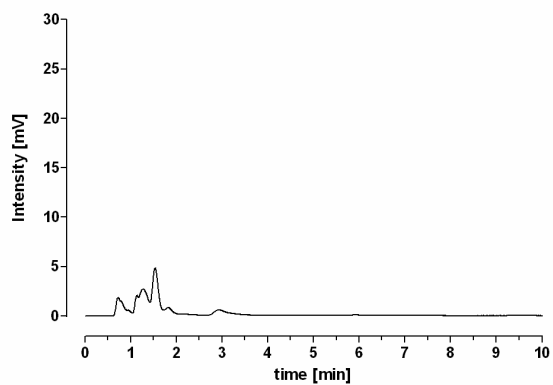


Abb. 18: Tag 5, 0 min.

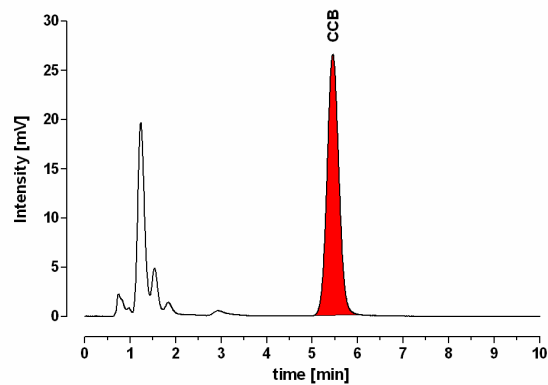


Abb. 19: Tag 5, 30 min.

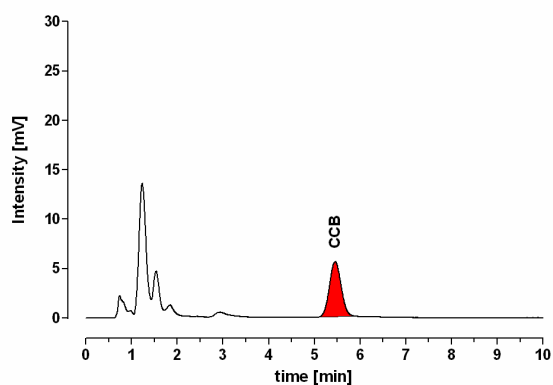


Abb. 20: Tag 5, 60 min.

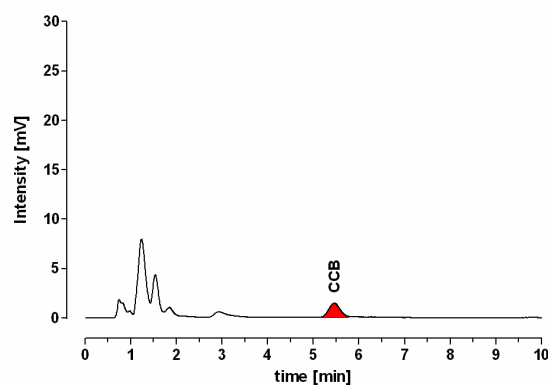


Abb. 21: Tag 5, 90 min.

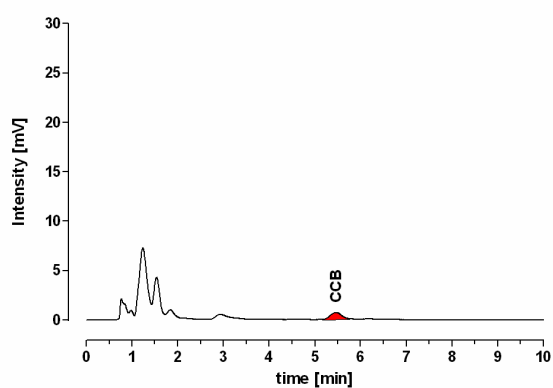


Abb. 22: Tag 5, 120 min.

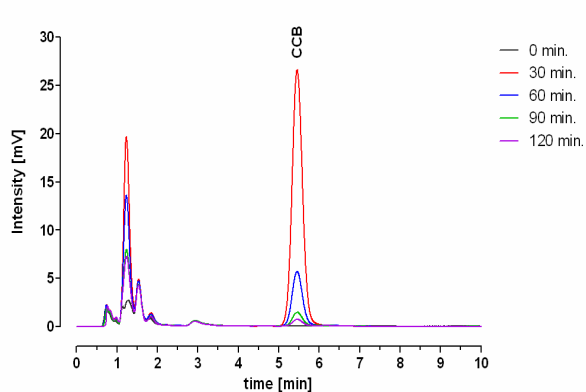


Abb. 23: Tag 5, 0 - 120 min.

Metaboliten im Verlauf der Therapie

Für eine bessere Veranschaulichung der Chromatogramme werden nur zehn Minuten der Laufzeit dargestellt, obwohl diese normalerweise 30 Minuten beträgt.

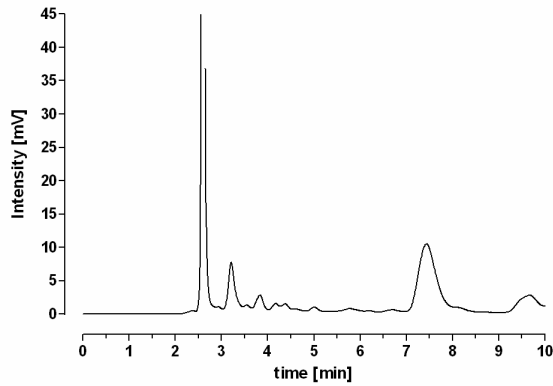


Abb. 24: Tag 1, 0 min.

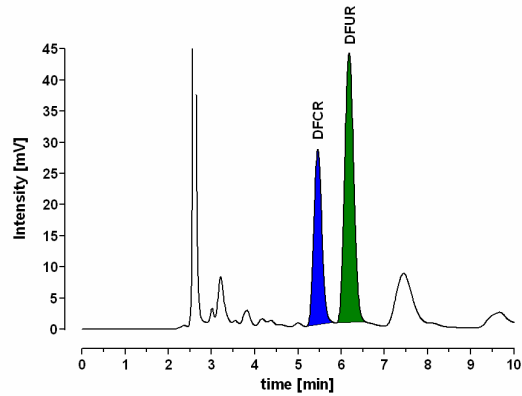


Abb. 25: Tag 1, 30 min.

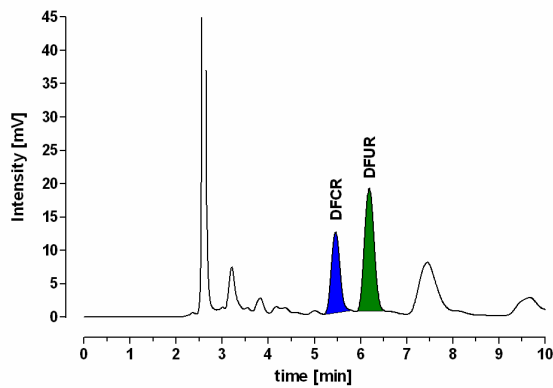


Abb. 26: Tag 1, 60 min.

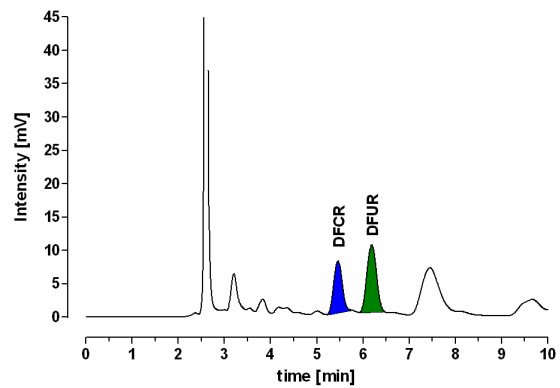


Abb. 27: Tag 1, 90 min.

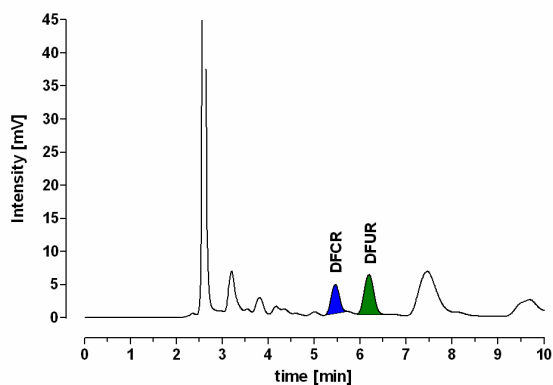


Abb. 28: Tag 1, 120 min.

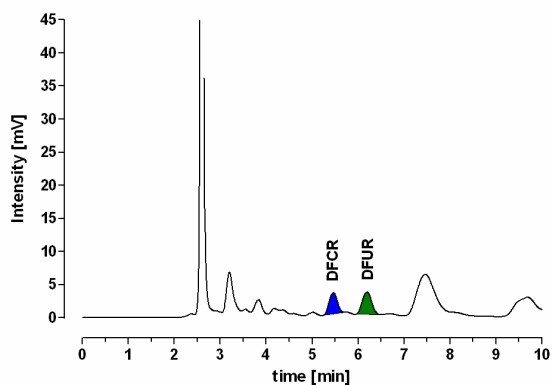


Abb. 29: Tag 1, 150 min.

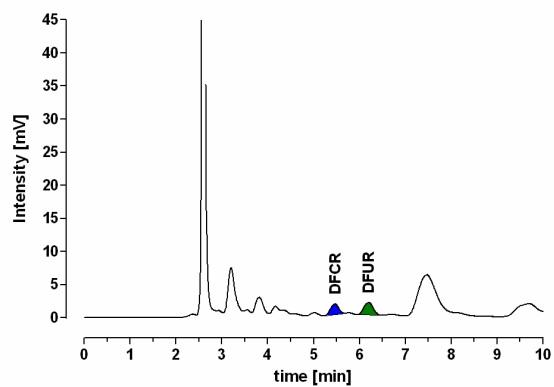


Abb. 30: Tag 1, 180 min.

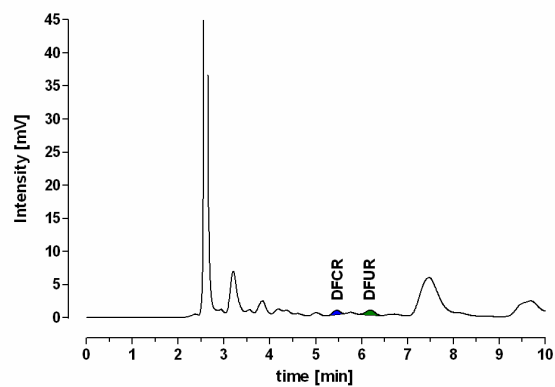


Abb. 31: Tag 1, 240 min.

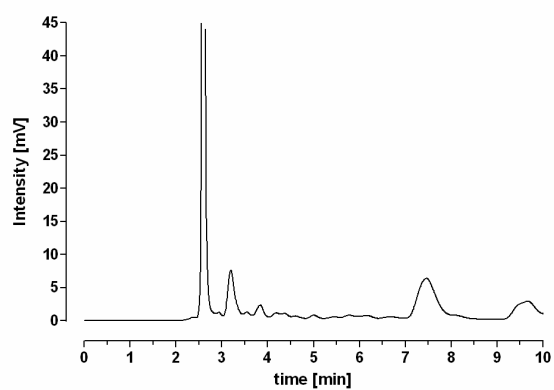


Abb. 32: Tag 1, 300 min.

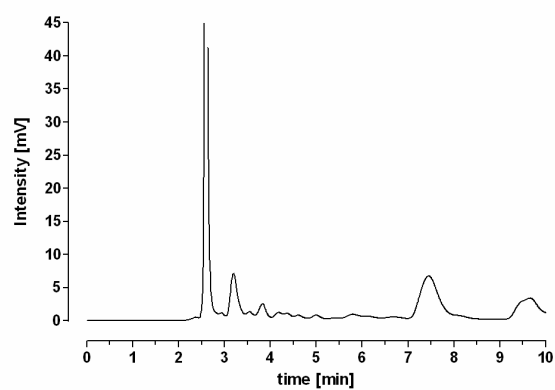


Abb. 33: Tag 1, 360 min.

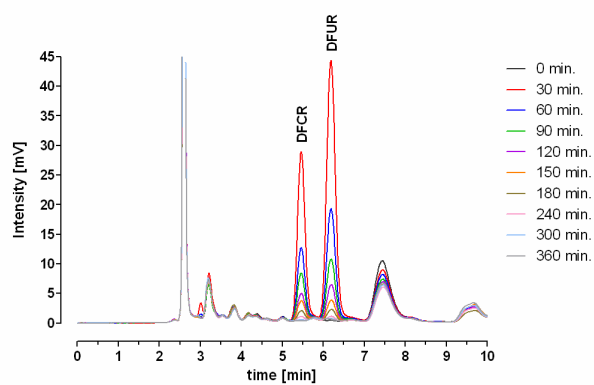


Abb. 34: Tag 1, 0 - 360 min.

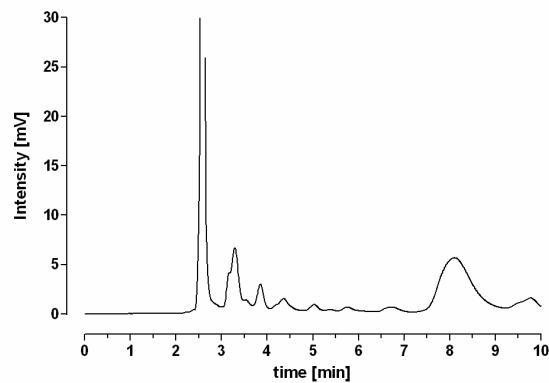


Abb. 35: Tag 5, 0 min.

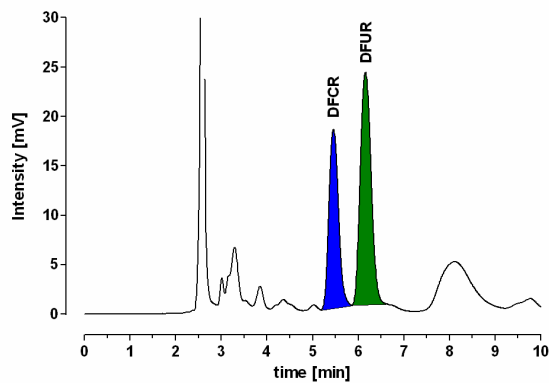


Abb. 36: Tag 5, 30 min.

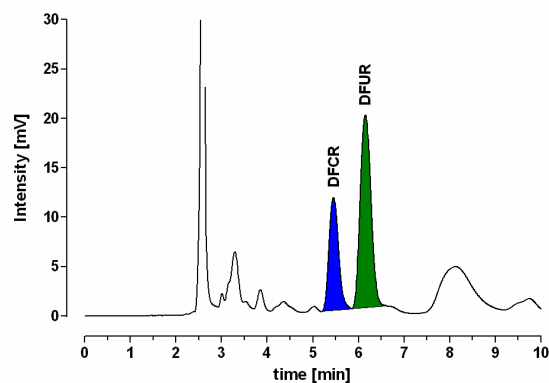


Abb. 37: Tag 5, 60 min.

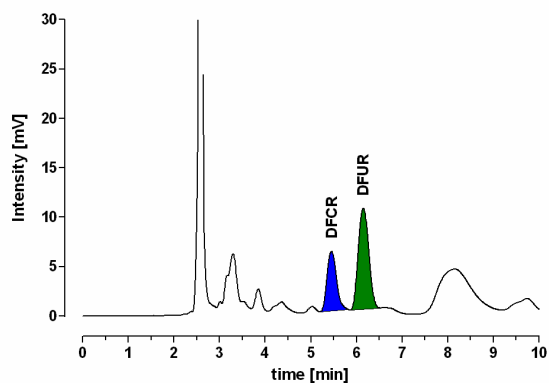


Abb. 38: Tag 5, 90 min.

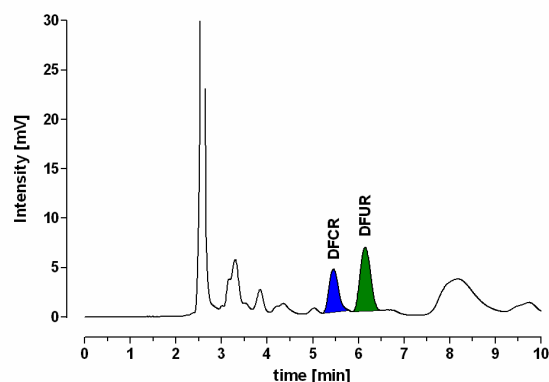


Abb. 39: Tag 5, 120 min.

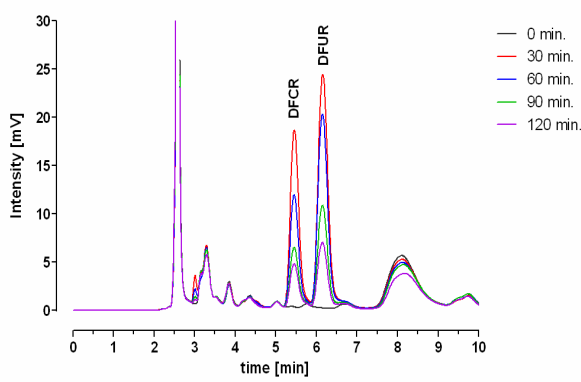


Abb. 40: Tag 5, 0 - 120 min.

4.2 Rohdaten und Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

4.2.1 Studie A

4.2.1.1 Patient 1

Tab. 14: Patient 1, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 1	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.3450	0.3450
	30	0.4782	0.1131	0.2654	0.8567
	60	3.5781	2.0117	0.1672	5.7570
	90	6.8702	4.5236	0.4114	11.8052
	120	4.6712	4.4106	0.2442	9.3259
	150	1.7421	2.9335	0.4193	5.0949
	180	0.3160	1.3297	0.3317	1.9774
	240		0.4181	0.7378	1.1559
	300		0.0788	0.7962	0.8750
	360			1.3933	1.3933
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.6024	0.6024
	30	29.5303	5.8499	0.3317	35.7120
	60	5.1110	4.3900	0.7378	10.2388
	90	1.4646	1.9088	1.2128	4.5862
	120	0.4953	1.1618	1.6348	3.2919

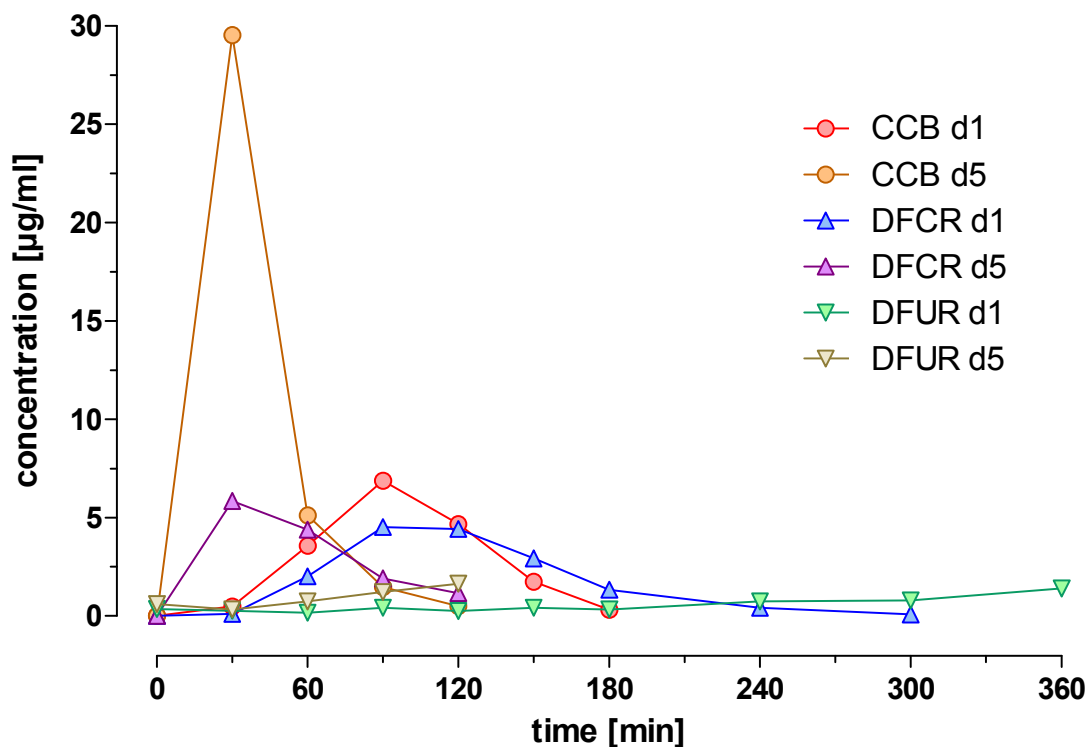


Abb. 41: Patient 1, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 15: Patient 1, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 4	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.6423	0.6423
	30	7.3356	3.3105	0.2760	10.9221
	60	13.4885	7.9746	0.0637	21.5268
	90	2.3100	4.0336	0.3344	6.6780
	120	0.5807	2.0939	0.4246	3.0992
	150	0.1281	1.1583	0.4220	1.7084
	180	0.0342	0.5963	0.3636	0.9940
	240		0.0754	0.2893	0.3647
	300		0.0308	0.1460	0.1768
	360			0.1380	0.1380
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.2813	0.2813
	30	15.5252	4.6539	0.0451	20.2242
	60	6.0888	5.1988	0.0504	11.3380
	90	1.3578	3.0809	0.0372	4.4758
	120	0.3587	1.4599	0.0372	1.8557

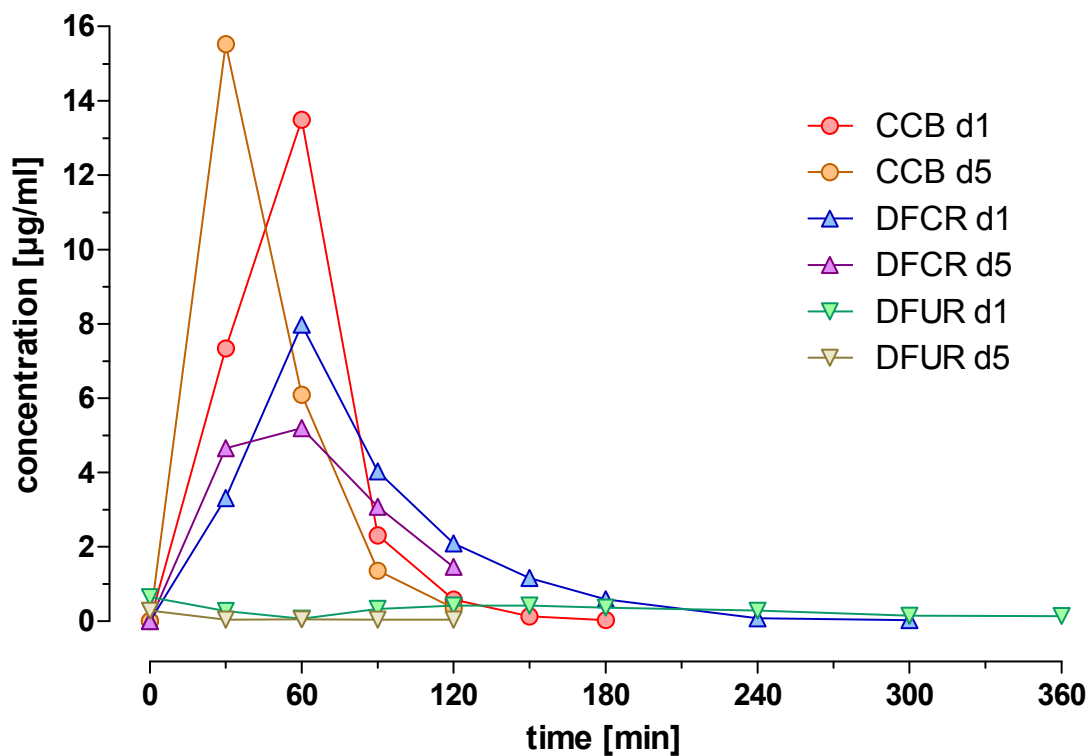


Abb. 42: Patient 1, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 16: Patient 1, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 7	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	9.0649	3.2317	7.0727	19.3693
	60	11.6140	6.2577	17.2054	35.0771
	90	2.2758	4.3968	7.5265	14.1992
	120	0.6576	1.2680	3.2192	5.1448
	150	0.2861	0.4764	1.2818	2.0443
	180	0.1153	0.2193	0.6741	1.0087
	240			0.1460	0.1460
	300				
	360				
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	0.4697	0.1268	0.4167	1.0131
	60	16.2084	3.6326	10.1168	29.9578
	90	9.7694	5.7882	14.8567	30.4143
	120	2.5875	2.6525	7.6380	12.8780

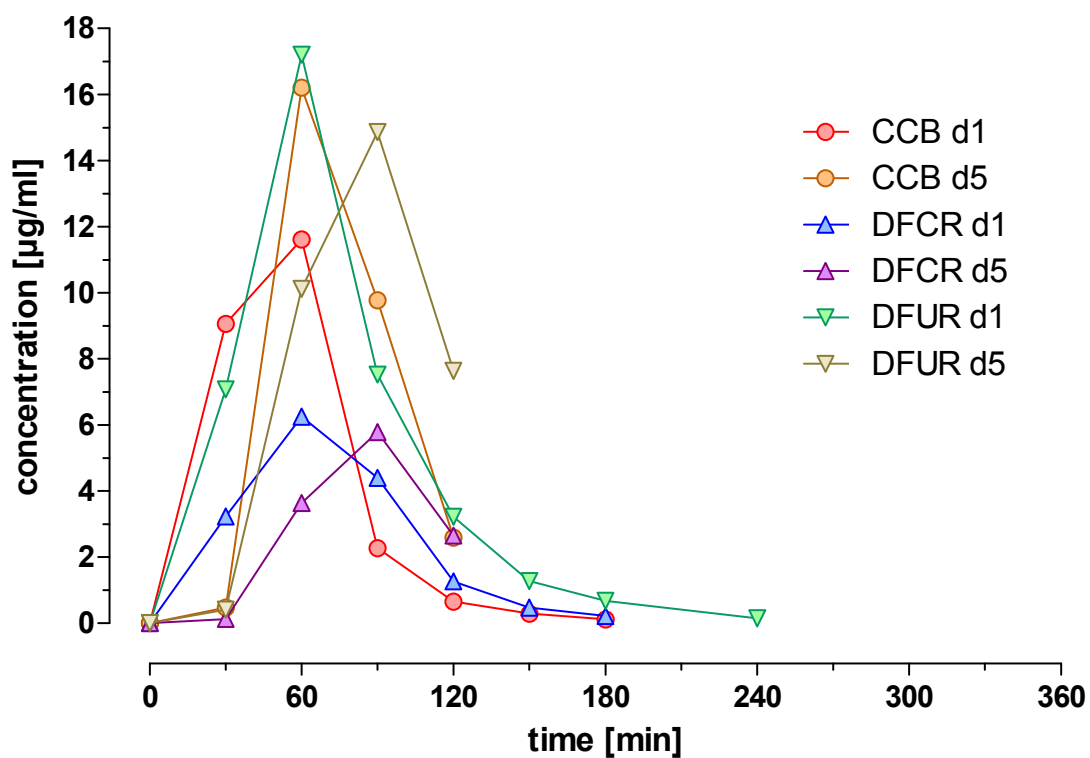


Abb. 43: Patient 1, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

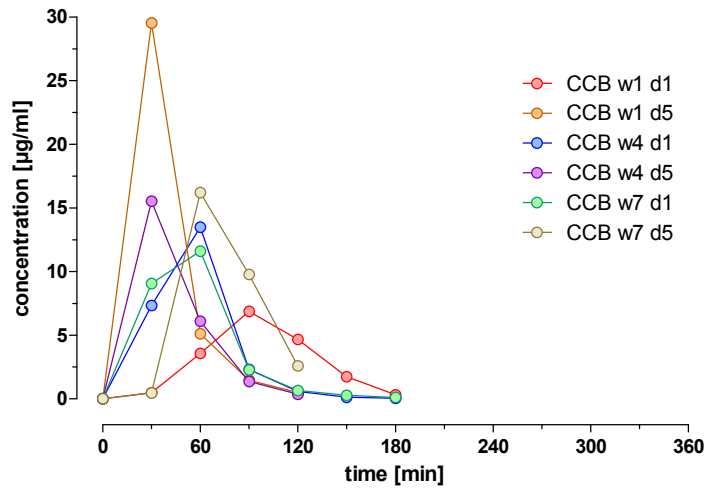


Abb. 44: Patient 1, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB

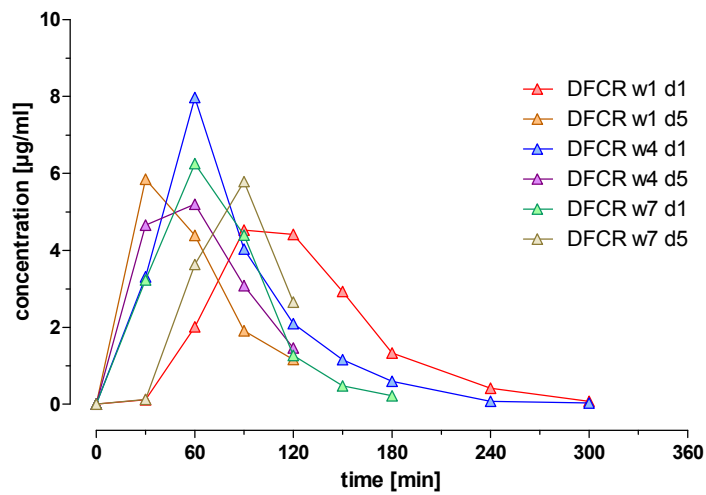


Abb. 45: Patient 1, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR

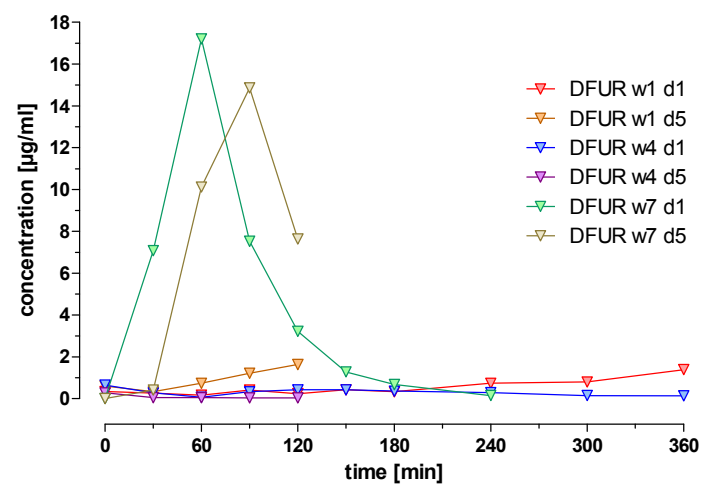


Abb. 46: Patient 1, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR

4.2.1.2 Patient 2

Tab. 17: Patient 2, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 1	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	67.1947	9.1604	6.7781	83.1332
	60	24.7225	11.6827	10.0345	46.4396
	90	9.2997	6.2886	5.4936	21.0819
	120	5.6063	4.3009	3.5430	13.4502
	150	4.1161	3.4407	2.5425	10.0993
	180	2.2844	1.8677	1.4835	5.6356
	240	1.0760	0.8362	0.6529	2.5651
	300	0.9394	0.4249	0.4512	1.8155
	360	0.6533		0.2282	0.8815
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	21.5799	3.0740	2.4602	27.1141
	60	44.4449	13.6018	12.1391	70.1858
	90	12.4338	11.3845	9.8089	33.6272
	120	6.0675	5.6477	5.3424	17.0575

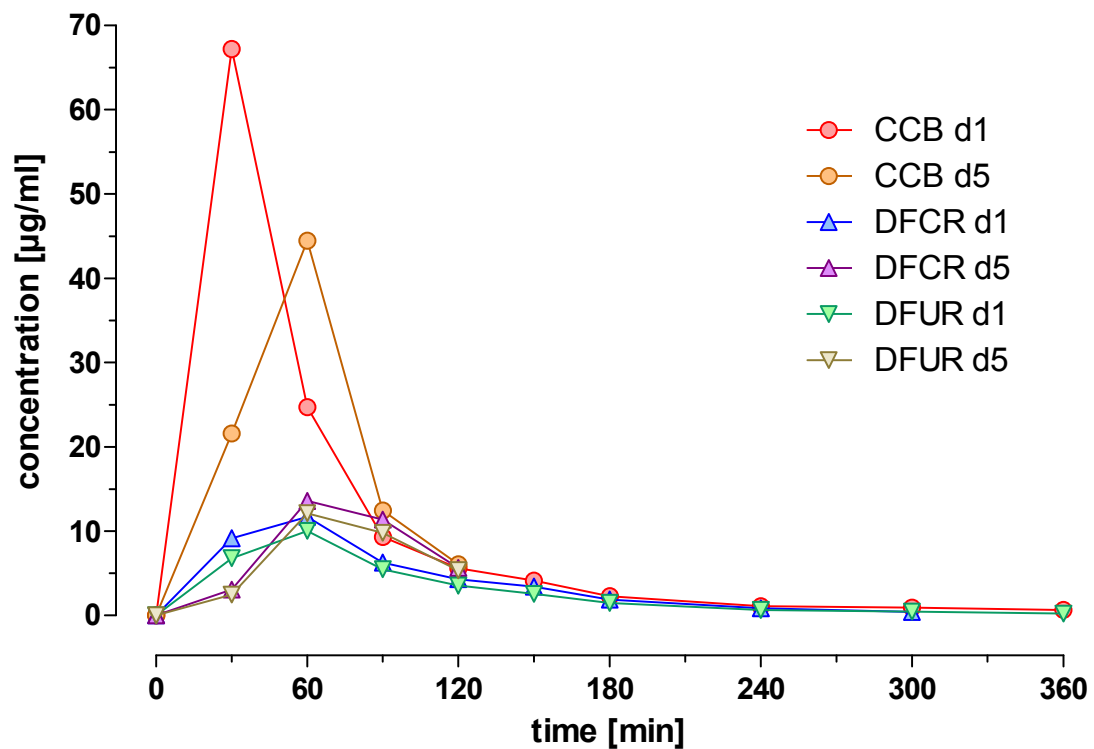


Abb. 47: Patient 2, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 18: Patient 2, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 4	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	0.5935	0.5415	0.2707	1.4057
	60	1.7250	1.4085	0.9023	4.0359
	90	9.4193	3.6326	2.7734	15.8253
	120	19.2485	11.8746	10.7086	41.8317
	150	7.1605	10.2228	9.1348	26.5181
	180	2.4039	6.4016	4.6921	13.4977
	240	0.3459	2.5908	1.7091	4.6458
	300		1.1343	0.5998	1.7341
	360		0.3770	0.2840	0.6609
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	57.0367	12.4503	9.3047	78.7917
	60	18.5525	11.6724	9.8116	40.0365
	90		3.4476	2.7574	6.2050
	120		3.0740	2.6062	5.6802

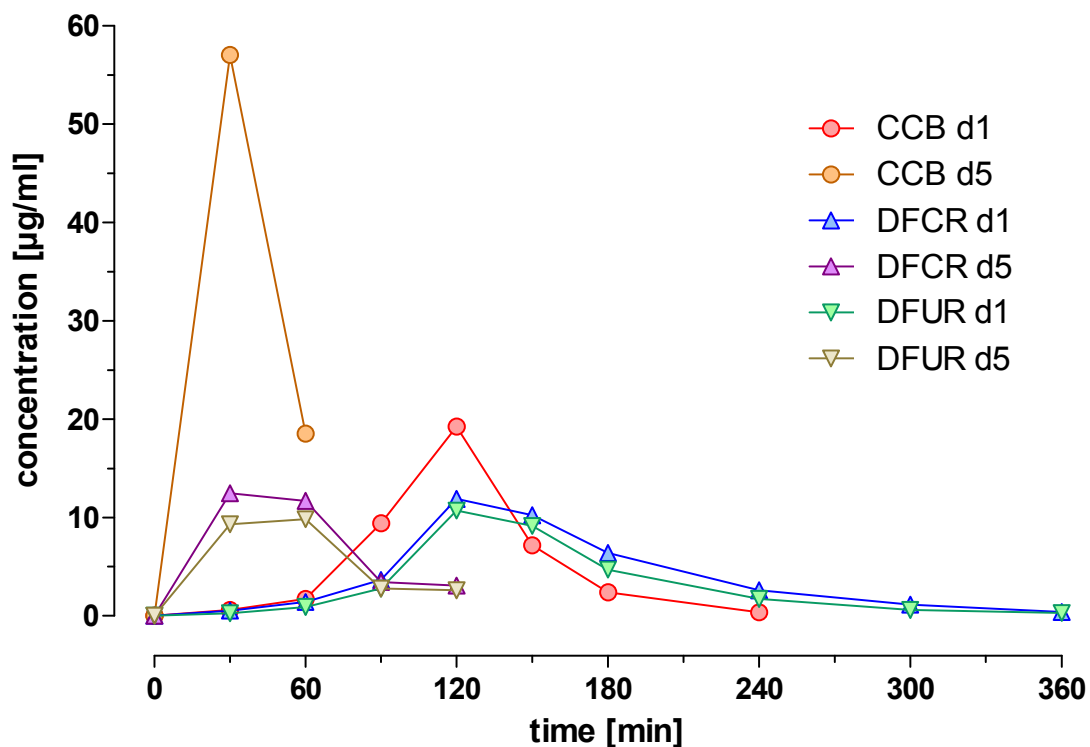


Abb. 48: Patient 2, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 19: Patient 2, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 7	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	36.8360	8.1391	5.2150	50.1901
	60	11.1571	9.2426	8.6545	29.0542
	90	3.9966	7.3611	6.1040	17.4617
	120	1.9471	4.9006	3.8615	10.7091
	150	1.6055	2.9472	3.0096	7.5623
	180	0.9607	2.6251	1.9241	5.5099
	240	0.3715	1.4428	0.9766	2.7909
	300		0.5278	0.2680	0.7958
	360				
Tag 5	0	0.0000	0.2810	0.0000	0.2810
	30	1.1571	0.6888	0.4326	2.2785
	60	8.8557	4.9623	4.3073	18.1253
	90	8.1341	6.8060	7.5186	22.4587
	120	11.2639	8.5675	10.3450	30.1764

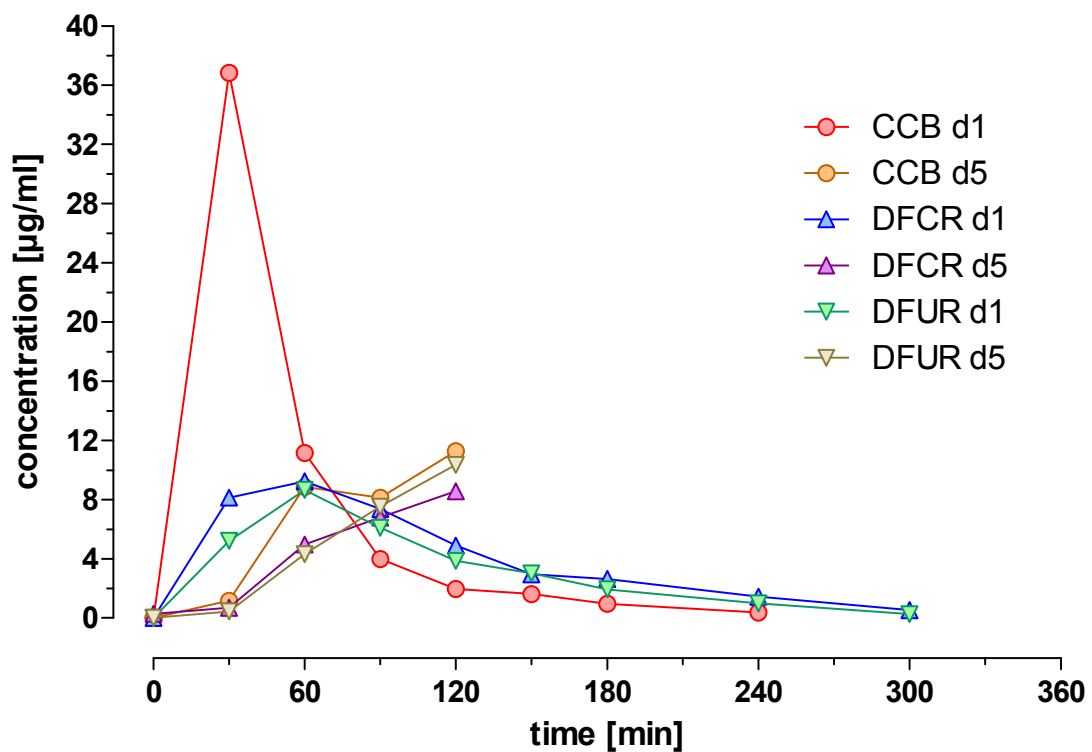


Abb. 49: Patient 2, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

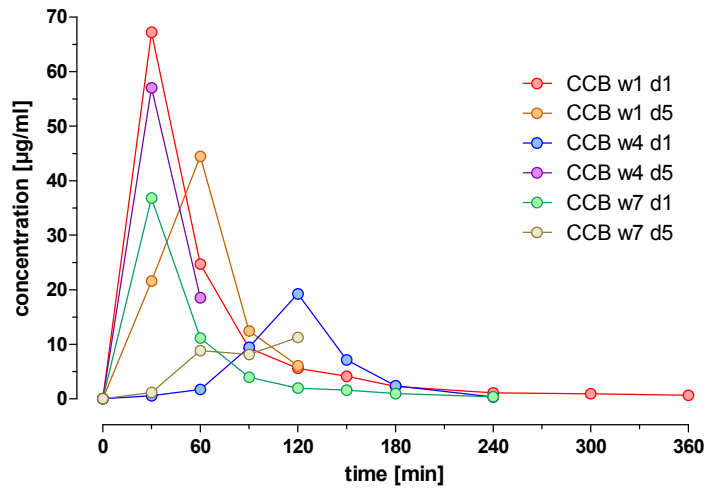


Abb. 50: Patient 2, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB

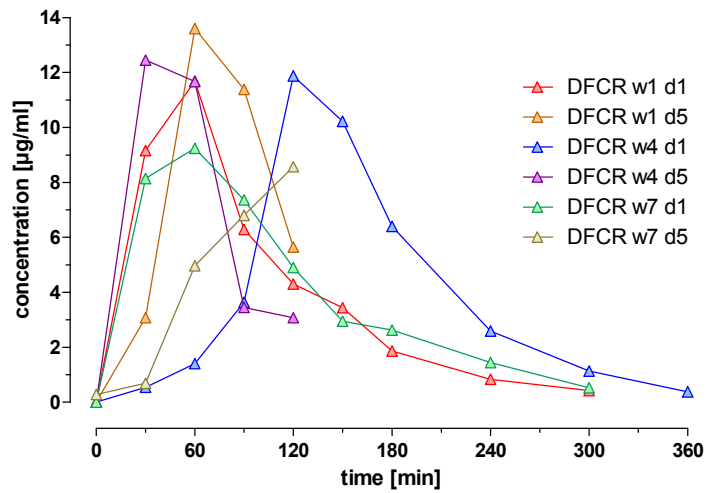


Abb. 51: Patient 2, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR

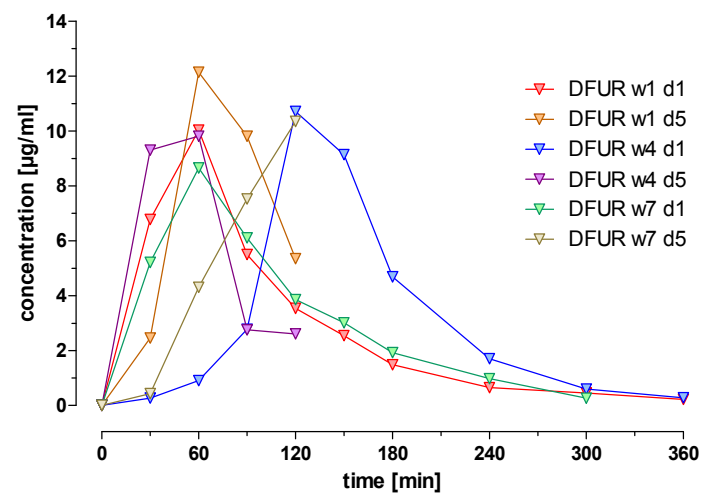


Abb. 52: Patient 2, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR

4.2.1.3 Patient 3

Tab. 20: Patient 3, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 1	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	9.9274	9.3523	6.7463	26.0260
	60	5.7515	10.4729	11.5287	27.7531
	90	1.2383	6.1583	6.1253	13.5219
	120	0.6576	4.5202	3.2378	8.4156
	150	0.1623	1.9568	1.8418	3.9609
	180	0.0555	1.2440	1.2394	2.5389
	240		0.4215	0.2893	0.7108
	300		0.2570	0.2415	0.4985
	360				
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	4.3937	3.5675	4.9390	12.9002
	60	5.1879	8.8759	12.3195	26.3833
	90	1.4304	4.3112	5.9262	11.6678
	120	0.5850	2.7313	3.4713	6.7876

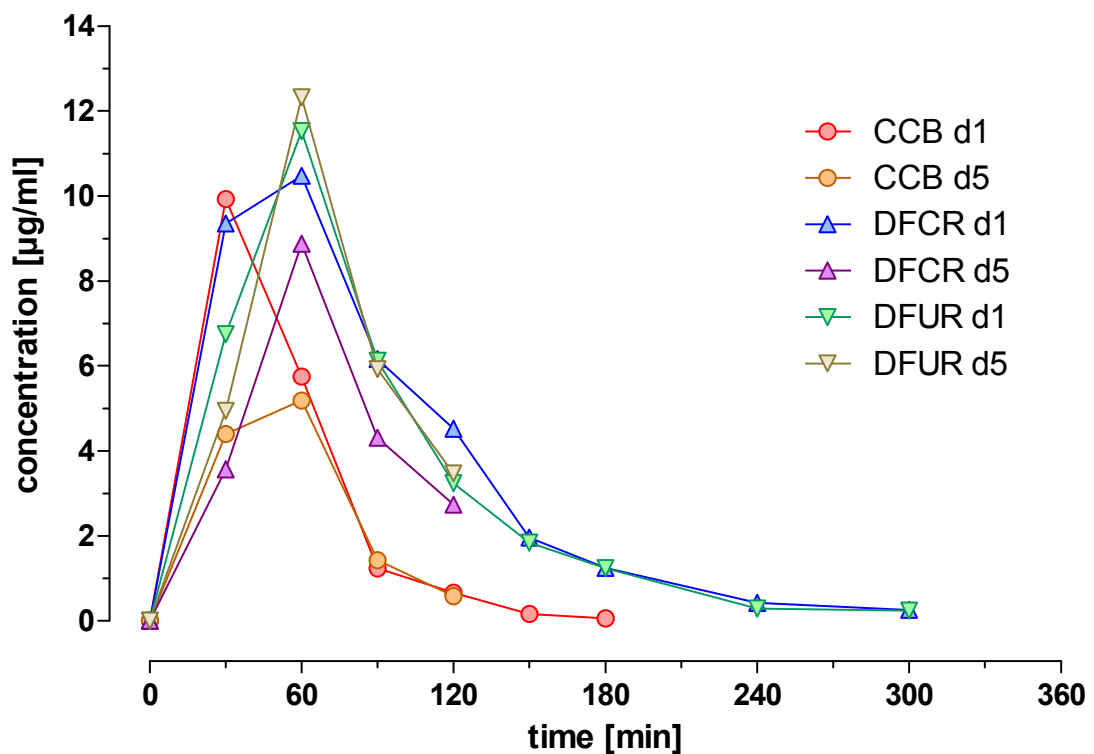


Abb. 53: Patient 3, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 21: Patient 3, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 4	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	8.8471	8.5058	13.9782	31.3312
	60	5.5465	8.2077	14.5701	28.3243
	90	1.7976	5.0274	7.4257	14.2507
	120	0.7728	2.5668	3.9384	7.2781
	150	0.1025	1.6313	2.3116	4.0453
	180		1.0144	1.3986	2.4130
	240		0.3564	0.4167	0.7731
	300		0.1885	0.1858	0.3743
	360			0.1460	0.1460
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.1831	0.1831
	30	18.5354	11.8506	20.8944	51.2804
	60	5.4056	7.7862	14.7001	27.8919
	90	1.0632	4.3729	9.0207	14.4568
	120	0.2989	2.6628	5.3211	8.2828

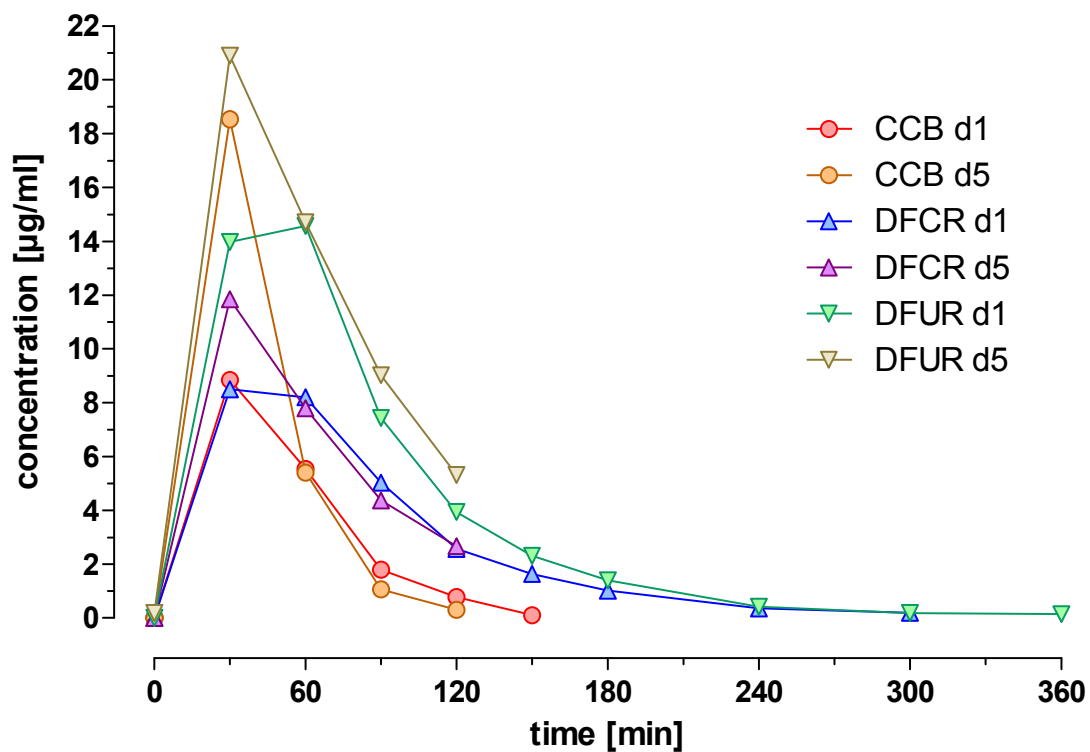


Abb. 54: Patient 3, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 22: Patient 3, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 7	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	0.9522	0.6374	0.8280	2.4176
	60	6.9556	6.1652	0.8280	13.9488
	90	4.2485	6.1069	9.3259	19.6813
	120	1.9086	4.2975	6.5950	12.8011
	150	0.5807	2.5017	3.7686	6.8510
	180	0.5551	2.1899	2.8928	5.6377
	240	0.5167	1.4633	1.8445	3.8245
	300		0.2981	0.5786	0.8767
	360		0.0891	0.2521	0.3412
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	7.1563	5.5757	6.8073	19.5393
	60	5.8155	5.6785	8.9915	20.4856
	90	2.9633	4.3112	6.7675	14.0420
	120	1.0845	3.0809	4.6762	8.8416

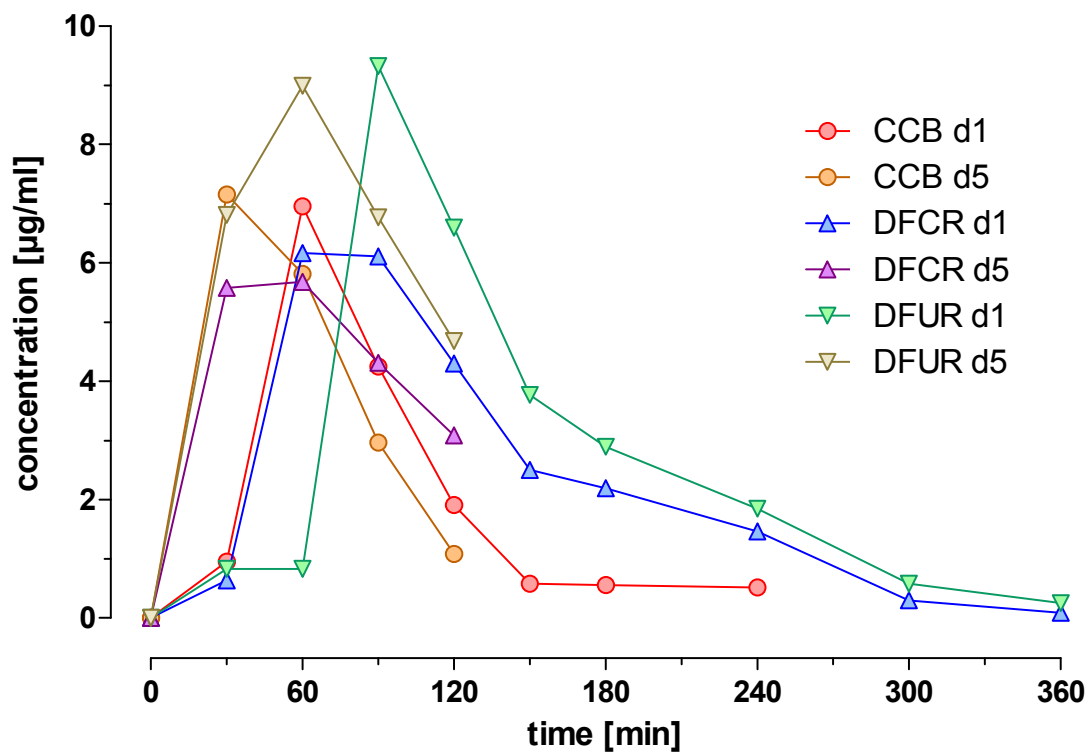


Abb. 55: Patient 3, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

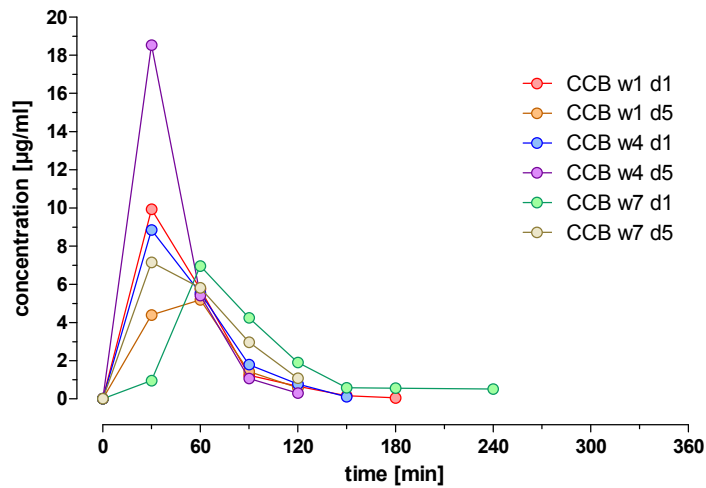


Abb. 56: Patient 3, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB

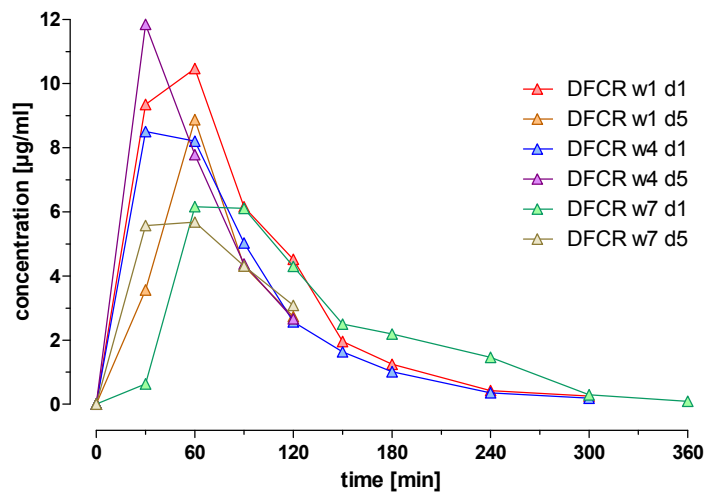


Abb. 57: Patient 3, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR

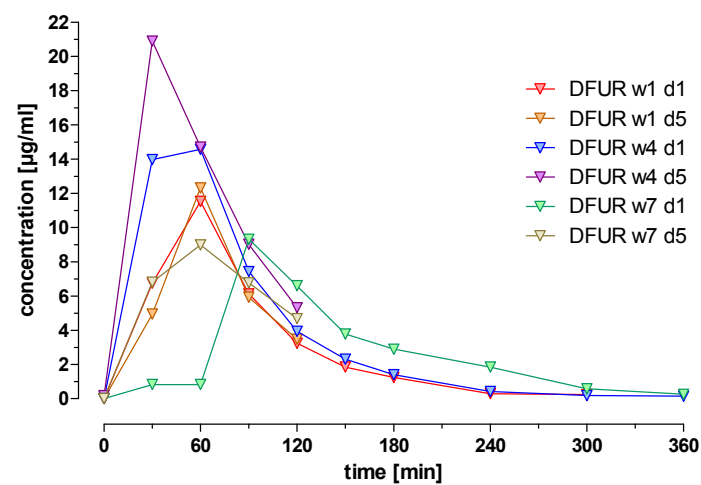


Abb. 58: Patient 3, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR

4.2.1.4 Patient 4

Tab. 23: Patient 4, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 1	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	11.9172	12.0391	14.8116	38.7678
	60	3.1341	4.6265	7.2744	15.0349
	90	1.0675	1.7409	2.2718	5.0801
	120	0.5508	1.6313	2.1975	4.3795
	150	0.2477	0.6683	0.8121	1.7280
	180	0.0598	0.6374	0.7351	1.4323
	240		0.3530	0.3954	0.7484
	300		0.1165	0.1300	0.2466
	360				
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	13.6678	14.2598	9.2463	37.1739
	60	5.1366	10.6237	8.4183	24.1786
	90	1.8104	6.2406	4.4613	12.5122
	120	0.6874	3.9411	2.5080	7.1365

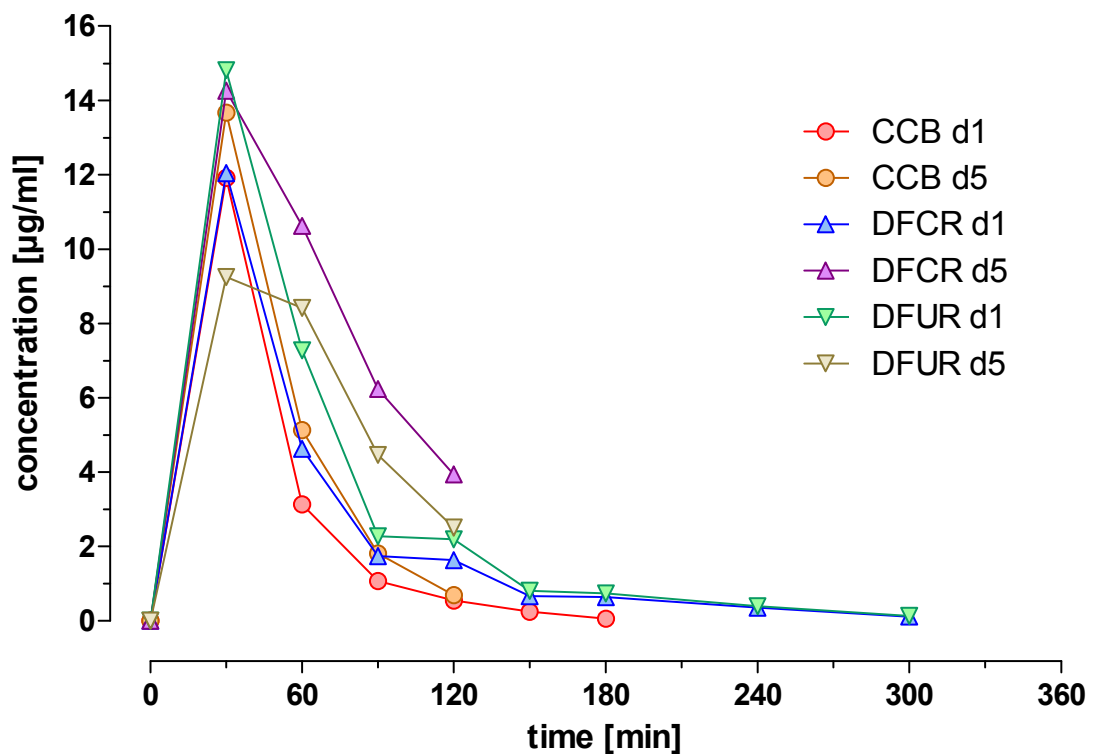


Abb. 59: Patient 4, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 24: Patient 4, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 4	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	21.6012	13.1323	17.9697	52.7032
	60	2.6388	5.8979	7.9167	16.4533
	90	0.9137	3.9685	4.4453	9.3275
	120	0.1964	2.3920	2.6008	5.1893
	150	0.1025	1.8232	1.5127	3.4384
	180	0.0555	0.8670	0.7006	1.6232
	240		0.2433	0.2548	0.4981
	300				
	360				
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	20.6106	9.0302	10.7750	40.4157
	60	4.3339	5.7094	9.0525	19.0958
	90	0.9906	3.0535	4.3763	8.4204
	120	0.5038	2.2515	2.7707	5.5261

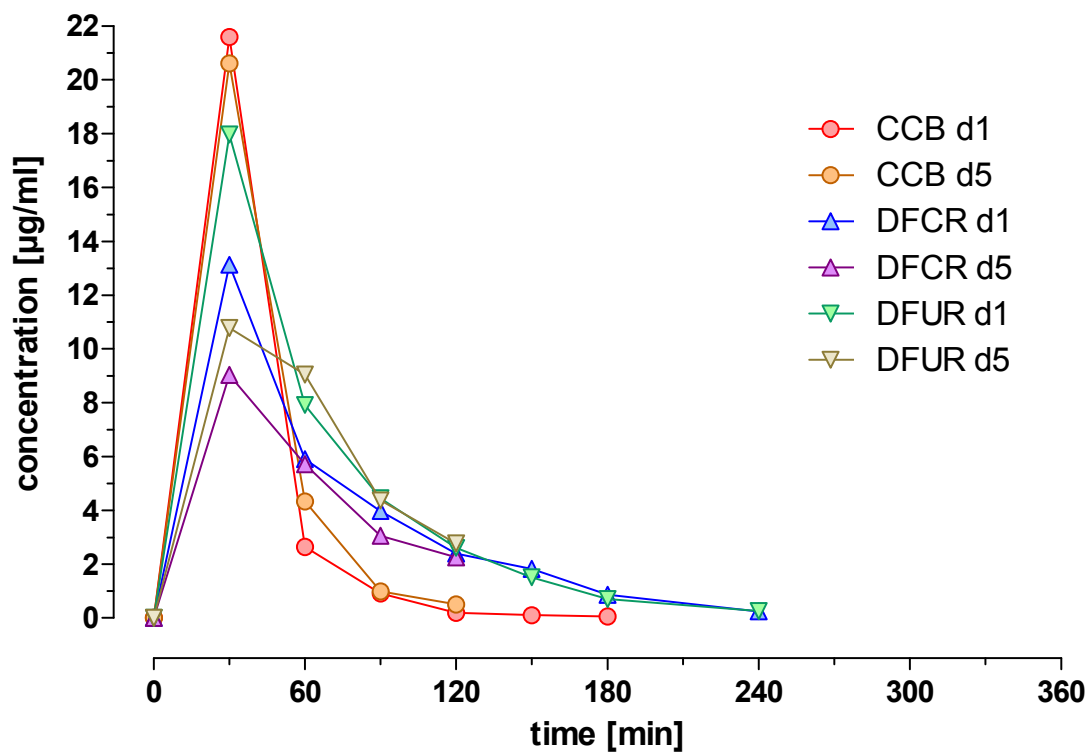


Abb. 60: Patient 4, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

Tab. 25: Patient 4, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Woche 7	Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
Tag 1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	43.4799	11.9740	17.3779	72.8318
	60	4.8847	5.8328	9.8620	20.5795
	90	1.6140	2.7690	4.7797	9.1627
	120	0.4056	1.8917	2.4151	4.7124
	150	0.1452	1.2303	1.3270	2.7024
	180	0.0640	0.6854	0.8041	1.5536
	240		0.1302	0.2601	0.3903
	300		0.0411	0.1221	0.1632
	360			0.0637	0.0637
Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	30	20.8625	8.6463	17.5929	47.1017
	60	4.3168	4.2015	8.2404	16.7588
	90	1.6396	2.4880	4.4586	8.5862
	120	0.6746	1.5593	2.3355	4.5694

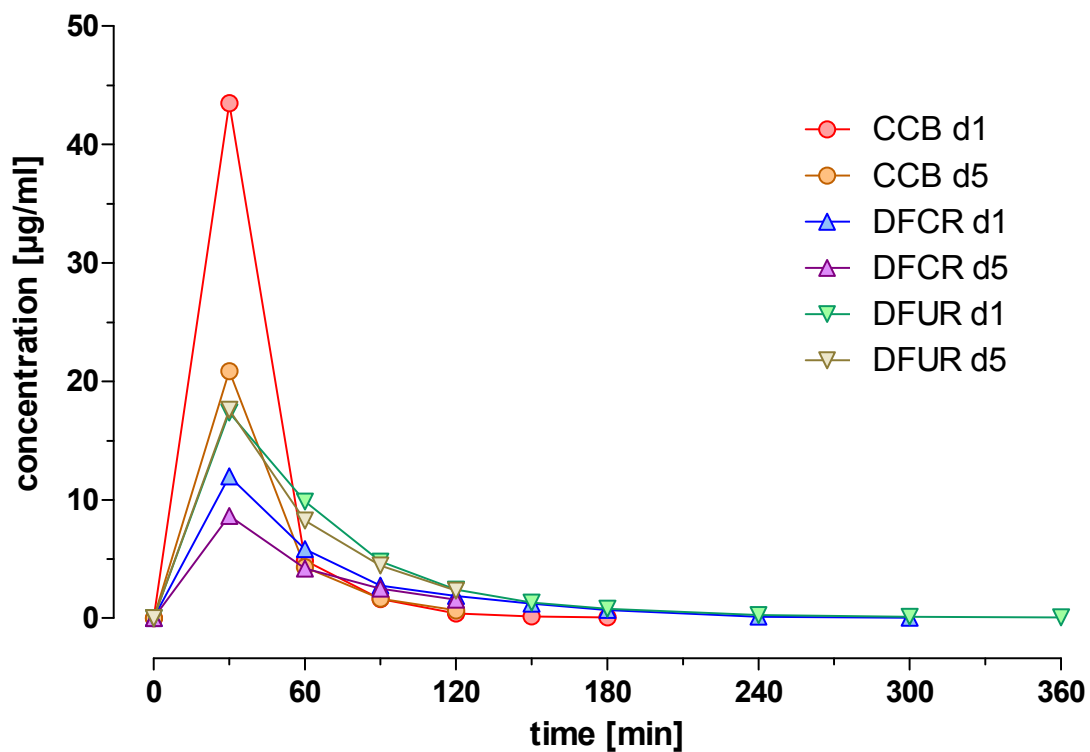


Abb. 61: Patient 4, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

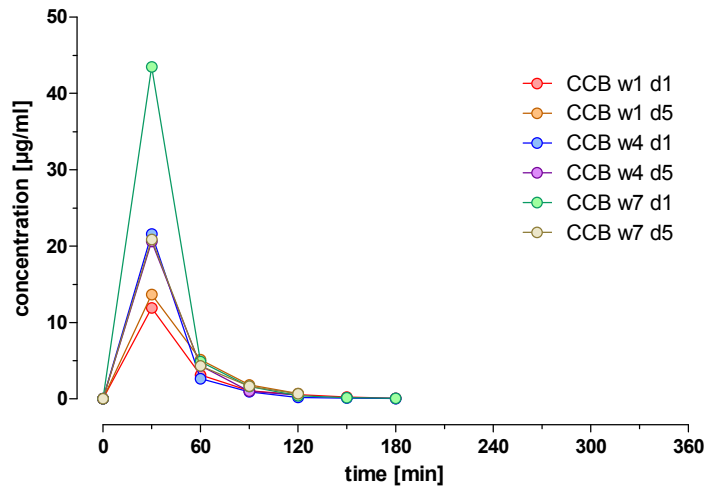


Abb. 62: Patient 4, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB

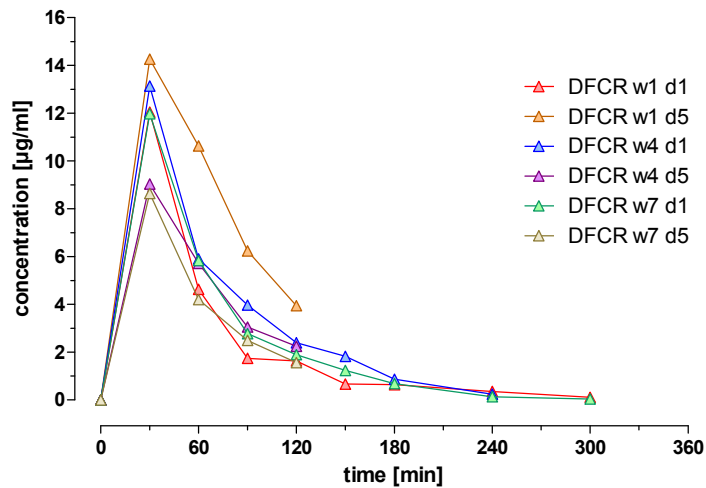


Abb. 63: Patient 4, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR

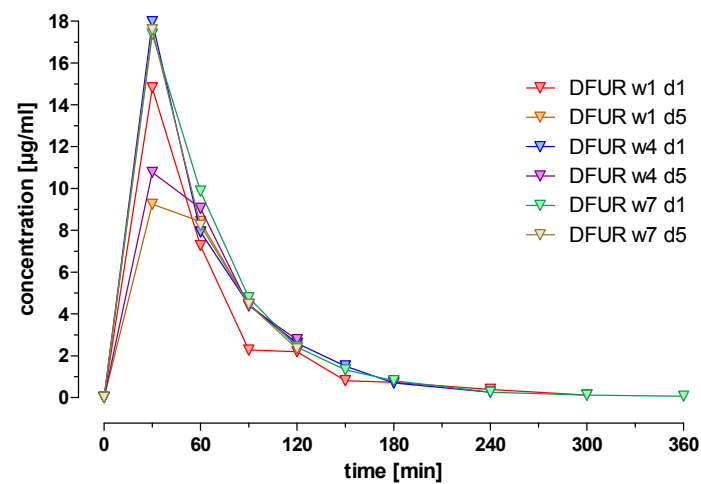


Abb. 64: Patient 4, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR

4.2.1.5 Vergleich der Plasmakonzentrationen aller Patienten

Tab. 26: Arm A, Woche 1: CCB - Konzentrationen im Vergleich

Arm A CCB in µg/ml				STATISTIK		
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.4782	11.9172	6.1977	8.0885
		60	3.5781	3.1341	3.3561	0.3140
		90	6.8702	1.0675	3.9688	4.1032
		120	4.6712	0.5508	2.6110	2.9136
		150	1.7421	0.2477	0.9949	1.0567
		180	0.3160	0.0598	0.1879	0.1812
		240				
		300				
	360					
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	29.5303	13.6678	21.5991	11.2165
		60	5.1110	5.1366	5.1238	0.0181
		90	1.4646	1.8104	1.6375	0.2446
		120	0.4953	0.6874	0.5914	0.1359

Tab. 27: Arm A, Woche 1: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

Arm A DFCR in µg/ml				STATISTIK		
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.1131	12.0391	6.0761	8.4329
		60	2.0117	4.6265	3.3191	1.8489
		90	4.5236	1.7409	3.1323	1.9677
		120	4.4106	1.6313	3.0209	1.9653
		150	2.9335	0.6683	1.8009	1.6018
		180	1.3297	0.6374	0.9836	0.4895
		240	0.4181	0.3530	0.3855	0.0460
		300	0.0788	0.1165	0.0977	0.0267
	360					
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	5.8499	14.2598	10.0548	5.9467
		60	4.3900	10.6237	7.5069	4.4079
		90	1.9088	6.2406	4.0747	3.0630
		120	1.1618	3.9411	2.5514	1.9653

Tab. 28: Arm A, Woche 1: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

Arm A DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.3450	0.0000	0.1725	0.2440
		30	0.2654	14.8116	7.5385	10.2857
		60	0.1672	7.2744	3.7208	5.0256
		90	0.4114	2.2718	1.3416	1.3155
		120	0.2442	2.1975	1.2208	1.3812
		150	0.4193	0.8121	0.6157	0.2777
		180	0.3317	0.7351	0.5334	0.2852
		240	0.7378	0.3954	0.5666	0.2421
		300	0.7962	0.1300	0.4631	0.4710
		360	1.3933		1.3933	
	Tag 5	0	0.6024	0.0000	0.3012	0.4260
		30	0.3317	9.2463	4.7890	6.3035
		60	0.7378	8.4183	4.5780	5.4309
		90	1.2128	4.4613	2.8370	2.2970
		120	1.6348	2.5080	2.0714	0.6174

Tab. 29: Arm A, Woche 1: Konzentrationssummen im Vergleich

Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.3450	0.0000	0.1725	0.2440
		30	0.8567	38.7678	19.8123	26.8072
		60	5.7570	15.0349	10.3960	6.5605
		90	11.8052	5.0801	8.4427	4.7553
		120	9.3259	4.3795	6.8527	3.4976
		150	5.0949	1.7280	3.4115	2.3808
		180	1.9774	1.4323	1.7049	0.3854
		240	1.1559	0.7484	0.9522	0.2881
		300	0.8750	0.2466	0.5608	0.4444
		360	1.3933		1.3933	
	Tag 5	0	0.6024	0.0000	0.30122	0.42599
		30	35.7120	37.1739	36.4429	1.03372
		60	10.2388	24.1786	17.2087	9.85693
		90	4.5862	12.5122	8.54925	5.60453
		120	3.2919	7.1365	5.21417	2.71853

Tab. 30: Arm B, Woche 1: CCB - Konzentrationen im Vergleich

Arm B CCB in µg/ml					STATISTIK	
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	67.1947	9.9274	38.5611	40.4941
		60	24.7225	5.7515	15.2370	13.4145
		90	9.2997	1.2383	5.2690	5.7003
		120	5.6063	0.6576	3.1319	3.4993
		150	4.1161	0.1623	2.1392	2.7958
		180	2.2844	0.0555	1.1699	1.5760
		240	1.0760		1.0760	
		300	0.9394		0.9394	
	360	0.6533		0.6533		
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	21.5799	4.3937	12.9868	12.1525
		60	44.4449	5.1879	24.8164	27.7589
		90	12.4338	1.4304	6.9321	7.7806
		120	6.0675	0.5850	3.3262	3.8767

Tab. 31: Arm B, Woche 1: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

Arm B DFCR in µg/ml				
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3
		0	0.0000	0.0000
		30	9.1604	9.3523
		60	11.6827	10.4729
		90	6.2886	6.1583
		120	4.3009	4.5202
		150	3.4407	1.9568
		180	1.8677	1.2440
		240	0.8362	0.4215
		300	0.4249	0.2570
	360			
	Tag 5	0	0.0000	0.0000
		30	3.0740	3.5675
		60	13.6018	8.8759
		90	11.3845	4.3112
		120	5.6477	2.7313

STATISTIK	
MW	SD
0.0000	0.0000
9.2563	0.1357
11.0778	0.8554
6.2234	0.0921
4.4106	0.1551
2.6988	1.0493
1.5559	0.4410
0.6289	0.2932
0.3410	0.1187
0.0000	0.0000
3.3208	0.3489
11.2389	3.3417
7.8478	5.0016
4.1895	2.0622

Tab. 32: Arm B, Woche 1: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

Arm B DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	6.7781	6.7463	6.7622	0.0225
		60	10.0345	11.5287	10.7816	1.0565
		90	5.4936	6.1253	5.8094	0.4466
		120	3.5430	3.2378	3.3904	0.2158
		150	2.5425	1.8418	2.1921	0.4954
		180	1.4835	1.2394	1.3615	0.1726
		240	0.6529	0.2893	0.4711	0.2571
		300	0.4512	0.2415	0.3463	0.1483
	360	0.2282		0.2282		
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	2.4602	4.9390	3.6996	1.7528
		60	12.1391	12.3195	12.2293	0.1276
		90	9.8089	5.9262	7.8676	2.7455
		120	5.3424	3.4713	4.4068	1.3230

Tab. 33: Arm B, Woche 1: Konzentrationssummen im Vergleich

Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 1	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	83.1332	26.0260	54.5796	40.3809
		60	46.4396	27.7531	37.0964	13.2134
		90	21.0819	13.5219	17.3019	5.3458
		120	13.4502	8.4156	10.9329	3.5600
		150	10.0993	3.9609	7.0301	4.3405
		180	5.6356	2.5389	4.0873	2.1897
		240	2.5651	0.7108	1.6379	1.3112
		300	1.8155	0.4985	1.1570	0.9312
		360	0.8815		0.8815	
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	27.1141	12.9002	20.0071	10.0508
		60	70.1858	26.3833	48.2846	30.9730
		90	33.6272	11.6678	22.6475	15.5277
		120	17.0575	6.7876	11.9226	7.2619

Tab. 34: Arm A, Woche 4: CCB - Konzentrationen im Vergleich

Arm A CCB in µg/ml				STATISTIK		
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	7.3356	21.6012	14.4684	10.0873
		60	13.4885	2.6388	8.0636	7.6719
		90	2.3100	0.9137	1.6119	0.9873
		120	0.5807	0.1964	0.3886	0.2717
		150	0.1281	0.1025	0.1153	0.0181
		180	0.0342	0.0555	0.0448	0.0151
		240				
		300				
		360				
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	15.5252	20.6106	18.0679	3.5959
		60	6.0888	4.3339	5.2114	1.2409
		90	1.3578	0.9906	1.1742	0.2597
		120	0.3587	0.5038	0.4313	0.1027

Tab. 35: Arm A, Woche 4: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

Arm A DFCR in µg/ml				STATISTIK		
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	3.3105	13.1323	8.2214	6.9451
		60	7.9746	5.8979	6.9363	1.4685
		90	4.0336	3.9685	4.0010	0.0460
		120	2.0939	2.3920	2.2430	0.2108
		150	1.1583	1.8232	1.4907	0.4701
		180	0.5963	0.8670	0.7317	0.1914
		240	0.0754	0.2433	0.1594	0.1187
		300	0.0308		0.0308	
		360				
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	4.6539	9.0302	6.8420	3.0945
		60	5.1988	5.7094	5.4541	0.3611
		90	3.0809	3.0535	3.0672	0.0194
		120	1.4599	2.2515	1.8557	0.5598

Tab. 36: Arm A, Woche 4: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

Arm A DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.6423	0.0000	0.3211	0.4541
		30	0.2760	17.9697	9.1229	12.5114
		60	0.0637	7.9167	3.9902	5.5529
		90	0.3344	4.4453	2.3899	2.9069
		120	0.4246	2.6008	1.5127	1.5388
		150	0.4220	1.5127	0.9674	0.7713
		180	0.3636	0.7006	0.5321	0.2383
		240	0.2893	0.2548	0.2720	0.0244
		300	0.1460		0.1460	
	360	0.1380		0.1380		
	Tag 5	0	0.2813	0.0000	0.1407	0.1989
		30	0.0451	10.7750	5.4100	7.5871
		60	0.0504	9.0525	4.5515	6.3655
		90	0.0372	4.3763	2.2067	3.0683
		120	0.0372	2.7707	1.4039	1.9329

Tab. 37: Arm A, Woche 4: Konzentrationssummen im Vergleich

Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.6423	0.0000	0.3211	0.4541
		30	10.9221	52.7032	31.8127	29.5437
		60	21.5268	16.4533	18.9901	3.5875
		90	6.6780	9.3275	8.0028	1.8735
		120	3.0992	5.1893	4.1443	1.4779
		150	1.7084	3.4384	2.5734	1.2233
		180	0.9940	1.6232	1.3086	0.4449
		240	0.3647	0.4981	0.4314	0.0943
		300	0.1768		0.1768	
	360	0.1380		0.1380		
	Tag 5	0	0.2813	0.0000	0.1407	0.1989
		30	20.2242	40.4157	30.3199	14.2776
		60	11.3380	19.0958	15.2169	5.4856
		90	4.4758	8.4204	6.4481	2.7892
		120	1.8557	5.5261	3.6909	2.5953

Tab. 38: Arm B, Woche 4: CCB - Konzentrationen im Vergleich

Arm B CCB in µg/ml					STATISTIK	
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.5935	8.8471	4.7203	5.8362
		60	1.7250	5.5465	3.6358	2.7022
		90	9.4193	1.7976	5.6085	5.3893
		120	19.2485	0.7728	10.0107	13.0643
		150	7.1605	0.1025	3.6315	4.9908
		180	2.4039		2.4039	
		240	0.3459		0.3459	
		300				
	360					
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	57.0367	18.5354	37.7861	27.2245
		60	18.5525	5.4056	11.9791	9.2963
		90		1.0632	1.0632	
		120		0.2989	0.2989	

Tab. 39: Arm B, Woche 4: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

Arm B DFCR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.5415	8.5058	4.5236	5.6317
		60	1.4085	8.2077	4.8081	4.8077
		90	3.6326	5.0274	4.3300	0.9863
		120	11.8746	2.5668	7.2207	6.5816
		150	10.2228	1.6313	5.9270	6.0751
		180	6.4016	1.0144	3.7080	3.8094
		240	2.5908	0.3564	1.4736	1.5800
		300	1.1343	0.1885	0.6614	0.6688
	360	0.3770		0.3770		
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	12.4503	11.8506	12.1504	0.4241
		60	11.6724	7.7862	9.7293	2.7480
		90	3.4476	4.3729	3.9102	0.6543
		120	3.0740	2.6628	2.8684	0.2908

Tab. 40: Arm B, Woche 4: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

Arm B DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.2707	13.9782	7.1245	9.6927
		60	0.9023	14.5701	7.7362	9.6645
		90	2.7734	7.4257	5.0995	3.2897
		120	10.7086	3.9384	7.3235	4.7872
		150	9.1348	2.3116	5.7232	4.8248
		180	4.6921	1.3986	3.0454	2.3289
		240	1.7091	0.4167	1.0629	0.9139
		300	0.5998	0.1858	0.3928	0.2928
	360	0.2840	0.1460	0.2150	0.0976	
	Tag 5	0	0.0000	0.1831	0.0916	0.1295
		30	9.3047	20.8944	15.0995	8.1952
		60	9.8116	14.7001	12.2558	3.4567
		90	2.7574	9.0207	5.8891	4.4288
		120	2.6062	5.3211	3.9636	1.9198

Tab. 41: Arm B, Woche 4: Konzentrationssummen im Vergleich

Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 4	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	1.4057	31.3312	16.3684	21.1605
		60	4.0359	28.3243	16.1801	17.1745
		90	15.8253	14.2507	15.0380	1.1134
		120	41.8317	7.2781	24.5549	24.4331
		150	26.5181	4.0453	15.2817	15.8907
		180	13.4977	2.4130	7.9554	7.8381
		240	4.6458	0.7731	2.7094	2.7384
		300	1.7341	0.3743	1.0542	0.9616
		360	0.6609	0.1460	0.4035	0.3641
	Tag 5	0	0.0000	0.1831	0.0916	0.1295
		30	78.7917	51.2804	65.0360	19.4534
		60	40.0365	27.8919	33.9642	8.5875
		90	6.2050	14.4568	10.3309	5.8349
		120	5.6802	8.2828	6.9815	1.8403

Tab. 42: Arm A, Woche 7: CCB - Konzentrationen im Vergleich

Arm A CCB in µg/ml				STATISTIK		
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	9.0649	43.4799	26.2724	24.3351
		60	11.6140	4.8847	8.2494	4.7583
		90	2.2758	1.6140	1.9449	0.4680
		120	0.6576	0.4056	0.5316	0.1781
		150	0.2861	0.1452	0.2156	0.0996
		180	0.1153	0.0640	0.0897	0.0362
		240				
		300				
		360				
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.4697	20.8625	10.6661	14.4199
		60	16.2084	4.3168	10.2626	8.4086
		90	9.7694	1.6396	5.7045	5.7486
		120	2.5875	0.6746	1.6311	1.3526

Tab. 43: Arm A, Woche 7: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

Arm A DFCR in µg/ml				STATISTIK		
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	3.2317	11.9740	7.6028	6.1817
		60	6.2577	5.8328	6.0452	0.3005
		90	4.3968	2.7690	3.5829	1.1510
		120	1.2680	1.8917	1.5798	0.4410
		150	0.4764	1.2303	0.8533	0.5331
		180	0.2193	0.6854	0.4524	0.3296
		240		0.1302	0.1302	
		300		0.0411	0.0411	
		360				
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.1268	8.6463	4.3866	6.0242
		60	3.6326	4.2015	3.9171	0.4023
		90	5.7882	2.4880	4.1381	2.3336
		120	2.6525	1.5593	2.1059	0.7730

Tab. 44: Arm A, Woche 7: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

Arm A DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	7.0727	17.3779	12.2253	7.2869
		60	17.2054	9.8620	13.5337	5.1926
		90	7.5265	4.7797	6.1531	1.9423
		120	3.2192	2.4151	2.8171	0.5686
		150	1.2818	1.3270	1.3044	0.0319
		180	0.6741	0.8041	0.7391	0.0920
		240	0.1460	0.2601	0.2030	0.0807
		300		0.1221	0.1221	
	360		0.0637	0.0637		
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.4167	17.5929	9.0048	12.1454
		60	10.1168	8.2404	9.1786	1.3268
		90	14.8567	4.4586	9.6576	7.3526
		120	7.6380	2.3355	4.9867	3.7495

Tab. 45: Arm A, Woche 7: Konzentrationssummen im Vergleich

Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 1	Patient 4	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	19.3693	72.8318	46.1005	37.8037
		60	35.0771	20.5795	27.8283	10.2514
		90	14.1992	9.1627	11.6810	3.5613
		120	5.1448	4.7124	4.9286	0.3057
		150	2.0443	2.7024	2.3734	0.4654
		180	1.0087	1.5536	1.2812	0.3853
		240	0.1460	0.3903	0.2681	0.1728
		300		0.1632	0.1632	
	360		0.0637	0.0637		
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	1.0131	47.1017	24.0574	32.5895
		60	29.9578	16.7588	23.3583	9.3331
		90	30.4143	8.5862	19.5003	15.4348
		120	12.8780	4.5694	8.7237	5.8751

Tab. 46: Arm B, Woche 7: CCB - Konzentrationen im Vergleich

Arm B CCB in µg/ml					STATISTIK	
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	36.8360	0.9522	18.8941	25.3737
		60	11.1571	6.9556	9.0564	2.9709
		90	3.9966	4.2485	4.1226	0.1781
		120	1.9471	1.9086	1.9278	0.0272
		150	1.6055	0.5807	1.0931	0.7246
		180	0.9607	0.5551	0.7579	0.2868
		240	0.3715	0.5167	0.4441	0.1027
		300				
	360					
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	1.1571	7.1563	4.1567	4.2420
		60	8.8557	5.8155	7.3356	2.1497
		90	8.1341	2.9633	5.5487	3.6563
		120	11.2639	1.0845	6.1742	7.1979

Tab. 47: Arm B, Woche 7: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

Arm B DFCR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	8.1391	0.6374	4.3883	5.3045
		60	9.2426	6.1652	7.7039	2.1761
		90	7.3611	6.1069	6.7340	0.8868
		120	4.9006	4.2975	4.5990	0.4265
		150	2.9472	2.5017	2.7245	0.3150
		180	2.6251	2.1899	2.4075	0.3078
		240	1.4428	1.4633	1.4531	0.0145
		300	0.5278	0.2981	0.4130	0.1624
		360		0.0891	0.0891	
	Tag 5	0	0.2810	0.0000	0.1405	0.1987
		30	0.6888	5.5757	3.1323	3.4556
		60	4.9623	5.6785	5.3204	0.5065
		90	6.8060	4.3112	5.5586	1.7641
		120	8.5675	3.0809	5.8242	3.8796

Tab. 48: Arm B, Woche 7: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

Arm B DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	5.2150	0.8280	3.0215	3.1020
		60	8.6545	0.8280	4.7412	5.5341
		90	6.1040	9.3259	7.7150	2.2782
		120	3.8615	6.5950	5.2282	1.9329
		150	3.0096	3.7686	3.3891	0.5367
		180	1.9241	2.8928	2.4084	0.6850
		240	0.9766	1.8445	1.4106	0.6137
		300	0.2680	0.5786	0.4233	0.2196
	360		0.2521	0.2521		
	Tag 5	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	0.4326	6.8073	3.6200	4.5076
		60	4.3073	8.9915	6.6494	3.3122
		90	7.5186	6.7675	7.1430	0.5311
		120	10.3450	4.6762	7.5106	4.0084

Tab. 49: Arm B, Woche 7: Konzentrationssummen im Vergleich

Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml					STATISTIK	
Woche 7	Tag 1	Zeit [min]	Patient 2	Patient 3	MW	SD
		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		30	50.1901	2.4176	26.3039	33.7803
		60	29.0542	13.9488	21.5015	10.6811
		90	17.4617	19.6813	18.5715	1.5695
		120	10.7091	12.8011	11.7551	1.4792
		150	7.5623	6.8510	7.2066	0.5029
		180	5.5099	5.6377	5.5738	0.0904
		240	2.7909	3.8245	3.3077	0.7308
		300	0.7958	0.8767	0.8363	0.0572
		360		0.3412	0.3412	
	Tag 5	0	0.2810	0.0000	0.1405	0.1987
		30	2.2785	19.5393	10.9089	12.2052
		60	18.1253	20.4856	19.3055	1.6690
		90	22.4587	14.0420	18.2503	5.9515
		120	30.1764	8.8416	19.5090	15.0860

Tab. 50: Arm A: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR

Arm A CCB+DFCR+DFUR				STATISTIK	
	Parameter	Patient 1	Patient 4	MW	SD
Woche 1	Tag 1	AUC _{CCB}	534.4150	522.3099	17.1192
		AUC _{DFCR}	509.4243	593.7286	119.2243
		AUC _{DFUR}	199.1640	542.3965	485.4040
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	1243.0033	1658.4350	587.5091
	Tag 5	AUC _{CCB}	1090.6064	859.6820	326.5764
		AUC _{DFCR}	381.8883	687.3629	432.0063
		AUC _{DFUR}	102.0303	401.7118	423.8136
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	1574.5250	1948.7568	529.2436
Woche 4	Tag 1	AUC _{CCB}	716.8232	741.4495	34.8268
		AUC _{DFCR}	10211.7718	10286.7975	106.1023
		AUC _{DFUR}	101.8710	591.0230	691.7654
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	1409.0301	2062.6559	924.3664
	Tag 5	AUC _{CCB}	694.5345	740.0726	64.4005
		AUC _{DFCR}	409.9040	488.7337	111.4820
		AUC _{DFUR}	8.7580	388.2166	536.6355
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	1113.1965	1617.0229	712.5181
Woche 7	Tag 1	AUC _{CCB}	722.1394	1120.4527	563.3001
		AUC _{DFCR}	478.7869	615.4215	193.2305
		AUC _{DFUR}	1128.2642	1131.0708	3.9691
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	2329.1904	2866.9450	760.4998
	Tag 5	AUC _{CCB}	832.2374	823.4629	12.4091
		AUC _{DFCR}	326.2166	404.8407	111.1912
		AUC _{DFUR}	876.2739	910.0319	47.7410
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	2034.7279	2138.3354	146.5231

Tab. 51: Arm B: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR

Arm B CCB+DFCR+DFUR				
		Parameter	Patient 2	Patient 3
Woche 1	Tag 1	AUC _{CCB}	3571.4985	534.6071
		AUC _{DFCR}	1205.9116	1070.5107
		AUC _{DFUR}	991.6003	972.0143
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	5769.0104	2577.1321
	Tag 5	AUC _{CCB}	2444.7697	339.1332
		AUC _{DFCR}	926.5250	543.6086
		AUC _{DFUR}	812.3807	747.6114
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	4183.6753	1630.3532
Woche 4	Tag 1	AUC _{CCB}	1273.3346	511.9983
		AUC _{DFCR}	10838.0910	10367.4263
		AUC _{DFUR}	1071.8950	1370.1831
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	3698.5192	2738.6926
	Tag 5	AUC _{CCB}	2267.6772	754.6114
		AUC _{DFCR}	873.2181	760.2295
		AUC _{DFUR}	695.3025	1421.0191
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	3836.1978	2935.8601
Woche 7	Tag 1	AUC _{CCB}	1731.7896	495.3459
		AUC _{DFCR}	1214.0811	798.1665
		AUC _{DFUR}	966.6007	923.4873
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	3912.4714	2216.9997
	Tag 5	AUC _{CCB}	713.3647	494.3211
		AUC _{DFCR}	506.4428	513.1768
		AUC _{DFUR}	522.9299	747.1338
		AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	1742.7374	1754.6317

STATISTIK	
MW	SD
2053.0528	2147.4065
1138.2112	95.7429
981.8073	13.8494
4173.0713	2256.9988
1391.9515	1488.9098
735.0668	270.7628
779.9961	45.7988
2907.0143	1805.4714
892.6665	538.3461
10602.7587	332.8102
1221.0391	210.9215
3218.6059	678.6999
1511.1443	1069.8991
816.7238	79.8950
1058.1608	513.1591
3386.0290	636.6349
1113.5678	874.2977
1006.1238	294.0960
945.0440	30.4858
3064.7356	1198.8795
603.8429	154.8872
509.8098	4.7617
635.0319	158.5361
1748.6846	8.4105

4.2.2 Studie B

4.2.2.1 Patient 27

Tab. 52: Patient 27: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
30	1.0363			1.0363
60	10.7848	5.5009	3.3293	19.6150
90	4.2710	2.6138	4.2480	11.1328
120	1.6054	1.7842	2.7398	6.1294
150	0.5038	2.4953	2.8229	5.8220
180	0.1639	2.4049	1.3751	3.9439
240	0.0567		0.4057	0.4624
300			0.0455	0.0455
360				

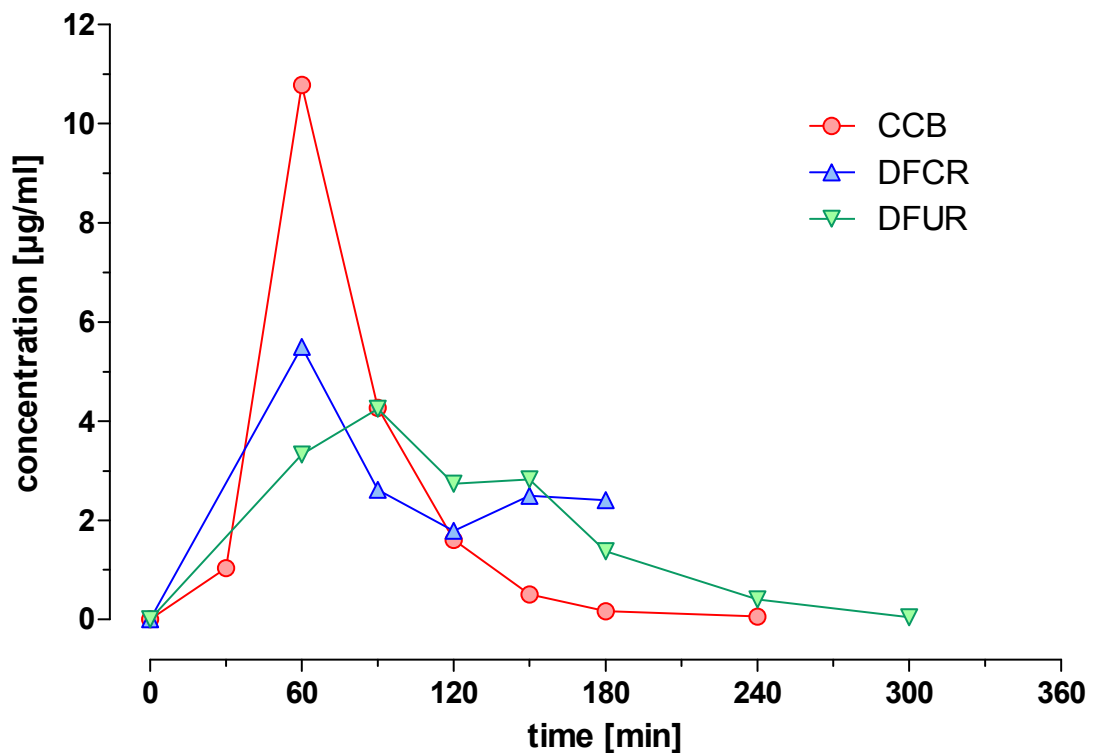


Abb. 65: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

4.2.2.2 Patient 28

Tab. 53: Patient 28: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
30	3.5572	3.9597	3.9779	11.4947
60	3.2457	4.6534	4.9420	12.8411
90	3.5179	10.0888	9.4243	23.0310
120	0.6997	3.8925	4.8862	9.4784
150	0.3721	2.6462	3.3351	6.3534
180	0.3167	1.8824	2.9236	5.1227
240	0.1577	0.9717	2.5877	3.7171
300	0.1114	0.4349	1.8438	2.3902
360	0.0567	0.1920	1.2833	1.5321

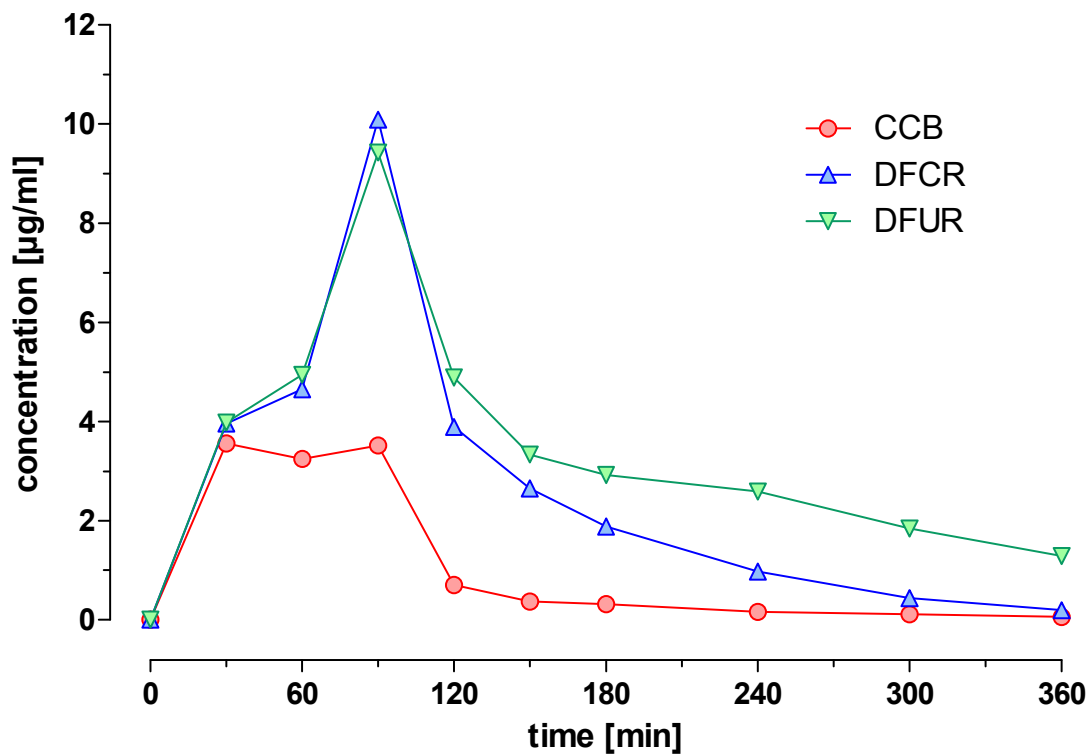


Abb. 66: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

4.2.2.3 Patient 29

Tab. 54: Patient 29: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
30	0.2957	0.3201	0.2729	0.8887
60	0.2958	0.5669	0.4618	1.3246
90	1.1777	2.5434	2.0896	5.8107
120	2.4575	6.3073	4.3371	13.1019
150	2.2166	4.1205	3.1797	9.5167
180	1.4140	2.9181	3.0061	7.3381
240	0.1756	1.3892	1.0828	2.6475
300	0.0288	0.5268		0.5556
360		0.1954		0.1954

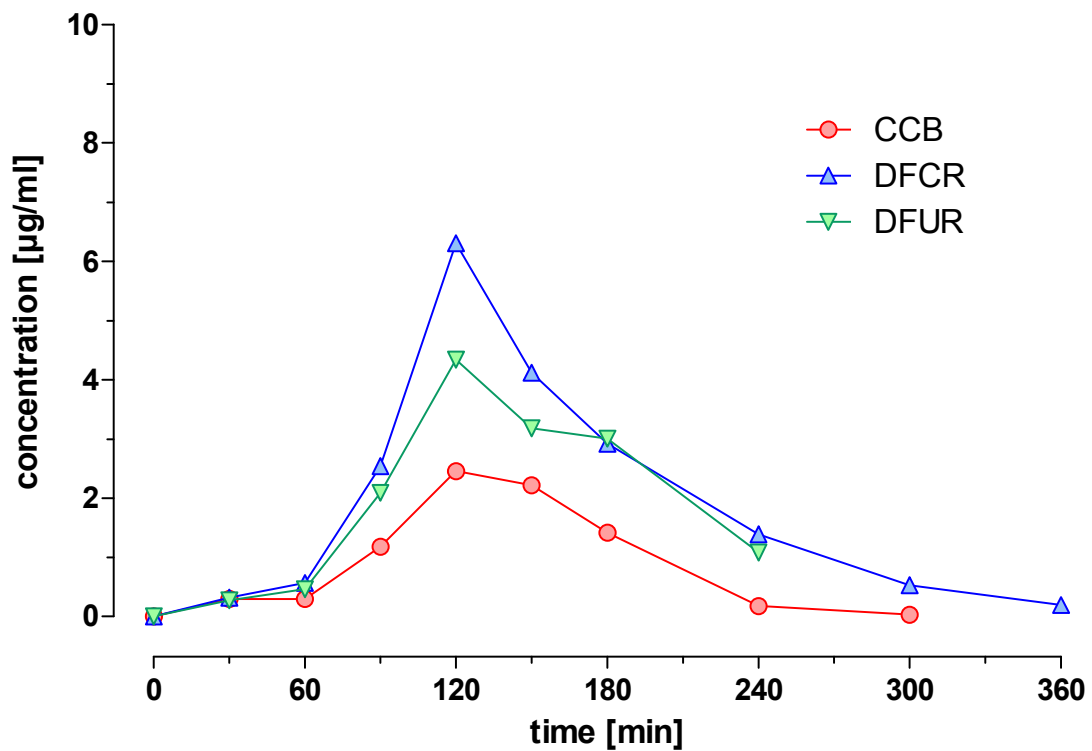


Abb. 67: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

4.2.2.4 Patient 30

Tab. 55: Patient 30: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
30	9.4464	1.9957	0.8103	12.2523
60	14.6263	5.0316	2.4752	22.1331
90	6.4473	4.6194	2.1566	13.2233
120	4.1965	3.4251	1.8708	9.4923
150	1.4940	2.1831	1.0517	4.7288
180	1.5303	1.7778	0.8535	4.1616
240	0.5487	0.6140	0.1667	1.3294
300		0.2923		0.2923
360				

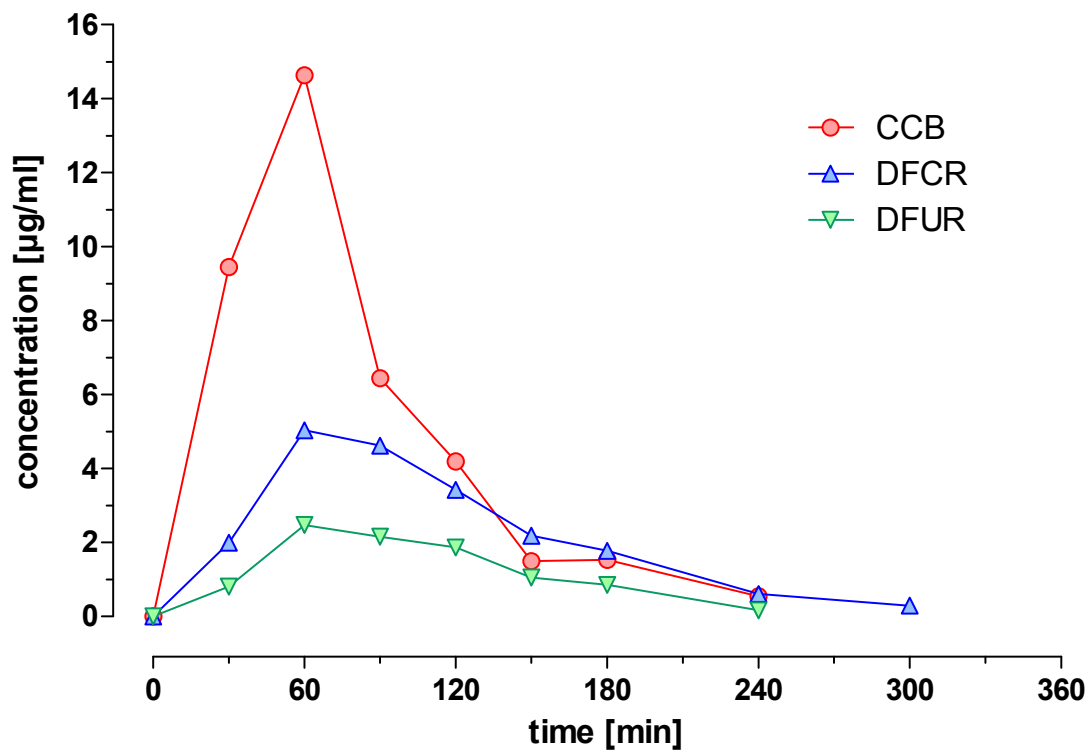


Abb. 68: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

4.2.2.5 Patient 31

Tab. 56: Patient 31: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR

Zeit [min]	CCB [$\mu\text{g/ml}$]	DFCR [$\mu\text{g/ml}$]	DFUR [$\mu\text{g/ml}$]	Summe [$\mu\text{g/ml}$]
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
30	0.4041	2.2441		2.6482
60	0.3775	2.4347		2.8122
90	1.7698	5.1317	1.5773	8.4788
120	1.0997	5.3191	2.0569	8.4757
150	1.9347	8.0530	3.4861	13.4738
180	0.5887	4.2222	1.3771	6.1879
240	0.3126	4.3357	0.7101	5.3584
300	0.1788	3.2580	0.2527	3.6895
360	0.0590	2.3924	0.0537	2.5051

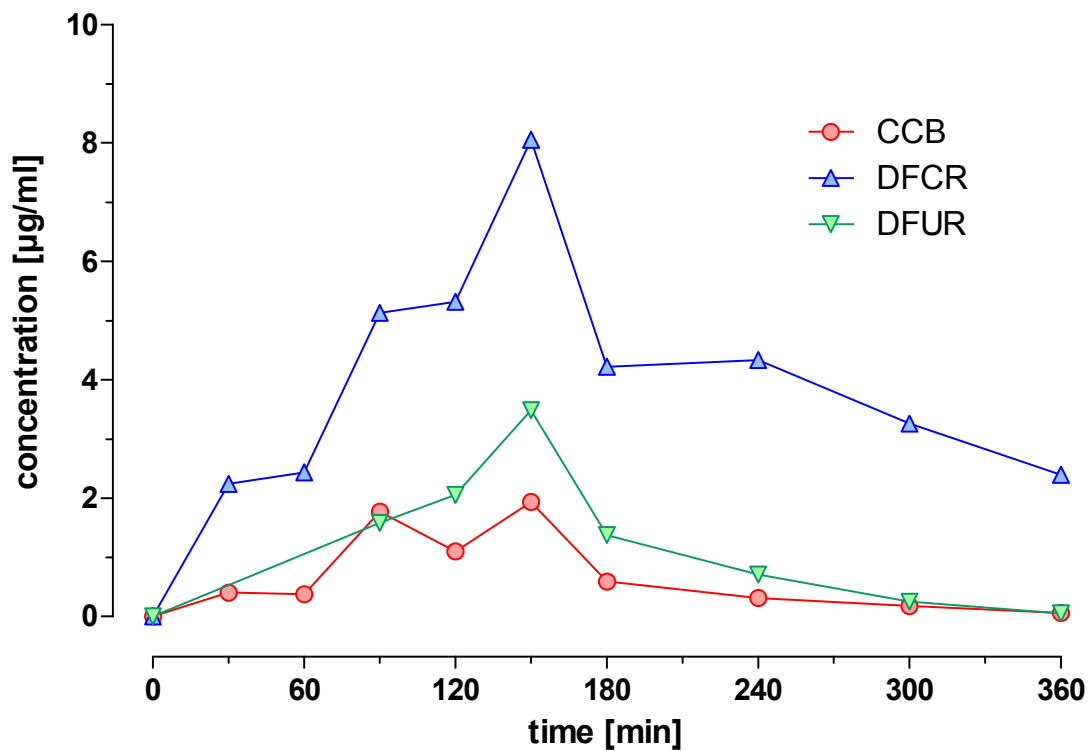


Abb. 69: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR

4.2.2.6 Vergleich der Plasmakonzentrationen aller Patienten

Tab. 57: DL 4: CCB - Konzentrationen im Vergleich

DL 4 CCB in µg/ml				STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30	1.0363	3.5572	0.2957	1.6297	1.0363	0.5934	1.7098	1.2090	104.9150	3.2615	0.2957	3.5572
60	10.7848	3.2457	0.2958	4.7754	3.2457	1.5298	5.4092	3.8249	113.2722	10.4890	0.2958	10.7848
90	4.2710	3.5179	1.1777	2.9889	3.5179	-0.5291	1.6131	1.1406	53.9697	3.0933	1.1777	4.2710
120	1.6054	0.6997	2.4575	1.5875	1.6054	-0.0179	0.8790	0.6216	55.3722	1.7578	0.6997	2.4575
150	0.5038	0.3721	2.2166	1.0308	0.5038	0.5270	1.0290	0.7276	99.8237	1.8445	0.3721	2.2166
180	0.1639	0.3167	1.4140	0.6315	0.3167	0.3148	0.6819	0.4822	107.9727	1.2500	0.1639	1.4140
240	0.0567	0.1577	0.1756	0.1300	0.1577	-0.0277	0.0641	0.0453	49.2979	0.1188	0.0567	0.1756
300		0.1114	0.0288	0.0701	0.0701	0.0000	0.0584	0.0413	83.3225	0.0826	0.0288	0.1114
360		0.0567		0.0567	0.0567	0.0000				0.0000	0.0567	0.0567

Tab. 58: DL 4: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

DL 4 DFCR in µg/ml				STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30		3.9597	0.3201	2.1399	2.1399	0.0000	2.5735	1.8198	120.2648	3.6395	0.3201	3.9597
60	5.5009	4.6534	0.5669	3.5737	4.6534	-1.0796	2.6382	1.8655	73.8230	4.9340	0.5669	5.5009
90	2.6138	10.0888	2.5434	5.0820	2.6138	2.4682	4.3362	3.0661	85.3238	7.5454	2.5434	10.0888
120	1.7842	3.8925	6.3073	3.9946	3.8925	0.1022	2.2633	1.6004	56.6584	4.5231	1.7842	6.3073
150	2.4953	2.6462	4.1205	3.0873	2.6462	0.4411	0.8979	0.6349	29.0833	1.6251	2.4953	4.1205
180	2.4049	1.8824	2.9181	2.4018	2.4049	-0.0031	0.5179	0.3662	21.5616	1.0357	1.8824	2.9181
240		0.9717	1.3892	1.1804	1.1804	0.0000	0.2952	0.2088	25.0099	0.4175	0.9717	1.3892
300		0.4349	0.5268	0.4809	0.4809	0.0000	0.0649	0.0459	13.5018	0.0918	0.4349	0.5268
360		0.1920	0.1954	0.1937	0.1937	0.0000	0.0024	0.0017	1.2285	0.0034	0.1920	0.1954

Tab. 59: DL 4: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

DL 4 DFUR in µg/ml				STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30		3.9779	0.2729	2.1254	2.1254	0.0000	2.6198	1.8525	123.2623	3.7050	0.2729	3.9779
60	3.3293	4.9420	0.4618	2.9111	3.3293	-0.4182	2.2692	1.6046	77.9506	4.4802	0.4618	4.9420
90	4.2480	9.4243	2.0896	5.2540	4.2480	1.0060	3.7694	2.6654	71.7436	7.3347	2.0896	9.4243
120	2.7398	4.8862	4.3371	3.9877	4.3371	-0.3494	1.1150	0.7884	27.9616	2.1464	2.7398	4.8862
150	2.8229	3.3351	3.1797	3.1126	3.1797	-0.0671	0.2627	0.1857	8.4386	0.5123	2.8229	3.3351
180	1.3751	2.9236	3.0061	2.4349	2.9236	-0.4886	0.9187	0.6496	37.7313	1.6309	1.3751	3.0061
240	0.4057	2.5877	1.0828	1.3587	1.0828	0.2760	1.1169	0.7897	82.1999	2.1820	0.4057	2.5877
300	0.0455	1.8438		0.9447	0.9447	0.0000	1.2716	0.8992	134.6095	1.7983	0.0455	1.8438
360		1.2833		1.2833	1.2833	0.0000				0.0000	1.2833	1.2833

Tab. 60: DL 4: Konzentrationssummen im Vergleich

DL 4 Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml				STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30	1.0363	11.4947	0.8887	4.4732	1.0363	3.4370	6.0812	4.3001	135.9470	10.6060	0.8887	11.4947
60	19.6150	12.8411	1.3246	11.2602	12.8411	-1.5809	9.2471	6.5387	82.1220	18.2904	1.3246	19.6150
90	11.1328	23.0310	5.8107	13.3248	11.1328	2.1920	8.8170	6.2345	66.1694	17.2204	5.8107	23.0310
120	6.1294	9.4784	13.1019	9.5699	9.4784	0.0915	3.4872	2.4658	36.4388	6.9725	6.1294	13.1019
150	5.8220	6.3534	9.5167	7.2307	6.3534	0.8773	1.9975	1.4124	27.6251	3.6947	5.8220	9.5167
180	3.9439	5.1227	7.3381	5.4682	5.1227	0.3456	1.7233	1.2185	31.5143	3.3942	3.9439	7.3381
240	0.4624	3.7171	2.6475	2.2757	2.6475	-0.3718	1.6589	1.1730	72.8969	3.2547	0.4624	3.7171
300	0.0455	2.3902	0.5556	0.9971	0.5556	0.4415	1.2331	0.8720	123.6729	2.3447	0.0455	2.3902
360		1.5321	0.1954	0.8637	0.8637	0.0000	0.9452	0.6683	109.4289	1.3367	0.1954	1.5321

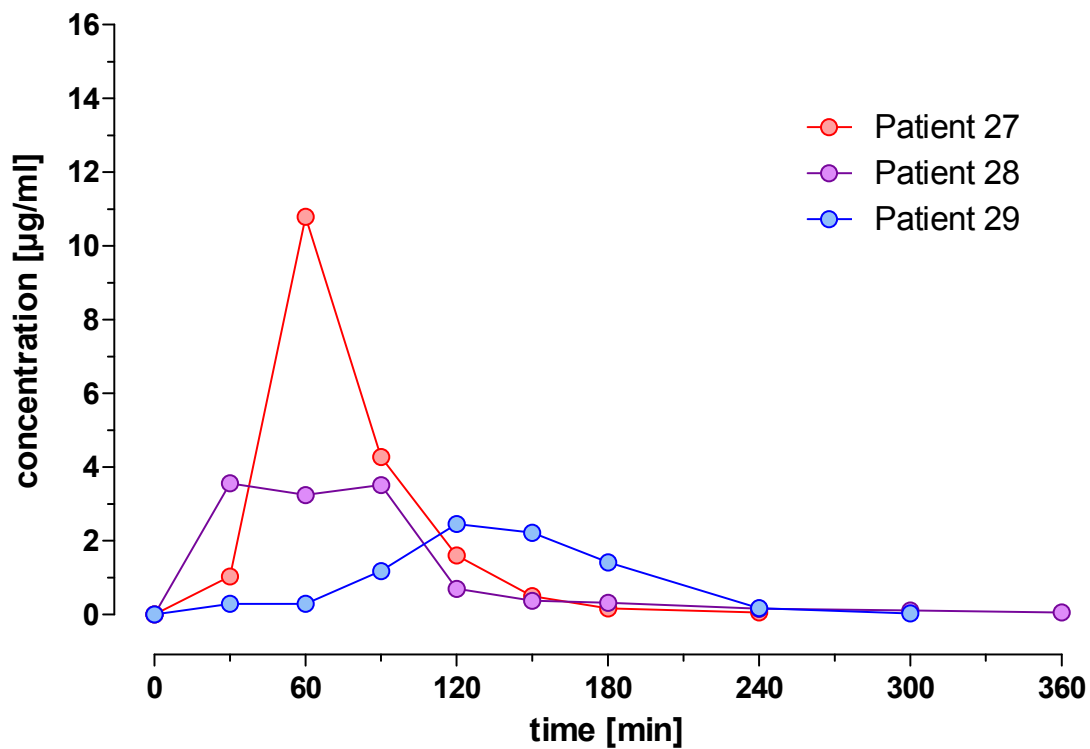


Abb. 70: DL 4, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB

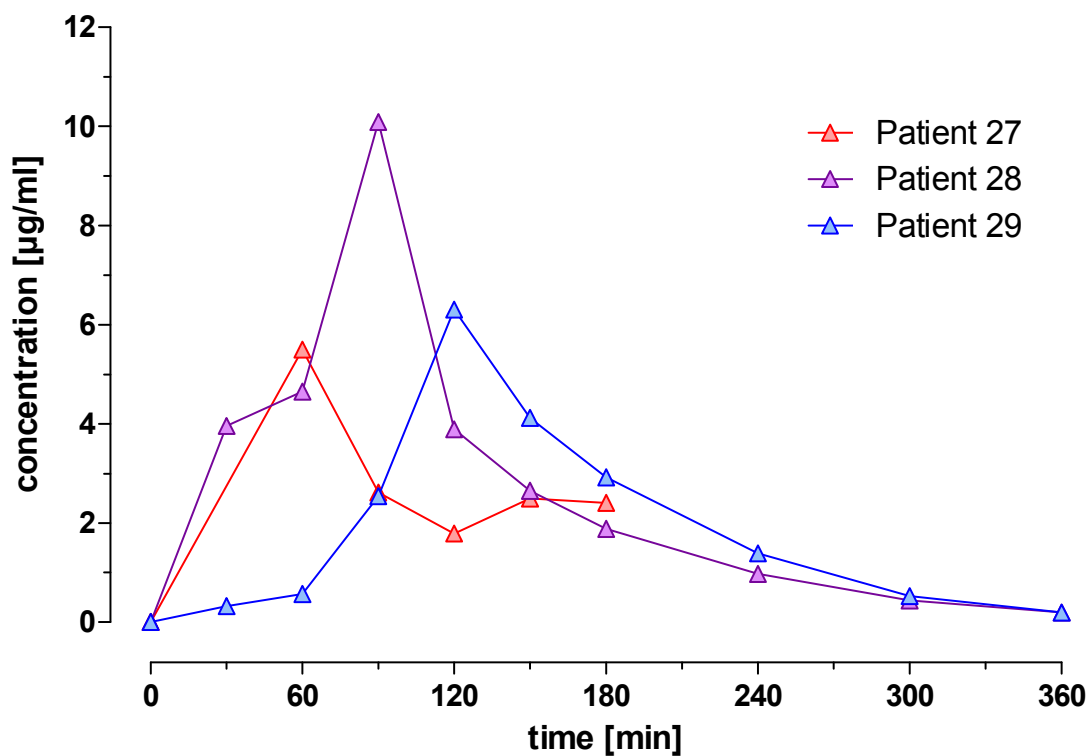


Abb. 71: DL 4, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR

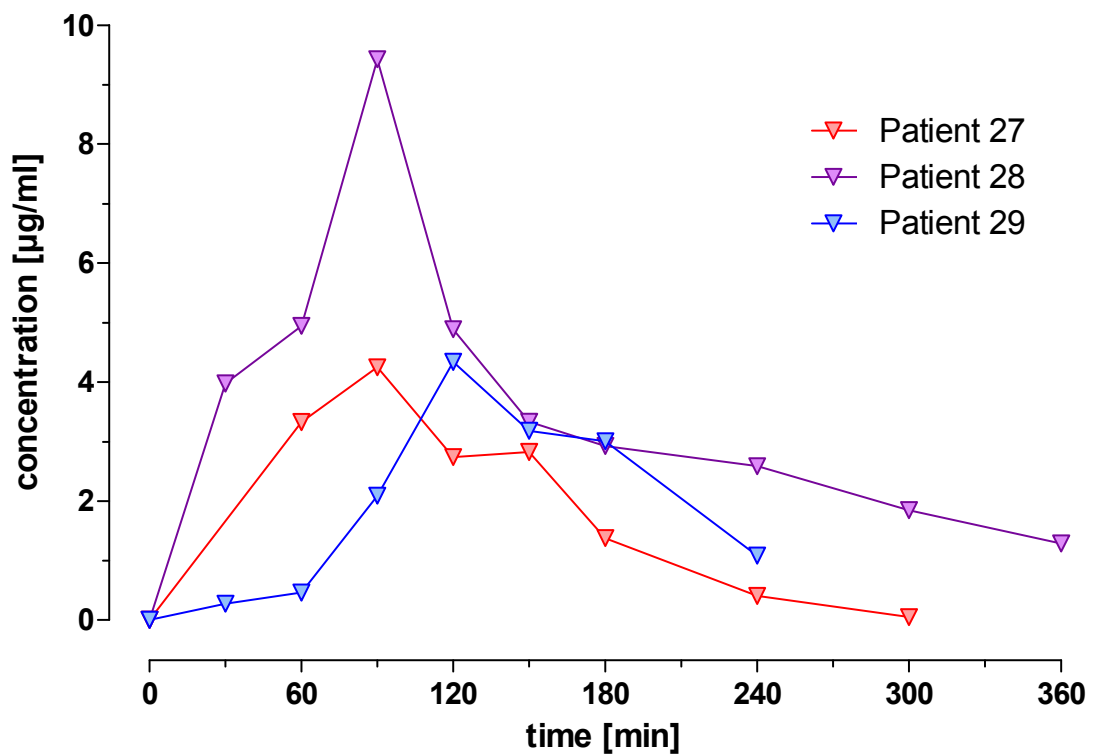


Abb. 72: DL 4, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR

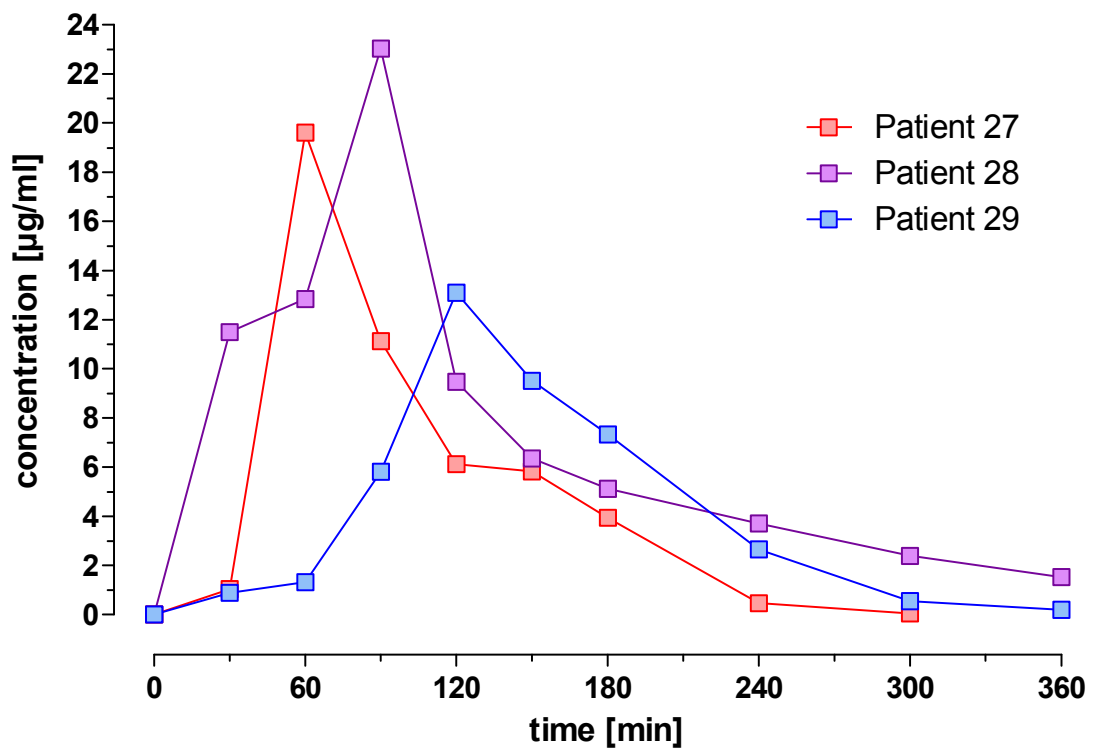


Abb. 73: DL 4, Vergleich aller Patienten: Summen der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 61: DL 7: CCB - Konzentrationen im Vergleich

DL 7 CCB in µg/ml			STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 30	Patient 31	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30	9.4464	0.4041	4.9252	4.9252	0.0000	6.3938	4.5211	129.8177	9.0423	0.4041	9.4464
60	14.6263	0.3775	7.5019	7.5019	0.0000	10.0754	7.1244	134.3051	14.2488	0.3775	14.6263
90	6.4473	1.7698	4.1085	4.1085	0.0000	3.3075	2.3387	80.5031	4.6775	1.7698	6.4473
120	4.1965	1.0997	2.6481	2.6481	0.0000	2.1898	1.5484	82.6926	3.0968	1.0997	4.1965
150	1.4940	1.9347	1.7144	1.7144	0.0000	0.3116	0.2204	18.1774	0.4407	1.4940	1.9347
180	1.5303	0.5887	1.0595	1.0595	0.0000	0.6658	0.4708	62.8434	0.9416	0.5887	1.5303
240	0.5487	0.3126	0.4306	0.4306	0.0000	0.1669	0.1180	38.7634	0.2361	0.3126	0.5487
300		0.1788	0.1788	0.1788	0.0000				0.0000	0.1788	0.1788
360		0.0590	0.0590	0.0590	0.0000				0.0000	0.0590	0.0590

Tab. 62: DL 7: DFCR - Konzentrationen im Vergleich

DL 7 DFCR in µg/ml			STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 30	Patient 31	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30	1.9957	2.2441	2.1199	2.1199	0.0000	0.1756	0.1242	8.2853	0.2484	1.9957	2.2441
60	5.0316	2.4347	3.7331	3.7331	0.0000	1.8363	1.2984	49.1887	2.5969	2.4347	5.0316
90	4.6194	5.1317	4.8755	4.8755	0.0000	0.3623	0.2562	7.4301	0.5123	4.6194	5.1317
120	3.4251	5.3191	4.3721	4.3721	0.0000	1.3393	0.9470	30.6324	1.8940	3.4251	5.3191
150	2.1831	8.0530	5.1180	5.1180	0.0000	4.1507	2.9350	81.0986	5.8699	2.1831	8.0530
180	1.7778	4.2222	3.0000	3.0000	0.0000	1.7284	1.2222	57.6133	2.4443	1.7778	4.2222
240	0.6140	4.3357	2.4748	2.4748	0.0000	2.6316	1.8608	106.3337	3.7216	0.6140	4.3357
300	0.2923	3.2580	1.7752	1.7752	0.0000	2.0971	1.4829	118.1355	2.9657	0.2923	3.2580
360		2.3924	2.3924	2.3924	0.0000				0.0000	2.3924	2.3924

Tab. 63: DL 7: DFUR - Konzentrationen im Vergleich

DL 7 DFUR in µg/ml			STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 30	Patient 31	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30	0.8103		0.8103	0.8103	0.0000				0.0000	0.8103	0.8103
60	2.4752		2.4752	2.4752	0.0000				0.0000	2.4752	2.4752
90	2.1566	1.5773	1.8670	1.8670	0.0000	0.4096	0.2897	21.9418	0.5793	1.5773	2.1566
120	1.8708	2.0569	1.9639	1.9639	0.0000	0.1316	0.0931	6.7012	0.1861	1.8708	2.0569
150	1.0517	3.4861	2.2689	2.2689	0.0000	1.7214	1.2172	75.8693	2.4344	1.0517	3.4861
180	0.8535	1.3771	1.1153	1.1153	0.0000	0.3703	0.2618	33.1988	0.5236	0.8535	1.3771
240	0.1667	0.7101	0.4384	0.4384	0.0000	0.3842	0.2717	87.6396	0.5434	0.1667	0.7101
300		0.2527	0.2527	0.2527	0.0000				0.0000	0.2527	0.2527
360		0.0537	0.0537	0.0537	0.0000				0.0000	0.0537	0.0537

Tab. 64: DL 7: Konzentrationssummen im Vergleich

DL 7 Summe CCB+DFCR+DFUR in µg/ml			STATISTIK								
Zeit [min]	Patient 30	Patient 31	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000
30	12.2523	2.6482	7.4503	7.4503	0.0000	6.7911	4.8021	91.1527	9.6041	2.6482	12.2523
60	22.1331	2.8122	12.4726	12.4726	0.0000	13.6619	9.6604	109.5353	19.3209	2.8122	22.1331
90	13.2233	8.4788	10.8510	10.8510	0.0000	3.3549	2.3723	30.9176	4.7445	8.4788	13.2233
120	9.4923	8.4757	8.9840	8.9840	0.0000	0.7189	0.5083	8.0019	1.0167	8.4757	9.4923
150	4.7288	13.4738	9.1013	9.1013	0.0000	6.1837	4.3725	67.9427	8.7450	4.7288	13.4738
180	4.1616	6.1879	5.1747	5.1747	0.0000	1.4328	1.0132	27.6890	2.0263	4.1616	6.1879
240	1.3294	5.3584	3.3439	3.3439	0.0000	2.8489	2.0145	85.1964	4.0289	1.3294	5.3584
300	0.2923	3.6895	1.9909	1.9909	0.0000	2.4022	1.6986	120.6589	3.3972	0.2923	3.6895
360		2.5051	2.5051	2.5051	0.0000				0.0000	2.5051	2.5051

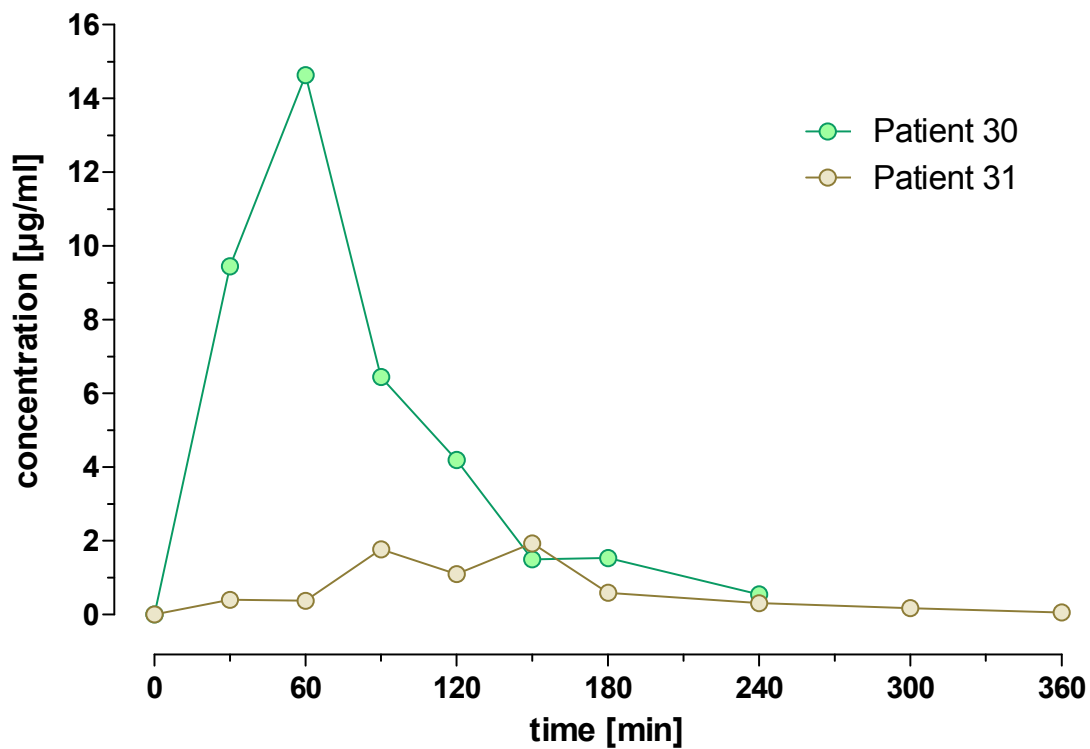


Abb. 74: DL 7, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB

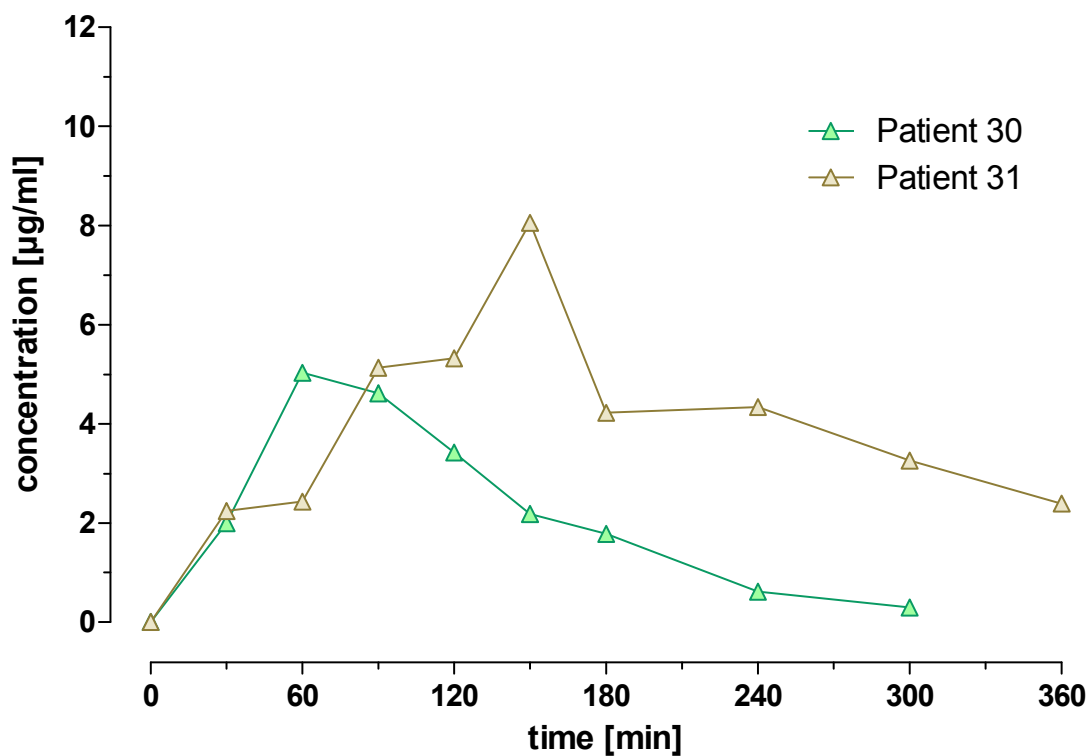


Abb. 75: DL 7, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR

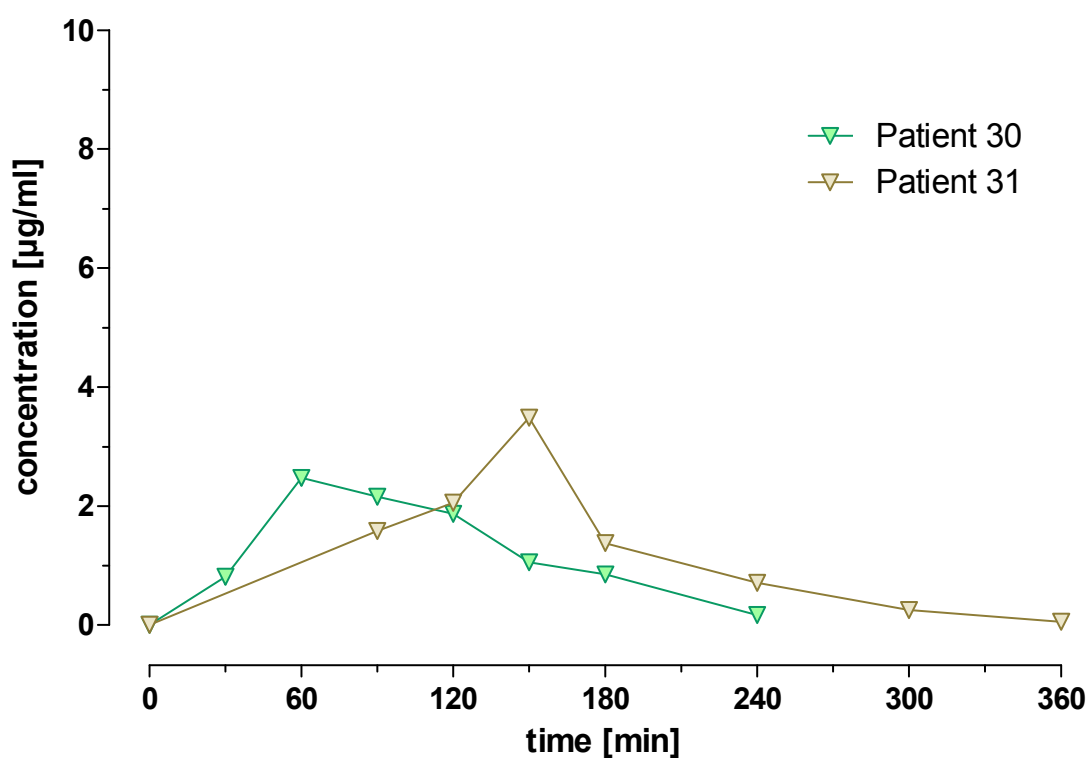


Abb. 76: DL 7, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR

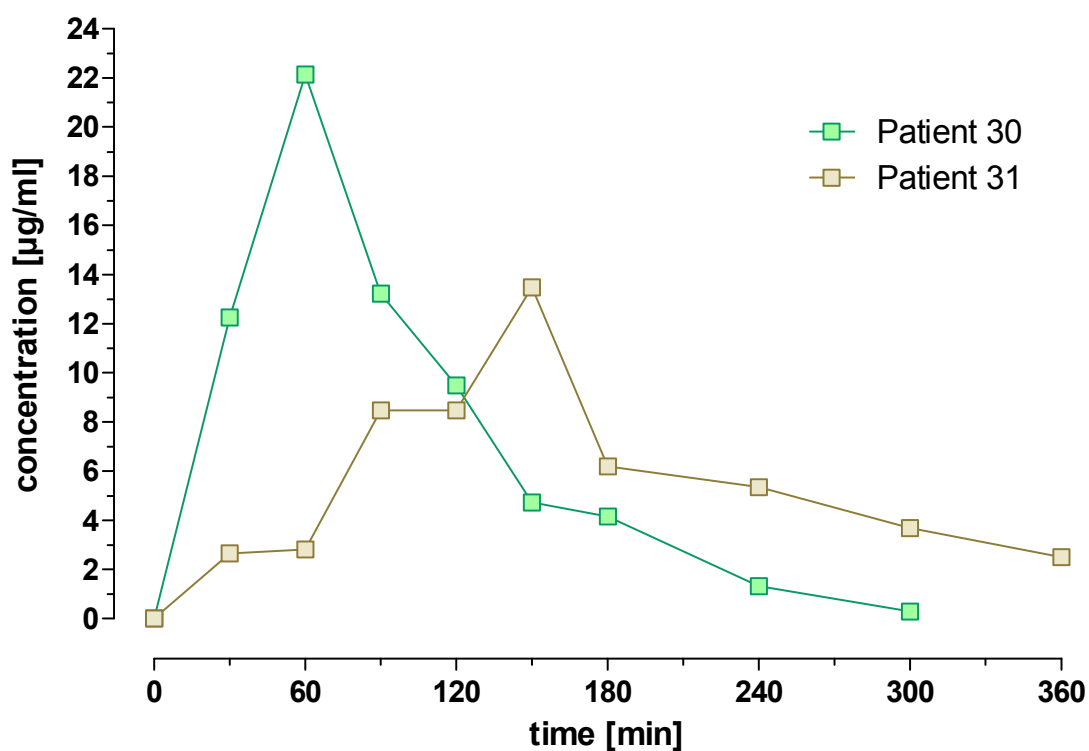


Abb. 77: DL 7, Vergleich aller Patienten: Summen der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven

Tab. 65: DL 4: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten

DL 4 CCB+DFCR+DFUR				STATISTIK								
Parameter	Patient 27	Patient 28	Patient 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
AUC _{CCB}	556.8158	373.8820	269.1888	399.9622	373.8820	26.0802	145.5763	102.9380	36.3975	287.6270	269.1888	556.8158
AUC _{DFCR}	480.0468	932.0810	667.8774	693.3351	667.8774	25.4577	227.0898	160.5768	32.7533	452.0342	480.0468	932.0810
AUC _{DFUR}	483.1521	1232.9184	510.4723	742.1809	510.4723	231.7086	425.2106	300.6693	57.2920	749.7663	483.1521	1232.9184
AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	1520.0147	2538.8814	1447.5385	1835.4782	1520.0147	315.4635	610.2420	431.5062	33.2470	1091.3429	1447.5385	2538.8814

Tab. 66: DL 7: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten

DL 7 CCB+DFCR+DFUR			STATISTIK								
Parameter	Patient 30	Patient 31	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
AUC _{CCB}	1188.0964	225.3183	706.7074	706.7074	0.0000	680.7869	481.3891	96.3322	962.7781	225.3183	1188.0964
AUC _{DFCR}	652.0262	1412.8667	1032.4465	1032.4465	0.0000	537.9955	380.4203	52.1088	760.8405	652.0262	1412.8667
AUC _{DFUR}	299.3460	334.9596	317.1528	317.1528	0.0000	25.1826	17.8068	7.9402	35.6136	299.3460	334.9596
AUC _{CCB+DFCR+DFUR}	2139.4685	1973.1447	2056.3066	2056.3066	0.0000	117.6087	83.1619	5.7194	166.3238	1973.1447	2139.4685

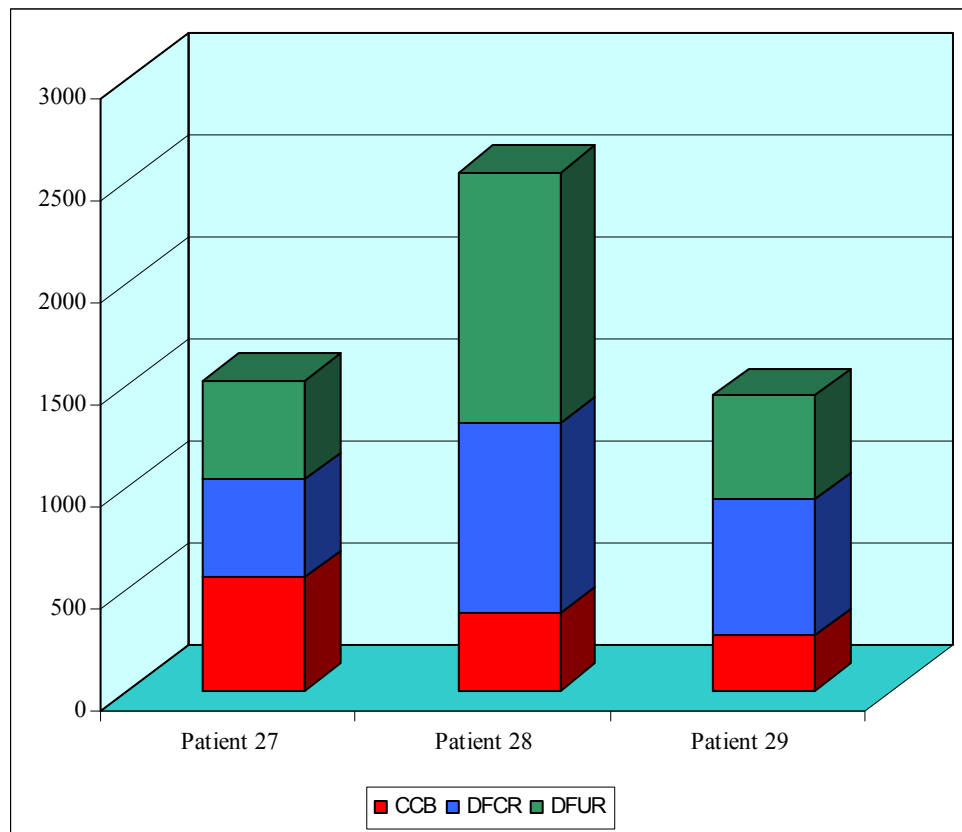


Abb. 78: DL 4: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten

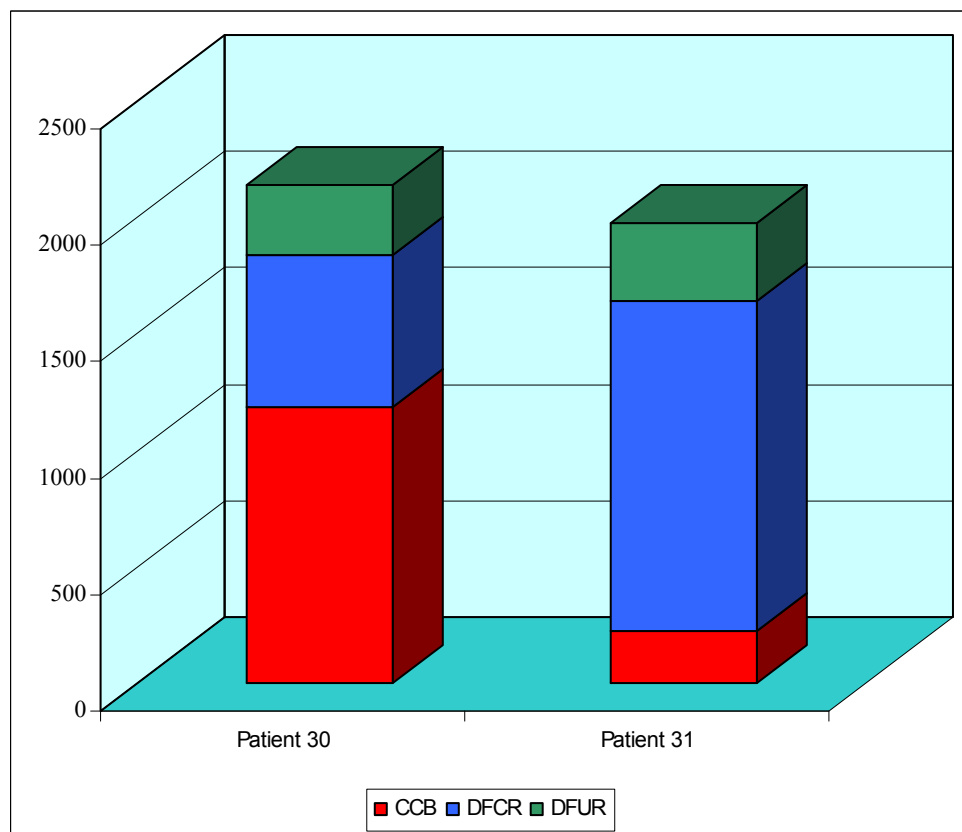


Abb. 79: DL 7: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten

4.3 Pharmakokinetische Parameter

4.3.1 Studie A

Tab. 67: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 1

NCA Arm A CCB					STATISTIK	
	Parameter		Patient 1	Patient 4	MW	SD
Woche 1	Tag 1	Rsq	0.9878	0.9848	0.9863	0.0021
		Corr_XY	-0.9939	-0.9924	-0.9931	0.0011
		No_points_lambda_z	3.00	3.00	3.00	0.00
		Lambda_z	l/min	0.0526	0.0476	0.0070
		HL_Lambda_z	min	13.1892	14.7224	2.1683
		Tmax	min	90.00	60.00	42.43
		Cmax	ug/ml	6.8702	9.3937	3.5687
		Tlast	min	180.00	180.00	0.00
		Clast	ug/ml	0.3160	0.1879	0.1812
		AUClast	min*ug/ml	509.9020	491.1341	26.5417
		Vz_F_obs	l	60.8556	79.9286	26.9734
		Cl_F_obs	l/h	3.1982	3.7098	0.7236
		AUCINF_pred	min*ug/ml	515.9270	494.8504	29.8068
		AUMClast	min*min*ug/ml	49781.0067	36060.8721	19403.2005
		MRTlast	min	97.6286	72.4620	35.5910
		MRTINF_pred	min	98.8127	73.2860	36.1002
	Tag 5	Tmax	min	30.00	30.00	0.00
		Cmax	ug/ml	29.5303	21.5991	11.2165
		AUClast	min*ug/ml	1090.6064	859.6820	326.5764

Tab. 68: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 4

NCA Arm A CCB					STATISTIK	
	Parameter		Patient 1	Patient 4	MW	SD
Woche 4	Tag 1	Rsq	0.9992	0.9997	0.9995	0.0003
		Corr_XY	-0.9996	-0.9999	-0.9997	0.0002
		No_points_lambda_z	4.00	3.00	3.50	0.71
		Lambda_z	l/min	0.0446	0.0327	0.0169
		HL_Lambda_z	min	15.5263	24.4282	12.5891
		Tmax	min	60.00	45.00	21.21
		Cmax	ug/ml	13.4885	17.5448	5.7366
		Tlast	min	180.00	180.00	0.00
		Clast	ug/ml	0.0342	0.0448	0.0151
		AUClast	min*ug/ml	661.1299	662.5758	2.0448
		Vz_F_obs	l	55.8391	100.0445	62.5160
		Cl_F_obs	l/h	2.4928	2.7464	0.3585
		AUCINF_pred	min*ug/ml	661.8945	664.2908	3.3889
		AUMClast	min*min*ug/ml	37541.6384	32007.5831	7826.3361
		MRTlast	min	56.7841	48.3263	11.9611
		MRTINF_pred	min	56.9523	48.7866	11.5480
	Tag 5	Tmax	min	30.00	30.00	0.00
		Cmax	ug/ml	15.5252	18.0679	3.5959
		AUClast	min*ug/ml	694.5345	740.0726	64.4005

Tab. 69: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 7

NCA Arm A CCB					
		Parameter	Patient 1	Patient 4	
Woche 7	Tag 1	Rs _q	0.9995	0.9961	
		Corr_XY	-0.9997	-0.9980	
		No_points_lambda_z	3.00	3.00	
		Lambda_z	l/min	0.0297	0.0286
		HL_Lambda_z	min	23.3299	24.2765
		Tmax	min	60.00	30.00
		Cmax	ug/ml	11.6140	43.4799
		Tlast	min	180.00	180.00
		Clast	ug/ml	0.1153	0.0640
		AUClast	min*ug/ml	676.1701	1307.2563
		Vz_F_obs	l	81.6639	53.4915
		Cl_F_obs	l/h	2.4263	1.5273
		AUCINF_pred	min*ug/ml	680.0555	1309.4919
		AUMClast	min*min*ug/ml	37516.1341	51276.9848
		MRTlast	min	55.4833	39.2249
	MRTINF_pred	min	56.3870	39.5250	
	Tag 5	Tmax	min	60.00	30.00
		Cmax	ug/ml	16.2084	20.8625
		AUClast	min*ug/ml	832.2374	814.6883

STATISTIK	
MW	SD
0.9978	0.0024
-0.9989	0.0012
3.00	0.00
0.0291	0.0008
23.8032	0.6693
45.00	21.21
27.5470	22.5326
180.00	0.00
0.0897	0.0362
991.7132	446.2453
67.5777	19.9209
1.9768	0.6357
994.7737	445.0787
44396.5594	9730.3908
47.3541	11.4964
47.9560	11.9232
45.00	21.21
18.5354	3.2910
823.4629	12.4091

Tab. 70: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von DFCR, Woche 1, 4 & 7

NCA Arm A DFCR					
		Parameter		Patient 1	Patient 4
Woche 1	Tag 1	Tmax	min	90.00	30.00
		Cmax	ug/ml	4.5236	12.0391
		AUClast	min*ug/ml	509.4243	678.0329
	Tag 5	Tmax	min	30.00	30.00
		Cmax	ug/ml	5.8499	14.2598
		AUClast	min*ug/ml	381.8883	992.8375
Woche 4	Tag 1	Tmax	min	60.00	30.00
		Cmax	ug/ml	7.9746	13.1323
		AUClast	min*ug/ml	10211.7718	10361.8231
	Tag 5	Tmax	min	60.00	30.00
		Cmax	ug/ml	5.1988	9.0302
		AUClast	min*ug/ml	409.9040	567.5634
Woche 7	Tag 1	Tmax	min	60.00	30.00
		Cmax	ug/ml	6.2577	11.9740
		AUClast	min*ug/ml	478.7869	752.0561
	Tag 5	Tmax	min	90.00	30.00
		Cmax	ug/ml	5.7882	8.6463
		AUClast	min*ug/ml	326.2166	483.4647

STATISTIK	
MW	SD
60.00	42.43
8.2814	5.3142
593.7286	119.2243
30.00	0.00
10.0548	5.9467
687.3629	432.0063
45.00	21.21
10.5535	3.6470
10286.7975	106.1023
45.00	21.21
7.1145	2.7092
488.7337	111.4820
45.00	21.21
9.1158	4.0420
615.4215	193.2305
60.00	42.43
7.2173	2.0210
404.8407	111.1912

Tab. 71: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von DFUR, Woche 1, 4 & 7

NCA Arm A DFUR						STATISTIK	
		Parameter		Patient 1	Patient 4	MW	SD
Woche 1	Tag 1	Tmax	min	360.00	30.00	195.00	233.35
		Cmax	ug/ml	1.3933	14.8116	8.1024	9.4881
		AUClast	min*ug/ml	199.1640	885.6289	542.3965	485.4040
	Tag 5	Tmax	min	120.00	30.00	75.00	63.64
		Cmax	ug/ml	1.6348	9.2463	5.4406	5.3821
		AUClast	min*ug/ml	102.0303	701.3933	401.7118	423.8136
Woche 4	Tag 1	Tmax	min	0.00	30.00	15.00	21.21
		Cmax	ug/ml	0.6423	17.9697	9.3060	12.2524
		AUClast	min*ug/ml	101.8710	1080.1750	591.0230	691.7654
	Tag 5	Tmax	min	0.00	30.00	15.00	21.21
		Cmax	ug/ml	0.2813	10.7750	5.5281	7.4201
		AUClast	min*ug/ml	8.7580	767.6752	388.2166	536.6355
Woche 7	Tag 1	Tmax	min	60.00	30.00	45.00	21.21
		Cmax	ug/ml	17.2054	17.3779	17.2917	0.1220
		AUClast	min*ug/ml	1128.2642	1133.8774	1131.0708	3.9691
	Tag 5	Tmax	min	90.00	30.00	60.00	42.43
		Cmax	ug/ml	14.8567	17.5929	16.2248	1.9348
		AUClast	min*ug/ml	876.2739	943.7899	910.0319	47.7410

Tab. 72: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 1

NCA Arm B CCB				
		Parameter	Patient 2	Patient 3
Woche 1	Tag 1	Rsqr		0.94970.9961
		Corr_XY		-0.9745-0.9981
		No_points_lambda_z		3.005.00
		Lambda_z	l/min	0.00440.0366
		HL_Lambda_z	min	156.498318.9287
		Tmax	min	30.0030.00
		Cmax	ug/ml	67.19479.9274
		Tlast	min	360.00180.00
		Clast	ug/ml	0.65330.0555
		AUClast	min*ug/ml	3416.3470507.7161
		Vz_F_obs	l	114.0349107.2529
		Cl_F_obs	l/h	0.50513.9275
		AUCINF_pred	min*ug/ml	3566.6715509.2300
		AUMClast	min*min*ug/ml	227831.515925499.1931
		MRTlast	min	66.688650.2233
	MRTINF_pred	min	88.566850.6903	
	Tag 5	Tmax	min	60.0060.00
		Cmax	ug/ml	44.44495.1879
		AUClast	min*ug/ml	2444.7697339.1332

STATISTIK	
MW	SD
0.9729	0.0328
-0.9863	0.0166
4.00	1.41
0.0205	0.0228
87.7135	97.2764
30.00	0.00
38.5611	40.4941
270.00	127.28
0.3544	0.4227
1962.0315	2056.7126
110.6439	4.7956
2.2163	2.4200
2037.9507	2161.9376
126665.3545	143070.5575
58.4560	11.6427
69.6285	26.7827
60.00	0.00
24.8164	27.7589
1391.9515	1488.9098

Tab. 73: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 4

NCA Arm B CCB				
		Parameter	Patient 2	Patient 3
Woche 4	Tag 1	Rsqr		0.99970.9694
		Corr_XY		-0.9999-0.9846
		No_points_lambda_z		3.004.00
		Lambda_z	1/min	0.03260.0576
		HL_Lambda_z	min	21.268712.0323
		Tmax	min	120.0030.00
		Cmax	ug/ml	19.24858.8471
		Tlast	min	240.00150.00
		Clast	ug/ml	0.34590.1025
		AUClast	min*ug/ml	1202.0196490.9658
		Vz_F_obs	l	45.547070.4581
		Cl_F_obs	l/h	1.48444.0589
		AUCINF_pred	min*ug/ml	1212.6308492.7496
		AUMClast	min*min*ug/ml	146349.803025533.2718
		MRTlast	min	121.753352.0062
	MRTINF_pred	min	123.056552.4238	
	Tag 5	Tmax	min	30.0030.00
		Cmax	ug/ml	57.036718.5354
		AUClast	min*ug/ml	2267.6772754.6114

STATISTIK	
MW	SD
0.9845	0.0215
-0.9922	0.0108
3.50	0.71
0.0451	0.0177
16.6505	6.5311
75.00	63.64
14.0478	7.3549
195.00	63.64
0.2242	0.1721
846.4927	502.7909
58.0026	17.6149
2.7716	1.8205
852.6902	509.0329
85941.5374	85430.1885
86.8797	49.3186
87.7401	49.9449
30.00	0.00
37.7861	27.2245
1511.1443	1069.8991

Tab. 74: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 7

NCA Arm B CCB					
		Parameter	Patient 2	Patient 3	
Woche 7	Tag 1	Rsq		0.9998	0.9967
		Corr_XY		-0.9999	-0.9983
		No_points_lambda_z		3.00	3.00
		Lambda_z	1/min	0.0160	0.0013
		HL_Lambda_z	min	43.2274	541.7713
		Tmax	min	30.00	60.00
		Cmax	ug/ml	36.8360	6.9556
		Tlast	min	240.00	240.00
		Clast	ug/ml	0.3715	0.5167
		AUClast	min*ug/ml	1620.2681	468.0150
		Vz_F_obs	l	68.3052	1793.0221
		Cl_F_obs	l/h	1.0953	2.2940
		AUCINF_pred	min*ug/ml	1643.4218	871.3821
		AUMClast	min*min*ug/ml	88662.1198	42276.2996
		MRTlast	min	54.7206	90.3311
	MRTINF_pred	min	58.2096	521.4251	
	Tag 5	Tmax	min	120.00	30.00
		Cmax	ug/ml	11.2639	7.1563
		AUClast	min*ug/ml	713.3647	494.3211

STATISTIK	
MW	SD
0.9982	0.0022
-0.9991	0.0011
3.00	0.00
0.0087	0.0104
292.4994	352.5237
45.00	21.21
21.8958	21.1287
240.00	0.00
0.4441	0.1027
1044.1415	814.7660
930.6637	1219.5590
1.6946	0.8476
1257.4019	545.9145
65469.2097	32799.7280
72.5259	25.1804
289.8173	327.5428
75.00	63.64
9.2101	2.9045
603.8429	154.8872

Tab. 75: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von DFCR, Woche 1, 4 & 7

NCA Arm B DFCR					
		Parameter		Patient 2	Patient 3
Woche 1	Tag 1	Tmax	min	60.00	60.00
		Cmax	ug/ml	11.6827	10.4729
		AUClast	min*ug/ml	1205.9116	1070.5107
	Tag 5	Tmax	min	60.00	60.00
		Cmax	ug/ml	13.6018	8.8759
		AUClast	min*ug/ml	926.5250	543.6086
Woche 4	Tag 1	Tmax	min	120.00	30.00
		Cmax	ug/ml	11.8746	8.5058
		AUClast	min*ug/ml	10838.0910	10367.4263
	Tag 5	Tmax	min	30.00	30.00
		Cmax	ug/ml	12.4503	11.8506
		AUClast	min*ug/ml	873.2181	760.2295
Woche 7	Tag 1	Tmax	min	60.00	60.00
		Cmax	ug/ml	9.2426	6.1652
		AUClast	min*ug/ml	1214.0811	798.1665
	Tag 5	Tmax	min	120.00	60.00
		Cmax	ug/ml	8.5675	5.6785
		AUClast	min*ug/ml	506.4428	513.1768

STATISTIK	
MW	SD
60.00	0.00
11.0778	0.8554
1138.2112	95.7429
60.00	0.00
11.2389	3.3417
735.0668	270.7628
75.00	63.64
10.1902	2.3821
10602.7587	332.8102
30.00	0.00
12.1504	0.4241
816.7238	79.8950
60.00	0.00
7.7039	2.1761
1006.1238	294.0960
90.00	42.43
7.1230	2.0428
509.8098	4.7617

Tab. 76: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von DFUR, Woche 1, 4 & 7

NCA Arm B DFUR					
		Parameter		Patient 2	Patient 3
Woche 1	Tag 1	Tmax	min	60.00	60.00
		Cmax	ug/ml	10.0345	11.5287
		AUClast	min*ug/ml	991.6003	972.0143
	Tag 5	Tmax	min	60.00	60.00
		Cmax	ug/ml	12.1391	12.3195
		AUClast	min*ug/ml	812.3807	747.6114
Woche 4	Tag 1	Tmax	min	120.00	60.00
		Cmax	ug/ml	10.7086	14.5701
		AUClast	min*ug/ml	1071.8950	1370.1831
	Tag 5	Tmax	min	60.00	30.00
		Cmax	ug/ml	9.8116	20.8944
		AUClast	min*ug/ml	695.3025	1421.0191
Woche 7	Tag 1	Tmax	min	60.00	90.00
		Cmax	ug/ml	8.6545	9.3259
		AUClast	min*ug/ml	966.6007	923.4873
	Tag 5	Tmax	min	120.00	60.00
		Cmax	ug/ml	10.3450	8.9915
		AUClast	min*ug/ml	522.9299	747.1338

STATISTIK	
MW	SD
60.00	0.00
10.7816	1.0565
981.8073	13.8494
60.00	0.00
12.2293	0.1276
779.9961	45.7988
90.00	42.43
12.6393	2.7305
1221.0391	210.9215
45.00	21.21
15.3530	7.8367
1058.1608	513.1591
75.00	21.21
8.9902	0.4748
945.0440	30.4858
90.00	42.43
9.6683	0.9571
635.0319	158.5361

4.3.2 Studie B

Tab. 77: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von CCB

NCA DL 4 CCB					STATISTIK								
Parameter		Pat. 27	Pat. 28	Pat. 29	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
Rsq		0.9721	0.9853	0.9996	0.9857	0.9853	0.0003	0.0138	0.0097	1.3973	0.0275	0.9721	0.9996
Corr_XY		-0.9859	-0.9926	-0.9998	-0.9928	-0.9926	-0.0002	0.0069	0.0049	-0.6986	0.0139	-0.9998	-0.9859
No_points_lambda_z		5.00	6.00	4.00	5.00	5.00	0.00	1.00	0.71	20.00	2.00	4.00	6.00
Lambda_z	1/min	0.0194	0.0093	0.0302	0.0196	0.0194	0.0003	0.0104	0.0074	53.1517	0.0209	0.0093	0.0302
HL_Lambda_z	min	35.7641	74.2514	22.9438	44.3198	35.7641	8.5557	26.7024	18.8814	60.2494	51.3076	22.9438	74.2514
Tmax	min	60.00	30.00	120.00	70.00	60.00	10.00	45.83	32.40	65.47	90.00	30.00	120.00
Cmax	ug/ml	10.7848	3.5572	2.4575	5.5998	3.5572	2.0426	4.5239	3.1988	80.7858	8.3273	2.4575	10.7848
Tlast	min	240.00	360.00	300.00	300.00	300.00	0.00	60.00	42.43	20.00	120.00	240.00	360.00
Clast	ug/ml	0.0567	0.0567	0.0288	0.0474	0.0567	-0.0093	0.0161	0.0114	33.9837	0.0279	0.0288	0.0567
AUClast	min*ug/ml	529.2070	361.4935	254.0361	381.5789	361.4935	20.0854	138.6806	98.0620	36.3439	275.1708	254.0361	529.2070
Vz_F_obs	l	193.9238	582.8674	194.7190	323.8367	194.7190	129.1178	224.3275	158.6235	69.2718	388.9436	193.9238	582.8674
Cl_F_obs	l/h	3.7585	5.4411	5.8826	5.0274	5.4411	-0.4138	1.1209	0.7926	22.2955	2.1241	3.7585	5.8826
AUCINF_pred	min*ug/ml	532.1206	367.6474	254.9897	384.9192	367.6474	17.2718	139.3704	98.5498	36.2077	277.1308	254.9897	532.1206
AUMClast	min*min*ug/ml	40847.4296	29418.5491	35023.9168	35096.6318	35023.9168	72.7151	5714.7872	4040.9648	16.2830	11428.8805	29418.5491	40847.4296
MRTlast	min	77.1861	81.3806	137.8698	98.8122	81.3806	17.4316	33.8899	23.9638	34.2973	60.6837	77.1861	137.8698
MRTINF_pred	min	78.3601	87.8374	138.5999	101.5992	87.8374	13.7617	32.3921	22.9047	31.8822	60.2398	78.3601	138.5999

Tab. 78: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von DFCR & DFUR

NCA DL 4 DFCR+DFUR					
	Parameter		Pat. 27	Pat. 28	Pat. 29
DFCR	Tmax	min	60.00	90.00	120.00
	Cmax	ug/ml	5.5009	10.0888	6.3073
	AUClast	min*ug/ml	480.0468	932.0810	667.8774
DFUR	Tmax	min	90.00	90.00	120.00
	Cmax	ug/ml	4.2480	9.4243	4.3371
	AUClast	min*ug/ml	483.1521	1232.9184	510.4723

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
90.00	90.00	0.00	30.00	21.21	33.33	60.00	60.00	120.00
7.2990	6.3073	0.9917	2.4494	1.7320	33.5586	4.5879	5.5009	10.0888
693.3351	667.8774	25.4577	227.0898	160.5768	32.7533	452.0342	480.0468	932.0810
100.00	90.00	10.00	17.32	12.25	17.32	30.00	90.00	120.00
6.0031	4.3371	1.6660	2.9631	2.0953	49.3599	5.1763	4.2480	9.4243
742.1809	510.4723	231.7086	425.2106	300.6693	57.2920	749.7663	483.1521	1232.9184

Tab. 79: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von CCB

NCA DL 7 CCB				STATISTIK								
Parameter		Pat. 30	Pat. 31	MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
Rsq		0.9466	0.9729	0.9597	0.9597	0.0000	0.0186	0.0132	1.9381	0.0263	0.9466	0.9729
Corr_XY		-0.9729	-0.9863	-0.9796	-0.9796	0.0000	0.0095	0.0067	-0.9691	0.0134	-0.9863	-0.9729
No_points_lambda_z		5.00	4.00	4.50	4.50	0.00	0.71	0.50	15.71	1.00	4.00	5.00
Lambda_z	l/min	0.0137	0.0149	0.0143	0.0143	0.0000	0.0009	0.0006	6.2808	0.0013	0.0137	0.0149
HL_Lambda_z	min	50.7707	46.4528	48.6117	48.6117	0.0000	3.0532	2.1589	6.2808	4.3179	46.4528	50.7707
Tmax	min	60.00	150.00	105.00	105.00	0.00	63.64	45.00	60.61	90.00	60.00	150.00
Cmax	ug/ml	14.6263	1.9347	8.2805	8.2805	0.0000	8.9743	6.3458	108.3785	12.6916	1.9347	14.6263
Tlast	min	240.00	360.00	300.00	300.00	0.00	84.85	60.00	28.28	120.00	240.00	360.00
Clast	ug/ml	0.5487	0.0590	0.3039	0.3039	0.0000	0.3462	0.2448	113.9452	0.4896	0.0590	0.5487
AUClast	min*ug/ml	1140.8547	219.5157	680.1852	680.1852	0.0000	651.4850	460.6695	95.7805	921.3390	219.5157	1140.8547
Vz_F_obs	l	99.2296	479.8252	289.5274	289.5274	0.0000	269.1218	190.2978	92.9521	380.5956	99.2296	479.8252
Cl_F_obs	l/h	1.3547	7.1597	4.2572	4.2572	0.0000	4.1048	2.9025	96.4183	5.8050	1.3547	7.1597
AUCINF_pred	min*ug/ml	1181.2226	223.5235	702.3730	702.3730	0.0000	677.1956	478.8496	96.4154	957.6991	223.5235	1181.2226
AUMClast	min*min*ug/ml	89521.6457	30992.7471	60257.1964	60257.1964	0.0000	41386.1811	29264.4493	68.6826	58528.8986	30992.7471	89521.6457
MRTlast	min	78.4689	141.1869	109.8279	109.8279	0.0000	44.3483	31.3590	40.3798	62.7180	78.4689	141.1869
MRTINF_pred	min	86.4924	146.3118	116.4021	116.4021	0.0000	42.2987	29.9097	36.3385	59.8195	86.4924	146.3118

Tab. 80: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von DFCR & DFUR

NCA DL 7 DFCR+DFUR				
	Parameter		Pat. 30	Pat. 31
DFCR	Tmax	min	60.00	150.00
	Cmax	ug/ml	5.0316	8.0530
	AUClast	min*ug/ml	652.0262	1412.8667
DFUR	Tmax	min	60.00	150.00
	Cmax	ug/ml	2.4752	3.4861
	AUClast	min*ug/ml	299.3460	334.9596

STATISTIK								
MW	Median	Schiefe	SD	Error	Vk	Range	Min	Max
105.00	105.00	0.00	63.64	45.00	60.61	90.00	60.00	150.00
6.5423	6.5423	0.0000	2.1365	1.5107	32.6562	3.0214	5.0316	8.0530
1032.4465	1032.4465	0.0000	537.9955	380.4203	52.1088	760.8405	652.0262	1412.8667
105.00	105.00	0.00	63.64	45.00	60.61	90.00	60.00	150.00
2.9806	2.9806	0.0000	0.7148	0.5054	23.9820	1.0109	2.4752	3.4861
317.1528	317.1528	0.0000	25.1826	17.8068	7.9402	35.6136	299.3460	334.9596

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Diplomarbeit wurden Plasmaproben aus zwei verschiedenen Studien untersucht. Studie A wird in zwei Arme mit verschiedenen Zyklen geteilt, Studie B beinhaltet mehrere Dose Level.

Aus Studie A wurden Plasmaproben von vier Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom, aus Studie B Proben von fünf Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersucht. Aus den vorliegenden Plasmakonzentrationen von CCB, DFUR und DFUR konnte auf das Ausmaß der Metabolisierung geschlossen werden.

Da es sich bei Capecitabin um ein perorales Chemotherapeutikum handelt, ist zu erwarten, dass $c_{\max}$ und AUC stärker streuen als bei intravenöser Verabreichung. Diese Parameter können durch diverse Faktoren, wie zum Beispiel den Füllungszustand des Magens, die Durchblutung der Magen-Darm-Schleimhaut, die Art der Freisetzung aus der Arzneiform oder den Transportmechanismus beeinflusst werden. Eine hohe Variabilität beruht auch auf der Art des Tumors (zum Beispiel Vaskularisierung), dem Stadium der Erkrankung, der Zusatzmedikation und dem Zustand des Patienten.

Eine hohe Plasmakonzentration des unmittelbaren 5-FU Precursors DFUR ist die Voraussetzung für eine effektive Chemotherapie, weil dadurch davon ausgegangen werden kann, eine genügend hohe Gewebekonzentration zu erreichen. Dieser Metabolisierungsschritt im Gewebe ist für das Ausmaß der Bildung des zytotoxischen 5-FU ausschlaggebend.

Studie A

Tab. 81: Arm A, Woche 1: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

Arm A Woche 1								
			CCB		DFCR		DFUR	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	min	60.00	42.43	60.00	42.43	195.00	233.35
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	9.39	3.57	8.28	5.31	8.10	9.49
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	491.13	26.54	593.73	119.22	542.40	485.40
	MRT_{last}	min	72.46	35.59				
	$V_{d_{\text{obs}}}$	l	79.93	26.97				
	Cl_{obs}	l/h	3.71	0.72				
	$t_{1/2 \lambda z}$	min	14.72	2.17				
Tag 5	$t_{\max}$	min	30.00	0.00	30.00	0.00	75.00	63.64
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	21.60	11.22	10.05	5.95	5.44	5.38
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	859.68	326.58	687.36	432.01	401.71	423.81

In Woche 1 von Arm A wurde nur CCB verabreicht.

Am ersten Tag entspricht die maximale Plasmakonzentration von CCB bei einer Dosis von 1000 mg/m^2 etwa $9 \mu\text{g/ml}$. Diese wird durchschnittlich nach 60 Minuten erreicht. In der Literatur findet man jedoch ein $t_{\max}$ von 90 Minuten. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Schnitt eine viertel Stunde. Verteilungsvolumen und Clearance belaufen sich auf zirka 80

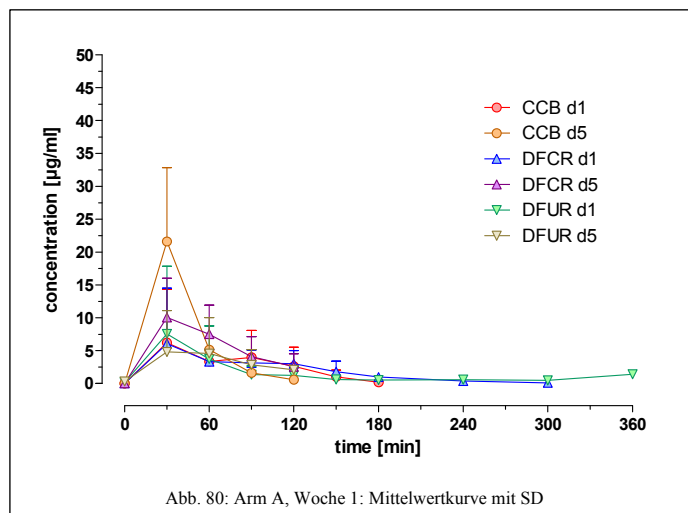


Abb. 80: Arm A, Woche 1: Mittelwertkurve mit SD

Liter beziehungsweise 4 l/h. Dies deutet auf eine rasche Verteilung und Metabolisierung hin.

Am fünften Tag wird die Maximalkonzentration von rund $22 \mu\text{g/ml}$ bereits nach 30 Minuten erreicht. Der Grund für den massiven Konzentrationsunterschied ist offensichtlich die hohe Variabilität von Patient 1 an Tag 5.

DFCR erreicht an Tag 1 sein $c_{\max}$ von zirka $8 \mu\text{g/ml}$ ebenfalls nach 60 Minuten. An Tag 5 liegt die Maximalkonzentration von $10 \mu\text{g/ml}$ bereits nach einer halben Stunde vor und die AUC ist geringfügig höher.

An Tag 1 beträgt die Maximalkonzentration von DFUR $8 \mu\text{g/ml}$, an Tag 5 hingegen $5 \mu\text{g/ml}$. Der Anstieg des Metaboliten bei 360 Minuten beruht darauf, dass bei Patient 1 keine Elimination des Metaboliten stattfindet.

Tab. 82: Arm A, Woche 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

Arm A Woche 4								
			CCB		DFCR		DFUR	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	min	45.00	21.21	45.00	21.21	15.00	21.21
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	17.54	5.74	10.55	3.65	9.31	12.25
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	662.58	2.04	10286.80	106.10	591.02	691.77
	MRT_{last}	min	48.33	11.96				
	$V_{\text{d}_{\text{obs}}}$	l	100.04	62.52				
	Cl_{obs}	l/h	2.75	0.36				
	$t_{1/2 \lambda z}$	min	24.43	12.59				
Tag 5	$t_{\max}$	min	30.00	0.00	45.00	21.21	15.00	21.21
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	18.07	3.60	7.11	2.71	5.53	7.42
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	740.07	64.40	488.73	111.48	388.22	536.64

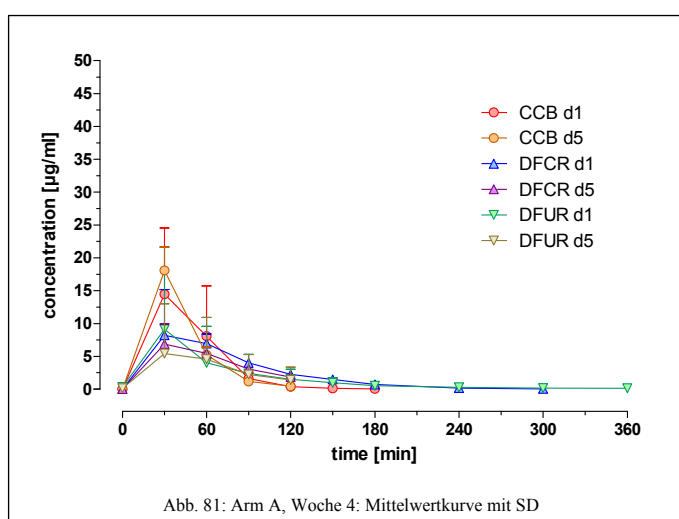
Die Therapie in Woche 4 von Arm A bestand aus einer Kombination von CCB und Cetuximab, wobei letzteres bereits in der dritten Therapiewoche verabreicht wurde.

CCB besitzt am ersten und fünften Tag eine maximale Plasmakonzentration von zirka 18 $\mu\text{g/ml}$ bei einer $t_{\max}$ von 45 beziehungsweise 30 Minuten. Die Elimination verläuft mit einer mittleren $t_{1/2 \lambda z}$ von 24 Minuten. Das Verteilungsvolumen beträgt 100 Liter, die Clearance 3 l/h.

An beiden Tagen erreicht DFCR nach einer dreiviertel Stunde sein $c_{\max}$ von durchschnittlich 11 $\mu\text{g/ml}$ beziehungsweise 7 $\mu\text{g/ml}$. Die gemittelte AUC des ersten Tages von DFCR ist um ein Vielfaches höher als die von CCB.

Beim 360-Minuten-Wert kann kein DFCR mehr nachgewiesen werden.

Die Maximalkonzentration von DFUR beträgt am ersten Tag rund 9 $\mu\text{g/ml}$, am fünften Tag 6 $\mu\text{g/ml}$. An beiden Tagen liegt $t_{\max}$ bei 15 Minuten. Dies ist jedoch nur schwer zu erklären, weil DFUR aus DFCR gebildet wird. Wie bereits zuvor bei Woche 1 erwähnt, besitzt Patient 1 eine untypische Eliminationsrate.



Tab. 83: Arm A, Woche 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

Arm A Woche 7								
			CCB		DFCR		DFUR	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	min	45.00	21.21	45.00	21.21	45.00	21.21
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	27.55	22.53	9.12	4.04	17.29	0.12
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	991.71	446.25	615.42	193.23	1131.07	3.97
	MRT_{last}	min	47.35	11.50				
	$V_{d_{\text{obs}}}$	l	67.58	19.92				
	Cl_{obs}	l/h	1.98	0.64				
	$t_{1/2 \lambda z}$	min	23.80	0.67				
Tag 5	$t_{\max}$	min	45.00	21.21	60.00	42.43	60.00	42.43
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	18.54	3.29	7.22	2.02	16.22	1.93
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	823.46	12.41	404.84	111.19	910.03	47.74

In Woche 7 von Arm A wurden CCB, Cetuximab und Oxaliplatin kombiniert verabreicht, wobei zweiteres bereits durchgehend seit vier Wochen eingenommen wurde.

Die Maximalkonzentration von CCB, die an beiden Tagen bei $t_{\max}$ von 45 Minuten auftritt, liegt im Durchschnitt einerseits bei 28 $\mu\text{g/ml}$, andererseits bei 19 $\mu\text{g/ml}$. Verantwortlich für diesen großen Konzentrationsunterschied ist die Variabilität von Patient 4 am ersten Tag. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ebenso wie in Woche 4 etwa 24 Minuten. Aufgrund der Plasmakonzentrationen ergeben sich ein Verteilungsvolumen von ungefähr 68 Liter und eine Clearance von 2 l/h.

DFCR liegt an Tag 1 nach 45 Minuten und an Tag 5 nach 60 Minuten in seiner Maximalkonzentration von rund 9 $\mu\text{g/ml}$ beziehungsweise 7 $\mu\text{g/ml}$ vor.

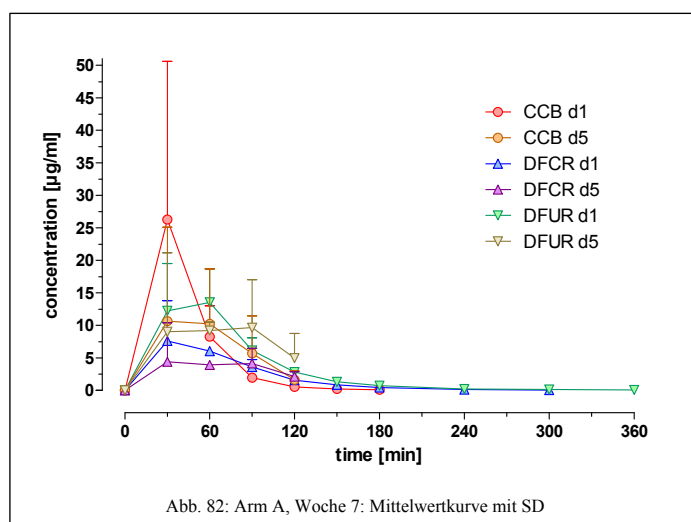


Abb. 82: Arm A, Woche 7: Mittelwertkurve mit SD

Bei DFUR sind die Zeitpunkte bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen mit denen von DFCR ident. Die mittlere Konzentration beträgt zum einen 17 $\mu\text{g/ml}$, zum anderen 16 $\mu\text{g/ml}$. Sowohl am ersten als auch am fünften Tag ist die AUC von DFUR etwa doppelt so hoch wie die AUC von DFCR.

Tab. 84: Arm B, Woche 1: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

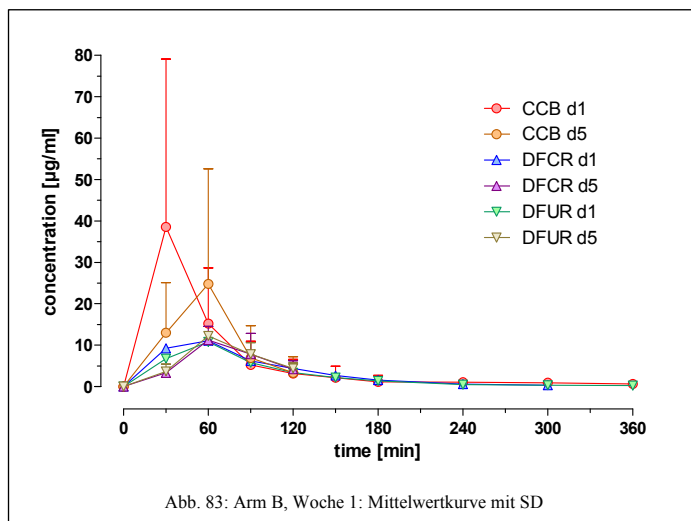
Arm B Woche 1								
			CCB		DFCR		DFUR	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	min	30.00	0.00	60.00	0.00	60.00	0.00
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	38.56	40.49	11.08	0.86	10.78	1.06
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	1962.03	2056.71	1138.21	95.74	981.81	13.85
	MRT_{last}	min	58.46	11.64				
	$V_{\text{d}_{\text{obs}}}$	l	110.64	4.80				
	Cl_{obs}	l/h	2.22	2.42				
	$t_{1/2 \lambda z}$	min	87.71	97.27				
Tag 5	$t_{\max}$	min	60.00	0.00	60.00	0.00	60.00	0.00
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	24.82	27.76	11.24	3.34	12.23	0.13
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	1391.95	1488.91	735.07	270.76	779.10	45.80

Die Therapie in Woche 1 von Arm B bestand aus CCB und Cetuximab.

Bei einer am ersten Tag verabreichten Dosis von 1000 mg/m^2 liegt die maximale Plasmakonzentration bei zirka $39 \mu\text{g/ml}$. Diese wird nach 30 Minuten erreicht. Die mittlere $t_{1/2 \lambda z}$ beträgt 88 Minuten, V_d rund 111 Liter und die Clearance etwa 2 l/h.

Am fünften Tag tritt $c_{\max}$ mit einem Wert von $25 \mu\text{g/ml}$ nach 60 Minuten auf. Für die stark erhöhten Maximalkonzentrationen ist Patient 2 verantwortlich.

An beiden Tagen ist $t_{\max}$ von DFCR und DFUR 60 Minuten, zudem weist DFCR eine maximale Konzentration von durchschnittlich $11 \mu\text{g/ml}$ auf. $C_{\max}$ von DFUR liegt an Tag 1 ebenfalls bei $11 \mu\text{g/ml}$, an Tag 5 bei $12 \mu\text{g/ml}$. Bis auf die bereits zuvor erwähnten Abweichungen ändern sich die AUCs der Metaboliten nur geringfügig.

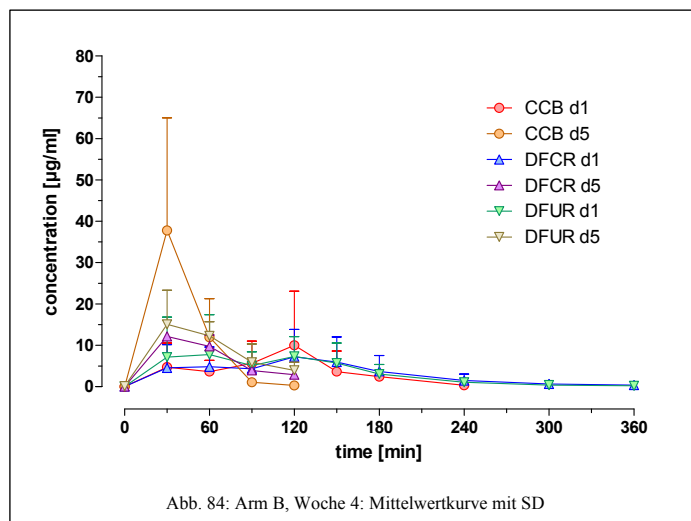


Tab. 85: Arm B, Woche 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

Arm B Woche 4								
			CCB		DFCR		DFUR	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	min	75.00	63.64	75.00	63.64	90.00	42.43
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	14.05	7.35	10.19	2.38	12.64	2.73
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	846.49	502.79	10602.76	332.81	1221.04	210.92
	MRT_{last}	min	86.88	49.32				
	$V_{d\text{obs}}$	l	58.00	17.61				
	Cl_{obs}	l/h	2.77	1.82				
	$t_{1/2\lambda z}$	min	16.65	6.53				
Tag 5	$t_{\max}$	min	30.00	0.00	30.00	0.00	45.00	21.21
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	37.79	27.22	12.15	0.42	15.35	7.84
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	1511.14	1069.90	816.72	79.90	1058.16	513.16

In Woche 4 von Arm B erhielten die Patienten nur CCB.

An Tag 1 beträgt die gemittelte maximale Konzentration 14 $\mu\text{g/ml}$ und wird nach 75 Minuten erreicht. Die Elimination verläuft mit einer $t_{1/2\lambda z}$ von etwa 17 Minuten. Verteilungsvolumen



und Clearance liegen bei zirka 58 Liter beziehungsweise 3 l/h. An Tag 5 wird ein $c_{\max}$ -Wert von 38 $\mu\text{g/ml}$ nach 30 Minuten erreicht. Dieser außerordentlich hohe Wert kommt durch Patient 2 zustande.

DFCR erreicht am ersten Tag seine Maximalkonzentration von durchschnittlich 10 $\mu\text{g/ml}$ ebenfalls nach 75 Minuten, am fünften Tag

jedoch schon nach 30 Minuten. Die $c_{\max}$ beträgt hier 12 $\mu\text{g/ml}$.

DFUR hat sein Konzentrationsmaximum am ersten Tag bei zirka 13 $\mu\text{g/ml}$ nach eineinhalb Stunden, am fünften Tag 15 $\mu\text{g/ml}$ nach 45 Minuten.

Der Kurvenverlauf ergibt sich durch das späte Erreichen der Maximalkonzentrationen an Tag 1.

Tab. 86: Arm B, Woche 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

Arm B Woche 7								
			CCB		DFCR		DFUR	
	Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tag 1	$t_{\max}$	min	45.00	21.21	60.00	0.00	75.00	21.21
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	21.90	21.13	7.70	2.18	8.99	0.47
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	1044.14	814.77	1006.12	294.10	945.04	30.49
	MRT_{last}	min	72.53	25.18				
	$V_{d_{\text{obs}}}$	l	930.66	1219.56				
	Cl_{obs}	l/h	1.69	0.85				
	$t_{1/2 \lambda z}$	min	292.50	352.52				
Tag 5	$t_{\max}$	min	75.00	63.64	90.00	42.43	90.00	42.43
	$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	9.21	2.90	7.12	2.04	9.67	0.96
	AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	603.84	154.89	509.81	4.76	635.03	158.54

Die Therapie in Woche 7 von Arm B bestand aus einer Kombination von CCB und Oxaliplatin.

CCB besitzt am ersten Tag eine maximale Plasmakonzentration von rund 22 $\mu\text{g/ml}$, wobei diese nach einer dreiviertel Stunde auftritt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 293 Minuten, das Verteilungsvolumen zirka 931 Liter und die Clearance durchschnittlich 2 l/h. Für den hohen $c_{\max}$ -Wert ist die Variabilität von Patient 2 verantwortlich. Am fünften Tag erreicht CCB $c_{\max}$ erst nach 75 Minuten. Dieser Wert liegt bei rund 9 $\mu\text{g/ml}$.

Die mittlere $t_{\max}$ von DFCR ist an Tag 1 60 Minuten, an Tag 5 90 Minuten. Die zugehörigen Plasmakonzentrationen belaufen sich auf 8 $\mu\text{g/ml}$ beziehungsweise 7 $\mu\text{g/ml}$.

DFUR liegt an Tag 1 im Durchschnitt nach 75 Minuten und an Tag 5 nach 90 Minuten in seiner Maximalkonzentration von ungefähr 9 $\mu\text{g/ml}$ beziehungsweise 10 $\mu\text{g/ml}$ vor. Wie im Kurvenverlauf ersichtlich, steigen die Konzentrationen allgemein sehr langsam an, wodurch die maximalen Plasmakonzentrationen erst relativ spät erreicht werden.

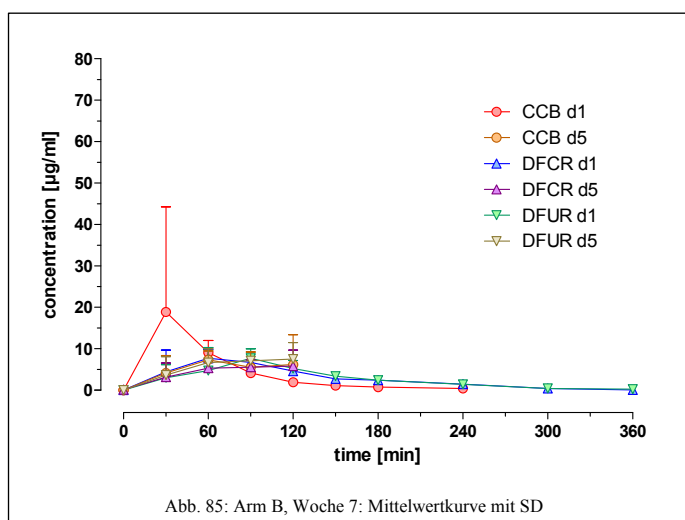


Abb. 85: Arm B, Woche 7: Mittelwertkurve mit SD

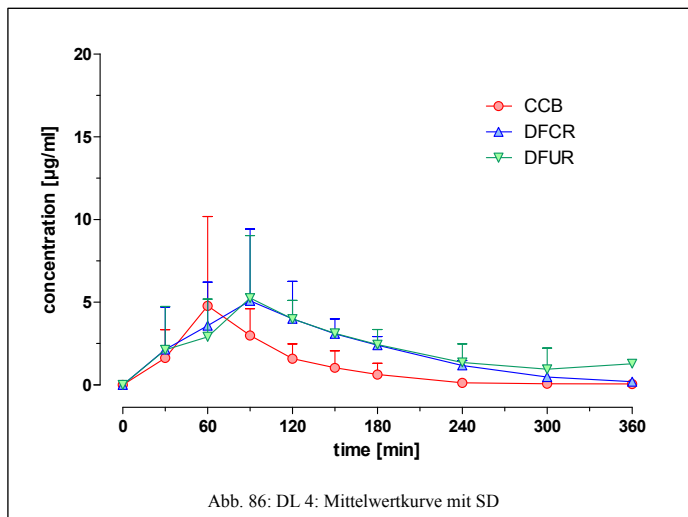
Studie B

Sowohl in Dose Level 4 als auch in Dose Level 7 erhielten die Patienten eine Kombination aus Capecitabin, Erlotinib und Bevacizumab.

Tab. 87: DL 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

DL 4							
		CCB		DFCR		DFUR	
Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
$t_{\max}$	min	70.00	45.83	90.00	30.00	100.00	17.32
$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	5.60	4.52	7.30	2.45	6.00	2.96
AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	381.58	138.68	693.34	227.09	742.18	425.21
MRT_{last}	min	98.81	33.89				
Vd_{obs}	l	323.84	224.33				
Cl_{obs}	l/h	5.03	1.12				
$t_{1/2 \lambda z}$	min	44.32	26.70				

Bei einer Dosis von 900 mg/m^2 beträgt die maximale Plasmakonzentration von CCB, welche nach 70 Minuten erreicht wird, durchschnittlich $6 \mu\text{g/ml}$. Obwohl die Dosis geringer ist als die in der Literatur angegebene, ist $c_{\max}$ deutlich höher. Die Eliminationshalbwertszeit weist



einen Durchschnittswert von 44 Minuten auf. Verteilungsvolumen und Clearance liegen in etwa bei 324 Liter beziehungsweise 5 l/h. Dies deutet auf eine ausgeprägte Verteilung und Metabolisierung hin.

DFCR besitzt ein $c_{\max}$ von zirka $7 \mu\text{g/ml}$, welches nach 90 Minuten auftritt. Die AUC ist beinahe doppelt so hoch wie die des Arzneistoffes.

Die Maximalkonzentration von DFUR, die im Schnitt bei $6 \mu\text{g/ml}$ liegt, wird nach 100 Minuten erreicht. Die AUC ist nur geringfügig höher als die des ersten Metaboliten und beinahe doppelt so hoch wie die AUC von CCB.

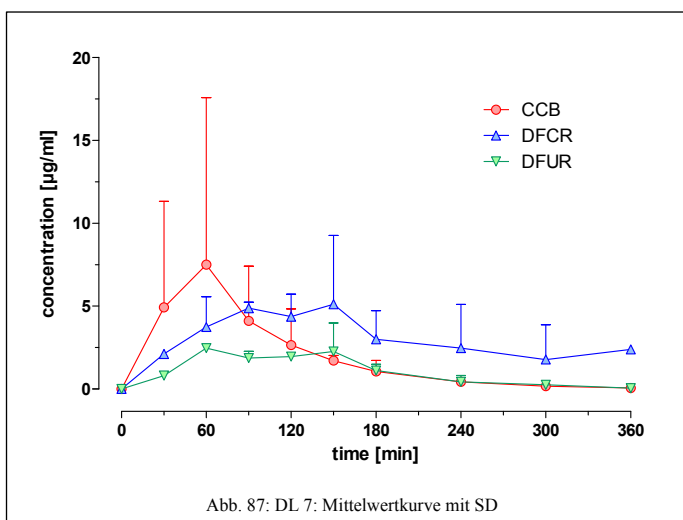
Tab. 88: DL 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich

DL 7							
		CCB		DFCR		DFUR	
Parameter	Einheit	MW	SD	MW	SD	MW	SD
$t_{\max}$	min	105.00	63.64	105.00	63.64	105.00	63.64
$c_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	8.28	8.97	6.54	2.14	2.98	0.71
AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$	680.19	651.49	1032.45	538.00	317.15	25.18
MRT_{last}	min	109.83	44.35				
$V_{d_{\text{obs}}}$	l	289.53	269.12				
Cl_{obs}	l/h	4.26	4.10				
$t_{1/2 \lambda_z}$	min	48.61	3.05				

Die maximale Plasmakonzentration von CCB entspricht bei einer Dosis von 800 mg/m^2 etwa $8 \mu\text{g/ml}$. Diese wird durchschnittlich nach 105 Minuten erreicht. Die Elimination verläuft mit einer mittleren $t_{1/2 \lambda_z}$ von 49 Minuten. Die gemittelten Werte des Verteilungsvolumens und der Clearance betragen zum einen 290 Liter und zum anderen 4 l/h.

Die Maximalkonzentration von DFCR liegt bei zirka $7 \mu\text{g/ml}$ und wird nach 105 Minuten erreicht.

Bei DFUR entspricht $t_{\max}$ der von DFCR, wobei die Konzentration hier rund $3 \mu\text{g/ml}$ beträgt. Die hohen $t_{\max}$ -Werte ergeben sich aus den ermittelten Plasmakonzentrationen



von Patient 31. Der hohe $c_{\max}$ -Wert von CCB wird durch Patient 30 verursacht.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist die Ermittlung der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der metabolischen Aktivierung von Capecitabin, um daraus Rückschlüsse auf den wirksamen Metaboliten 5-FU ziehen zu können. Die gesammelten Daten stammen aus zwei verschiedenen Studien.

Im Vordergrund beider Studien steht die Entwicklung einer zuverlässigen und effizienten Therapie ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führen würden.

Studie A wird in mehrere Arme und Zyklen geteilt, die sich jeweils durch die Kombination der verabreichten Medikamente unterscheiden. Bei Studie B handelt es sich um eine Dosisescalationsstudie, aus der Proben aus Dose Level 4 und 7 untersucht wurden.

Das Resorptions-, Metabolisierungs- und Verteilungsmuster von Capecitabin ist in beiden Studien ident, das Ausmaß hingegen unterschiedlich. Dies könnte beispielsweise an den unterschiedlichen Tumortypen liegen.

Die maximalen Plasmakonzentrationen von Capecitabin sind in beiden Studien sehr unterschiedlich. In Studie A sind diese um ein Vielfaches höher als in Studie B, das Verteilungsvolumen hingegen ist wesentlich geringer.

In der Literatur wird $t_{\max}$ mit 90 Minuten beschrieben. Eine sehr hohe Anzahl an davon abweichenden Patientenprofilen widerlegt diese Angabe. Im Durchschnitt wird $c_{\max}$ bereits nach 30 bis 60 Minuten erreicht.

In Studie A ist Capecitabin nach 180 beziehungsweise 240 Minuten zum letzten Mal nachweisbar. In Studie B kann der Arzneistoff jedoch auch nach 360 Minuten quantifiziert werden. Die Metaboliten sind in beiden Studien nach 300 oder 360 Minuten noch im Blut vorhanden.

In den Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven ist keine Kumulation erkennbar.

Capecitabin und seine Metaboliten DFCR und DFUR weisen in den Chromatogrammen keine relevanten Peaküberlappungen auf. In Folge dessen kann eine Interaktion mit zusätzlich verabreichten Medikamenten ausgeschlossen werden.

7 SUMMARY

Aim of this diploma thesis is the determination of the speed and extent of metabolic activation of Capecitabine in the human body to draw conclusions about the active metabolite 5-FU. Two separate studies are carried out to gather the necessary data.

The priority goal of both studies is the development of a safe and efficient therapy without adverse events, which would lead to a termination of the treatment.

Study A is divided in several arms and cycles which differ in combinations of drugs applied.

Study B is a dose-escalation study. Samples of dose-levels 4 and 7 were examined.

The patterns of resorption, metabolism and distribution of Capecitabine proved to be identical in both studies. On the contrary, intensity of these factors proved to be different. This might be due to different tumor types.

$C_{\max}$ shows quite higher levels in study A whilst the V_d shows higher levels in study B.

Former studies claimed $t_{\max}$ to be 90 minutes, while in these studies it was found to be around 30 to 60 minutes.

In study A, Capecitabine reaches the limit of detection after 180 and 240 minutes, respectively. On the contrary, in study B, the active ingredient can still be quantified after 360 minutes. After 300 to 360 minutes, metabolites are still present in the plasma samples in both studies.

In diagrams showing concentration versus time, no cumulation is visible.

Capecitabine and its metabolites DFCR and DFUR do not overlap in the chromatograms with other substances. From this fact, we can exclude interactions of Capecitabine with other drugs applied.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5'-DFCR	5'-Desoxy-5-fluorocytidin
5'-DFUR	5'-Desoxy-5-fluorouridin
5-FU	5-Fluorouracil
Aqua bidest.	Aqua bidestillata
AUC	Area Under the Curve
BVC	Bevacizumab
CCB	Capecitabin
CETUX	Cetuximab
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DHFU	4,5-Dihydrofluorouracil
DL	Dose Level
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
ERL	Erlotinib
FBAL	α -Fluoro- β -alanin
FdUDP	5-Fluor-2'-desoxyuridin-diphosphat
FdUMP	5-Fluor-2'-desoxyuridin-monophosphat
FdUTP	5-Fluor-2'-desoxyuridin-triphosphat
FUDP	5-Fluorouridin-diphosphat
FUDR	5-Fluordesoxyuridin
FUH ₂	5,6-Dihydro-5-fluorouracil
FUMP	Fluorouridin-monophosphat
FUR	5-Fluorouridin
FUTP	5-Fluorouridin-triphosphat
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
K-RAS	Kirsten Rat Sarcoma
MeOH	Methanol
MW	Mittelwert
NCA	Noncompartmental Analysis
OPRT	Orotat-Phosphoribosyltransferase
OxPt	Oxaliplatin
PRPP	Phosphoribosylpyrophosphat
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Ribonucleotid-Reduktase
SD	Standardabweichung
TK	Thymin-Kinase
TP	Thymin-Phosphorylase
TS	Thymidylat-Synthase
UK	Uridin-Kinase
UP	Uridin-Phosphorylase
Vk	Variationskoeffizient

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Chemische Struktur von Capecitabin	1
Abb. 2: Darstellung des Wirkmechanismus von 5-Fluorouracil	3
Abb. 3: Darstellung der Metabolisierung von Capecitabin	4
Abb. 4: VWR® HITACHI Chromaster HPLC-Anlage.....	12
Abb. 5: Eichgerade von Capecitabin.....	15
Abb. 6: Eichgeraden von DFCR und DFUR.....	18
Abb. 7: Tag 1, 0 min.	23
Abb. 8: Tag 1, 30 min.	23
Abb. 9: Tag 1, 60 min.	23
Abb. 10: Tag 1, 90 min.	23
Abb. 11: Tag 1, 120 min.	23
Abb. 12: Tag 1, 150 min.	23
Abb. 13: Tag 1, 180 min.	24
Abb. 14: Tag 1, 240 min.	24
Abb. 15: Tag 1, 300 min.	24
Abb. 16: Tag 1, 360 min.	24
Abb. 17: Tag 1, 0 - 360 min.	24
Abb. 18: Tag 5, 0 min.	25
Abb. 19: Tag 5, 30 min.	25
Abb. 20: Tag 5, 60 min.	25
Abb. 21: Tag 5, 90 min.	25
Abb. 22: Tag 5, 120 min.	25
Abb. 23: Tag 5, 0 - 120 min.	25
Abb. 24: Tag 1, 0 min.	26
Abb. 25: Tag 1, 30 min.	26
Abb. 26: Tag 1, 60 min.	26
Abb. 27: Tag 1, 90 min.	26
Abb. 28: Tag 1, 120 min.	26
Abb. 29: Tag 1, 150 min.	26
Abb. 30: Tag 1, 180 min.	27
Abb. 31: Tag 1, 240 min.	27
Abb. 32: Tag 1, 300 min.	27
Abb. 33: Tag 1, 360 min.	27

Abb. 34: Tag 1, 0 - 360 min.	27
Abb. 35: Tag 5, 0 min.	28
Abb. 36: Tag 5, 30 min.	28
Abb. 37: Tag 5, 60 min.	28
Abb. 38: Tag 5, 90 min.	28
Abb. 39: Tag 5, 120 min.	28
Abb. 40: Tag 5, 0 - 120 min.	28
Abb. 41: Patient 1, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	29
Abb. 42: Patient 1, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	30
Abb. 43: Patient 1, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	31
Abb. 44: Patient 1, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB.....	32
Abb. 45: Patient 1, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR	32
Abb. 46: Patient 1, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR	32
Abb. 47: Patient 2, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	33
Abb. 48: Patient 2, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	34
Abb. 49: Patient 2, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	35
Abb. 50: Patient 2, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB.....	36
Abb. 51: Patient 2, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR	36
Abb. 52: Patient 2, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR	36
Abb. 53: Patient 3, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	37
Abb. 54: Patient 3, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	38
Abb. 55: Patient 3, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	39
Abb. 56: Patient 3, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB.....	40
Abb. 57: Patient 3, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR	40
Abb. 58: Patient 3, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR	40
Abb. 59: Patient 4, Woche 1: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	41
Abb. 60: Patient 4, Woche 4: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	42
Abb. 61: Patient 4, Woche 7: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	43
Abb. 62: Patient 4, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB.....	44
Abb. 63: Patient 4, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR	44
Abb. 64: Patient 4, Vergleich der Wochen: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR	44
Abb. 65: Patient 27: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	59
Abb. 66: Patient 28: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	60
Abb. 67: Patient 29: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	61
Abb. 68: Patient 30: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	62
Abb. 69: Patient 31: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB, DFCR & DFUR.....	63

Abb. 70: DL 4, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB.....	66
Abb. 71: DL 4, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR	66
Abb. 72: DL 4, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR	67
Abb. 73: DL 4, Vergleich aller Patienten: Summen der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	67
Abb. 74: DL 7, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von CCB.....	70
Abb. 75: DL 7, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFCR	70
Abb. 76: DL 7, Vergleich aller Patienten: Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von DFUR	71
Abb. 77: DL 7, Vergleich aller Patienten: Summen der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven	71
Abb. 78: DL 4: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten.....	73
Abb. 79: DL 7: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten.....	73
Abb. 80: Arm A, Woche 1: Mittelwertkurve mit SD	82
Abb. 81: Arm A, Woche 4: Mittelwertkurve mit SD	83
Abb. 82: Arm A, Woche 7: Mittelwertkurve mit SD	84
Abb. 83: Arm B, Woche 1: Mittelwertkurve mit SD	85
Abb. 84: Arm B, Woche 4: Mittelwertkurve mit SD	86
Abb. 85: Arm B, Woche 7: Mittelwertkurve mit SD	87
Abb. 86: DL 4: Mittelwertkurve mit SD	88
Abb. 87: DL 7: Mittelwertkurve mit SD	89

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Studiendesign von Studie A	8
Tab. 2: Blutabnahmeschema von Studie A	9
Tab. 3: Studiendesign von Studie B	10
Tab. 4: Blutabnahmeschema von Studie B.....	10
Tab. 5: Patientencharakteristik von Studie A	11
Tab. 6: Patientencharakteristik von Studie B	11
Tab. 7: Parameter des HPLC-Systems	12
Tab. 8: Verwendete Geräte und Materialien	13
Tab. 9: Verwendete Chemikalien und Reagentien	13
Tab. 10: Statistische Parameter der Eichgerade von Capecitabin	16
Tab. 11: Statistische Parameter der Eichgeraden von DFCR und DFUR	19
Tab. 12: Berechnete pharmakokinetische Parameter von CCB.....	21
Tab. 13: Berechnete pharmakokinetische Parameter der Metaboliten	22
Tab. 14: Patient 1, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	29
Tab. 15: Patient 1, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	30
Tab. 16: Patient 1, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	31
Tab. 17: Patient 2, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	33
Tab. 18: Patient 2, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	34
Tab. 19: Patient 2, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	35
Tab. 20: Patient 3, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	37
Tab. 21: Patient 3, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	38
Tab. 22: Patient 3, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	39
Tab. 23: Patient 4, Woche 1: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	41
Tab. 24: Patient 4, Woche 4: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	42
Tab. 25: Patient 4, Woche 7: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	43
Tab. 26: Arm A, Woche 1: CCB - Konzentrationen im Vergleich	45
Tab. 27: Arm A, Woche 1: DFCR - Konzentrationen im Vergleich	45
Tab. 28: Arm A, Woche 1: DFUR - Konzentrationen im Vergleich.....	46
Tab. 29: Arm A, Woche 1: Konzentrationssummen im Vergleich	46
Tab. 30: Arm B, Woche 1: CCB - Konzentrationen im Vergleich.....	47
Tab. 31: Arm B, Woche 1: DFCR - Konzentrationen im Vergleich	47
Tab. 32: Arm B, Woche 1: DFUR - Konzentrationen im Vergleich	48
Tab. 33: Arm B, Woche 1: Konzentrationssummen im Vergleich.....	48
Tab. 34: Arm A, Woche 4: CCB - Konzentrationen im Vergleich	49

Tab. 35: Arm A, Woche 4: DFCR - Konzentrationen im Vergleich.....	49
Tab. 36: Arm A, Woche 4: DFUR - Konzentrationen im Vergleich	50
Tab. 37: Arm A, Woche 4: Konzentrationssummen im Vergleich	50
Tab. 38: Arm B, Woche 4: CCB - Konzentrationen im Vergleich	51
Tab. 39: Arm B, Woche 4: DFCR - Konzentrationen im Vergleich.....	51
Tab. 40: Arm B, Woche 4: DFUR - Konzentrationen im Vergleich.....	52
Tab. 41: Arm B, Woche 4: Konzentrationssummen im Vergleich	52
Tab. 42: Arm A, Woche 7: CCB - Konzentrationen im Vergleich	53
Tab. 43: Arm A, Woche 7: DFCR - Konzentrationen im Vergleich.....	53
Tab. 44: Arm A, Woche 7: DFUR - Konzentrationen im Vergleich	54
Tab. 45: Arm A, Woche 7: Konzentrationssummen im Vergleich	54
Tab. 46: Arm B, Woche 7: CCB - Konzentrationen im Vergleich	55
Tab. 47: Arm B, Woche 7: DFCR - Konzentrationen im Vergleich.....	55
Tab. 48: Arm B, Woche 7: DFUR - Konzentrationen im Vergleich.....	56
Tab. 49: Arm B, Woche 7: Konzentrationssummen im Vergleich	56
Tab. 50: Arm A: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR	57
Tab. 51: Arm B: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR	58
Tab. 52: Patient 27: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	59
Tab. 53: Patient 28: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	60
Tab. 54: Patient 29: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	61
Tab. 55: Patient 30: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	62
Tab. 56: Patient 31: Konzentrationen von CCB, DFCR & DFUR.....	63
Tab. 57: DL 4: CCB - Konzentrationen im Vergleich	64
Tab. 58: DL 4: DFCR - Konzentrationen im Vergleich.....	64
Tab. 59: DL 4: DFUR - Konzentrationen im Vergleich.....	65
Tab. 60: DL 4: Konzentrationssummen im Vergleich	65
Tab. 61: DL 7: CCB - Konzentrationen im Vergleich	68
Tab. 62: DL 7: DFCR - Konzentrationen im Vergleich.....	68
Tab. 63: DL 7: DFUR - Konzentrationen im Vergleich.....	69
Tab. 64: DL 7: Konzentrationssummen im Vergleich	69
Tab. 65: DL 4: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten	72
Tab. 66: DL 7: Vergleich der AUCs von CCB, DFCR & DFUR aller Patienten	72
Tab. 67: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 1	74
Tab. 68: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 4	74
Tab. 69: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 7	75
Tab. 70: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von DFCR, Woche 1, 4 & 7	75
Tab. 71: Arm A: Pharmakokinetische Parameter von DFUR, Woche 1, 4 & 7.....	76

Tab. 72: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 1	76
Tab. 73: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 4	77
Tab. 74: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Woche 7	77
Tab. 75: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von DFCR, Woche 1, 4 & 7	78
Tab. 76: Arm B: Pharmakokinetische Parameter von DFUR, Woche 1, 4 & 7	78
Tab. 77: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von CCB	79
Tab. 78: DL 4: Pharmakokinetische Parameter von DFCR & DFUR	79
Tab. 79: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von CCB	80
Tab. 80: DL 7: Pharmakokinetische Parameter von DFCR & DFUR	80
Tab. 81: Arm A, Woche 1: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	82
Tab. 82: Arm A, Woche 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	83
Tab. 83: Arm A, Woche 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	84
Tab. 84: Arm B, Woche 1: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	85
Tab. 85: Arm B, Woche 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	86
Tab. 86: Arm B, Woche 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	87
Tab. 87: DL 4: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	88
Tab. 88: DL 7: Wichtige pharmakokinetische Parameter im Vergleich	89

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Austria-Codex Fachinformation 2011/12, Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H., 2011

- [2] Pharmacokinetics and metabolic activation of capecitabine when given concomitantly with oxaliplatin and monoclonal antibody cetuximab. Study Protocol, Chapter: Pharmacokinetics and metabolism of CCB. An International Academy Study sponsored by AGMT. EUDRACT No.: 2011-002921-23

- [3] Schüller J., Cassidy J., Dumont E. et al.: Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 45: 291-297, 2000

- [4] RxList - The Internet Drug Index, Xeloda, <http://www.rxlist.com/xeloda-drug.htm> [Zugriff am 31.07.2012]

- [5] DrugBank 3.0 - Open Data Drug & Drug Target Database, Capecitabine, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01101> [Zugriff am 09.07.2012]

- [6] Blaschek W., Ebel S., Hackenthal E. et al.: Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2007

- [7] Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 10. Auflage, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2010

- [8] Koukourakis G. V., Kouloulas V., Koukourakis M. J. et al.: Efficacy of the Oral Fluorouracil Pro-drug Capecitabine in Cancer Treatment: a Review. Molecules. 13(8): 1897-1922, 2008

- [9] Steinhilber D., Schubert-Zsilavecz M., Roth H. J.: Medizinische Chemie, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010

- [10] Longley D. B., Harkin D. P., Johnston P. G.: 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 3: 330-338, 2003 May
- [11] Lüllmann H., Mohr K., Hein L.: *Pharmakologie und Toxikologie*, 17. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, 2010
- [12] Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K. et al.: *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001
- [13] *Xeloda® Fachinformation*, Roche Austria GmbH, 2010
- [14] Nishida M.: Pharmacological and clinical properties of Xeloda (Capecitabine), a new oral active derivative of fluoropyrimidine. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 122(6): 549-53, 2003 Dec.
- [15] A phase Ib trial to evaluate the safety and efficacy of erlotinib (Tarceva®), bevacizumab (Avastin®), and capecitabine (Xeloda®) in patients with locally advanced unresectable and/or metastatic pancreatic cancer, Clinical Study Protocol, Protocol # ML20784, EUDRACT # 2008-004444-36
- [16] Van Cutsem E., Verslype C., Beale P. et al.: A phase 1b dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*. 19:332-339, 2008
- [17] Ma W. W., Herman J. M., Jimeno A. et al.: A Tolerability and Pharmacokinetic Study of Adjuvant Erlotinib and Capecitabine with Concurrent Radiation in Resected Pancreatic Cancer, *Translational Oncology*. Vol. 3, No.6: 373-379, 2010 Dec.
- [18] *Phoenix™ WinNonlin® 6.0* (Pharsight, Mountain View, CA), User's Guide: Noncompartmental Analysis, NCA output parameters and their computation formulas

LEBENS LAUF**Persönliche Daten:**

Name: Eva Mihola
Geburtsdatum: 03.10.1985
Geburtsort: Wien
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung:

seit Oktober 2004: Studium der Pharmazie an der Universität Wien
Juni 2004: Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
1996 - 2004: Bundesgymnasium / Bundesrealgymnasium GRG 21
Bertha von Suttner - Schulschiff, 1210 Wien
1992 - 1996: Henry - Dunant - Volksschule, 1210 Wien

Berufserfahrung:

seit Februar 2011: Quality Operations Assistant,
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien
SS 2012: Tutorin an der Universität Wien,
Praktikum „Chemische Diagnostik und Klinische Pharmazie“
2005 - 2010: je ein einmonatiges Feriapraktikum,
Humanitas - Apotheke, 1210 Wien