



universität
wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

Pharmakokinetik und metabolische Aktivierung
von Capecitabin in der kombinierten Chemotherapie
des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

Verfasser

Mag. pharm. Philipp Buchner

angestrebter akademischer Grad

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 091 449

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuerin / Betreuer: Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Martin Czejka

Danksagung

Diese Dissertation entstand in der Zeit von Mai 2010 bis September 2013 am Department für klinische Pharmazie und Diagnostik, Fakultät für Lebenswissenschaften der Universität Wien (Head: Univ.-Prof. Dr. Walter Jäger).

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Czejka für die äußerst interessante und einmalige Themenstellung bedanken und für die Möglichkeit, diese in einer ausgezeichneten und konstruktiven Arbeitsatmosphäre und begleitet von intensiver Betreuung bearbeitet haben zu dürfen.

Weiters gilt mein Dank auch Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Dittrich, Leiter der 3. Medizinischen Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie im Sozialmedizinischen Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, sowie Leiter des Ludwig Boltzmann Instituts für Angewandte Krebsforschung (LBI-ACR VIenna). Er stand im Rahmen dieser Dissertation für fachliche Diskussionen und deren Publikation stets hilfreich zur Verfügung. Ihm gebührt daher unsere besondere Wertschätzung.

Auch möchte ich meinen beiden Kolleginnen Mag. Azra Sahmanovic-Hrgovic und Mag. Veronika Schreiber für die hervorragende Zusammenarbeit, den produktiven Gedankenaustausch sowie für deren Unterstützung danken.

Großer Dank gebührt auch meinen Großeltern Anna und Anton Buchner, die sich trotz ihres hohen Alters unermüdlich um die hervorragende Betreuung meiner Tochter Laetitia in den häufig arbeitsintensiven Phasen der Dissertation kümmerten.

Abschließend möchte ich natürlich auch meinen Eltern Doris und Werner Buchner für die mentale sowie finanzielle Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit danken.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeine Krebsstatistik in der Europäischen Union.....	1
1.2 Pankreaskarzinom.....	1
1.2.1 Allgemeines	1
1.2.2 Pathophysiologie	2
1.2.3 Genetische Faktoren	2
1.2.4 Stadien des Pankreaskarzinoms.....	3
1.2.5 Tumormarker	4
1.2.6 Therapiemaßnahmen	4
2. Rationale	20
2.1 Studiendesign	21
2.2 Verabreichungsschemata der chemotherapeutischen Medikation.....	22
2.3 Medizinische Zentren	22
2.4 Einschlusskriterien	22
2.5 Patientendetails.....	23
2.6 Probennahme-Transport-Lagerung.....	24
2.7 Gerätetabelle	25
2.8 Analytik	26
2.9 Statistik	26
2.10 Auswertung.....	27
2.11 Data storage	27
3. Probenvorbereitung und Analytik	27
3.1 Probenvorbereitung	28
3.2 Festphasenextraktion	28
3.3 Validierung der analytischen Assays.....	29
3.3.1 Validierung der Analysenmethode für Capecitabin	29
3.3.2 Validierung der Analysenmethode für 5'-DFCR und 5'-DFUR.....	30
3.4 Kalibrierung der analytischen Systeme	30
3.5 Pharmakokinetische Berechnungen und Statistik	31
3.5.1 pharmakokinetische Modelle.....	31
3.5.2 Errechnete pharmakokinetische Parameter	33
4. Ergebnisse.....	34
4.1 Validierung	34
4.1.1 Selectivity	34
4.1.2 Linearität des Analysenverfahrens: Kalibrationsgerade.....	35
4.1.3 Injektionsvolumen	36
4.1.4 Accuracy, precision and recovery	36
4.1.5 LOD und LOQ.....	36
4.1.6 Stabilität der Analyten	37
4.1.7 Robustheit der Analysenmethode	38
4.1.8 Säuleneigenschaften	38
4.1.9 Einfluss von Einfrier- und Auftauprozessen auf die Stabilität	38
4.1.10 Langzeitstabilität der Stammlösungen.....	38
4.2 Patientenkenndaten.....	40
4.2.1 Allgemeine Laborparameter	42
4.2.2 Tumormarker	47
4.2.3 Plasmakonzentrationsrohdaten	48
4.2.4 Graphische Darstellung der Patientenrohdaten	58

4.2.5 Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten	67
4.3 Pharmakokinetische Berechnungen.....	85
4.3.1 non-compartmental analysis (NCA)-CCB.....	85
4.3.2 deskriptive Statistik (NCA)-CCB pro Doselevel.....	87
4.3.3 non-compartmental analysis (NCA)-DFCR	105
4.3.4 deskriptive Statistik (NCA)-DFCR	107
4.3.5 non-compartmental analysis (NCA)-DFUR.....	125
4.3.6 deskriptive Statistik (NCA)-DFUR	127
4.4 compartmental-analysis (1 CA)-CCB	145
4.4.1 semi-logarithmische Darstellung der Plasmakonzentrations-/Zeit-Kurven aller Patienten	145
4.4.2 lineare und semi-logarithmische Darstellung der Plasmakonzentrations-/Zeit-Kurven per Doselevel	146
4.4.3 model – fitting	147
4.4.4 Verwendete Initial Estimates zur weiteren Berechnung.....	147
4.4.5 Algorithmen Vergleich: Nelder-Mead/Gauss-Newton (Levenberg and Hartley)	147
4.4.6 Endgültige Berechnung des 1CA-Modells mittels Nelder-Mead Algorithmus	149
4.5 1-CA Modell DL 1-4	173
4.5.1 semi-logarithmische Darstellung dosis-normalisierter Plasmakonzentrations-/Zeitkurven	173
4.5.2 Berechnung der pharmakokinetischen Parameter mittels Nelder-Mead Algorithmus.....	174
4.6 Korrelationsanalysen	180
4.7 apparent enzyme activity	181
4.8 PK Sim.....	182
4.8.1 Allgemeines	182
4.8.2 Mittelwertskurven DL 1-DL 4 simuliert in PK-Sim	183
4.8.3 Plasma- und Gewebeskonzentrationen simuliert in PK-Sim (CCB 1250mg bi-daily).....	184
5. Diskussion	185
6. Conclusio.....	195
7. Zusammenfassung	196
8. Abstract.....	197
9. Abkürzungsverzeichnis	198
10. Tabellenverzeichnis	199
11. Abbildungsverzeichnis	200
12. Literaturverzeichnis	202
13. Curriculum vitae	209

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Krebsstatistik in der Europäischen Union

Statistische Untersuchungen gehen davon aus, dass im Jahr 2012 etwa 1.28 Millionen (~700 000 Männer; ~560 000 Frauen) Menschen in der Europäischen Union einer Krebserkrankung erliegen werden. Daraus ergibt sich eine generelle Sterblichkeitsrate bei Tumorerkrankungen von 139/100 000 Männer und 85/100 000 Frauen. Im Vergleich zur letzten Erhebung aus dem Jahr 2007 sank die Krebsmortalität bezogen auf alle Krebserkrankungen um 10% bei Männern und um 7% bei Frauen. (Malvezzi et al. 2012)

Der Fokus in der Behandlung von Tumorerkrankungen richtet sich darauf, die Ansprechrate zu erhöhen, die Remissionsrate zu senken und die Nebenwirkungen zu minimieren.

1.2 Pankreaskarzinom

1.2.1 Allgemeines

2012 werden in Europa statistisch gesehen 38 334 Frauen und 39 088 Männer mit der Diagnose Bauchspeicheldrüsenkrebs versterben. Während sich bei den meisten Tumorarten ein Abwärtstrend bezüglich ihrer Mortalitätsrate abzeichnet, ist ausgerechnet beim Pankreaskarzinom eine Zunahme bei Frauen um 2% beziehungsweise bei Männern um 3% zu erwarten. (Malvezzi et al. 2012)

Die Diagnose dieser Erkrankung gestaltet sich äußerst schwierig, was zur Folge hat, dass bei 26% der Patienten schon zumindest eine regionale Streuung des Tumors zum Zeitpunkt der gesicherten Diagnose stattgefunden hat und es gar bei 52% bereits zu einer Metastasierung gekommen ist. Daraus resultiert eine äußerst schlechte Prognose mit einer ein-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 26% und einer fünf Jahres Überlebensrate von nur 6%. (American Cancer Society 2012)

Bauchspeicheldrüsenkrebs kann sowohl im exo- als auch endokrinen Bereich des Organs seinen Ursprung haben, wobei er in über 95% der Fälle aus dem exokrinen Teil hervorgeht, als sogenanntes duktales Adenokarzinom. In etwa 75% ist der Pankreaskopf betroffen, in 15-20% der Korpus und in 5-10% der Cauda.

1.2.2 Pathophysiologie

Üblicherweise metastasiert diese Tumorart vorwiegend in die umliegenden Lymphknoten, sodann bilden sich Metastasen in der Leber und eher selten auch in der Lunge. Eine direkte Invasion in die umgebenden Organe wie Magen, Duodenum oder Colon sind genauso möglich wie eine Metastasierung in der Bauchhöhle, der eine peritoneale Streuung zu Grunde liegt. In seltenen Fällen kann auch die Haut von einer Metastasierung betroffen sein.

1.2.3 Genetische Faktoren

Bei 5-10% der von dieser Erkrankung betroffenen Patienten ist eine genetische Prädisposition nachweisbar. (Greer JB et al. 2007)

In den vergangenen Jahren wurden Pankreastumore intensiven molekulargenetischen Untersuchungen unterzogen und dabei wurden einige genetische Veränderungen zu Tage gefördert. Es stellte sich heraus, dass 80-95% der Tumore eine Mutation im KRAS2 Gen aufwiesen, bei 85-98% wurde eine Mutation, Deletion oder Hypermethylierung im CDKN2 Gen festgestellt, bei etwa der Hälfte war eine Mutation am für die Apoptose essentiellen Protein p53 nachweisbar. Weiters fand man bei mehr als 50% homozygote Deletionen oder Mutationen im Smad4 Gen. (Hahn SA et al. 1995; Soto JL et al. 2006; Shi C et al. 2008)

Je mehr Untersuchungen des Tumorgewebes auf molekularer Ebene durchgeführt werden, desto augenscheinlicher wird die Komplexität und Heterogenität dieser Erkrankung und die damit verbundene Herausforderung der Therapie. (Jones S et al. 2008)

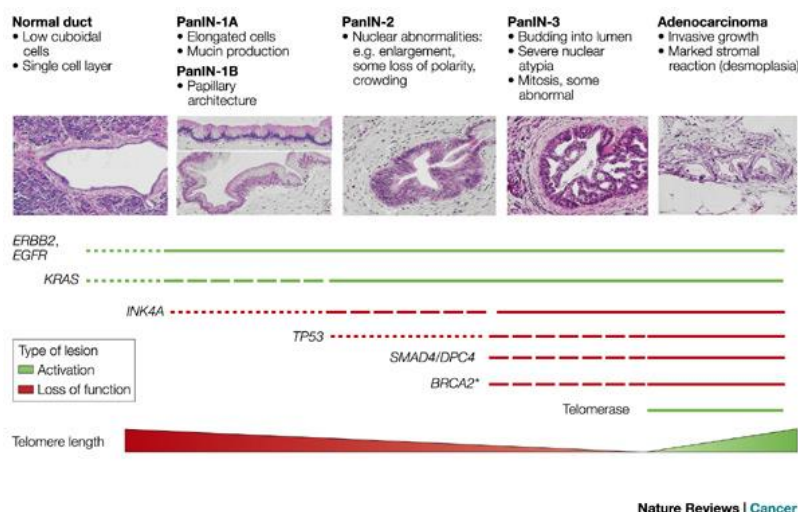


Abbildung 1: Genetisches Progressionsmodell bei Bauchspeicheldrüsenkrebs (Bardeesy N et al. 2002)

1.2.4 Stadien des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom wird durch nachfolgendes Schema charakterisiert: (TNM-schedule)

Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma in situ*

T1 Tumor limited to the pancreas, 2cm or less in greatest dimension

T2 Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension

T3 Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of celiac axis of the superior mesenteric artery

T4 Tumor involves the celiac axis of the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)

* also includes the "PanInIII" classification

Regional Lymph Nodes (N)

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

Distant Metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Stage Grouping

Stage 0 Tis N0 M0

Stage 1A T1 N0 M0

Stage 1B T2 N0 M0

Stage IIA T3 N0 M0

Stage IIB T1 N1 M0

 T2 N1 M0

 T3 N1 M0

Stage III T4 Any N M0

Stage IV Any T Any N M1

(AJCC 2010)

1.2.5 Tumormarker

Die Rolle von Tumormarkern, sowohl bei der Diagnose als auch bei der Prognose einer malignen Tumorerkrankung, nicht zuletzt aber deren Aussagekraft ist nicht eindeutig geklärt da eine ausreichende Validierung bislang fehlt.

Wünschenswert wären Biomarker, die nicht nur die Diagnose erleichtern sondern in weiterer Folge auch als Monitor der Therapie eingesetzt werden können oder sich gar als prognostischer Faktor eignen.

Obwohl große Anstrengungen hinsichtlich der Identifizierung neuer aussagekräftiger Biomarker unternommen werden und dabei erste Erfolge erzielt werden konnten, ist nach wie vor die Bestimmung des seit langem bekannten CA 19-9 Markers Goldstandard bei malignen Tumoren des Pankreas. Seine Aussagekraft bleibt allerdings beschränkt, da die Assays zur Bestimmung nicht ausreichend standardisiert bzw. nicht entsprechend empfindlich sind.

Gesichert scheint trotz allem, dass ein postoperativ hoher Spiegel dieses Markers mit einer äußerst schlechten Prognose für das Gesamtüberleben einhergeht. (Duffy M J et al. 2010; Jones S et al. 2008)

1.2.6 Therapiemaßnahmen

Um zu entscheiden welche Therapie bzw. welche Kombination der zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen angewendet wird, muss zunächst festgestellt werden welche Eigenschaften der Tumor aufweist, also welches der oben angeführten Stadien ihn am ehesten charakterisiert. Hierzu dienen sowohl nicht invasive diagnostische Methoden wie CT oder MRI bzw. EUS (Endoscopic Ultrasound) auf der einen Seite sowie invasive Untersuchungsmethoden wie die Bauchspiegelung (Laparoskopie) oder die Eröffnung der Bauchhöhle (Laparotomie) andererseits. (NCCN Guidelines 2012)

Ist die Beschaffenheit des Karzinoms sodann bekannt, kann auf ein oder mehrere der nun folgenden drei therapeutischen Säulen zurückgegriffen werden:

a. Chirurgische Maßnahmen

- Pankreatoduodenektomie

...auch als „Whipple Technik“ bezeichnet findet sie Anwendung bei Befall des Pankreaskopfes.

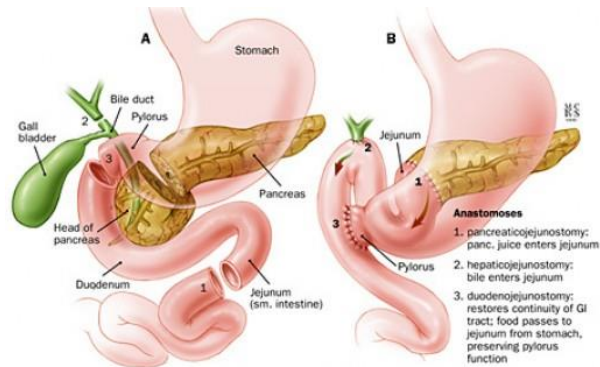


Abbildung 2: Grafische Darstellung einer Pankreatoduodenektomie
(Homepage The Johns Hopkins University)

- Distale Pankreatektomie

...auch als Pankreaslinksresektion bekannt, wird angewandt, wenn Korpus und/oder Schwanz der Bauchspeicheldrüse das Tumorgewebe beherbergen.

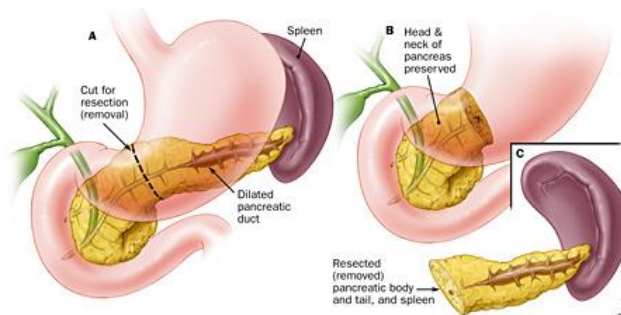


Abbildung 3: Grafische Darstellung einer distalen Pankreatektomie
(Homepage The Johns Hopkins University)

- Totale Pankreatektomie

...hierunter versteht man die vollständige Entfernung der Pankreas. Soweit möglich wird diese vermieden, da sie zu einem Verlust der exo- und endokrinen Funktion dieses Organs führt.

Alle angeführten Operationstechniken zielen darauf ab das Tumorgewebe möglichst vollständig (R1 Resektion) oder im Idealfall sogar zur Gänze (R0-Resektion) zu entfernen, sofern eine Operation durchgeführt werden kann. (Onkologische Chirurgie, 2010) Man unterscheidet drei Arten von Tumoren:

1. resezierbare Tumore
2. grenzwertig resezierbare Tumore
3. nicht resezierbare Tumore

b. Bestrahlung

In Abhängigkeit des zuvor bestimmten Stadiums und des „Resezierstatus“ des Tumors ergeben sich 5 unterschiedliche Szenarien der Bestrahlung mit unterschiedlicher Strahlenintensität:

- neoadjuvant/resezierbar
- grenzwertig resezierbar
- lokal fortgeschritten/nicht resezierbar
- adjuvant/resezierbar
- palliativ

c. Chemotherapie

Die Auswahl der systemischen Chemotherapie hängt im Wesentlichen analog wie bei der Strahlentherapie vom Status der Erkrankung ab. Man differenziert zwischen einer Therapie adjuvanten oder neoadjuvanten Charakters.

Die adjuvante Form der Therapie richtet sich gegen potentiell zurückgebliebene Tumorzellen nach einer chirurgischen Intervention und soll einem erneuten Auftreten des Tumors entgegenwirken und so das Gesamtüberleben (OS) verlängern.

Die neoadjuvante Therapievariante hingegen folgt einem chirurgischen Eingriff voraus und dient dem Zweck das Karzinom zu verkleinern um das nötige Ausmaß der Operation zu verringern, ihre Effektivität zu erhöhen oder eine Operation überhaupt erst zu ermöglichen.

▪ First-line Chemotherapie

Sie gilt in onkologischen Fachkreisen als sogenannte Standardtherapie bei einer definierten Tumorart in einem definierten Erkrankungsstadium und gelangt daher als erste chemotherapeutische Maßnahme zur Anwendung, wenn eine solche angezeigt ist. An ihr wird solange festgehalten, solange ein ausreichendes Ansprechen des Tumors auf die Therapie feststellbar ist. Sollte

ein entsprechender Behandlungserfolg nicht mehr erzielbar sein oder sollte es gar zu einer Progression der Erkrankung kommen, kann ein Wechsel zu einer alternativen medikamentösen Therapie sinnvoll und nötig sein.

- Second-line Chemotherapie

Sollte wie oben erwähnt die Behandlung des Tumors mit der first-line Therapie fehlschlagen, so ist man gezwungen in einem als second-line bezeichneten Behandlungsschema fortzufahren. Zumeist werden hier andere, manchmal auch völlig neu zugelassene Wirkstoffe angewendet um der Krankheit Herr zu werden.

- Third and Fourth-line Chemotherapie

Sollten sowohl first- als auch second-line Therapie in der Bekämpfung der Tumorerkrankung keinerlei Erfolg gezeigt haben, so kann mit weiteren Chemotherapien, bezeichnet als third- fourth-line etc. Therapie versucht werden mit den noch zur Verfügung stehenden Mitteln die Erkrankung zu behandeln. Hierbei erhält der Onkologe weitgehend freie Hand die Auswahl der Präparate und das Therapieschema betreffend, da nur bis zur second-line Therapie genaue Richtlinien und Leitfäden existieren.

An dieser Stelle muss noch erwähnt werden, dass mit jedem neuen Therapieansatz bzw. mit jedem Versagen einer vorangegangenen Therapie die Chancen einer kurativen Behandlung kontinuierlich abnehmen.

I. State of the art

❖ Metastasierendes Pankreaskarzinom:

First-line	
<i>Monotherapie</i>	<i>Kombinationstherapie*</i>
▪ 30 min. Infusion Gemcitabine 1000mg/m², wöchentlich für 3 Wochen, alle 28 Tage ▪ Gemcitabine 10mg/m²/min als fixed-dose rate ▪ Capecitabin	▪ Gemcitabine + erlotinib ▪ FOLFIRINOX ▪ Gemcitabine + Capecitabin ▪ Gemcitabine + cisplatin ▪ Gemcitabine (fixed-dose rate), Docetaxel, Capecitabin (GTX regimen) ▪ Gemcitabine + nab-paclitaxel ▪ Fluoropyrimidine + Oxaliplatin

Second-line	
<i>Monotherapie</i>	<i>Kombinationstherapie</i>
▪ Gemcitabine sofern noch nicht damit behandelt wurde ▪ Capecitabin 1000mg/m² 2x tgl., Tag 1-14. alle 21 Tage	▪ 5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin ▪ Capecitabin/Oxaliplatin (CapeOx)

* für Patienten mit gutem Performance Status

(Moore MJ et al. 2007; Conroy T et al. 2010; Cunningham D et al. 2009; Oliver GR et al. 2010; Fine RL et al. 2008; Van Hoff DD et al. 2009; Pelzer U et al. 2008; Xiong HQ et al. 2008)

❖ Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom:

Unter Berücksichtigung des Performance Status des Patienten können alle oben genannten Schemata als Initialtherapie eingesetzt werden, bevor eine Bestrahlung erfolgt.

❖ Adjuvante Therapieoptionen:

Nach einem operativen Eingriff ist Gemcitabine das Chemotherapeutikum der Wahl in Bezug auf krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS). Die Kombination 5-FU/Leucovorin zeigte keine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben. (Neuhaus P et al. 2008; Neoptolemos J et al. 2010) Weiters

kommt Gemcitabine in Kombination mit einer 5-FU Chemoradiotherapie zur Anwendung, Bestrahlung und 5-FU. (Regine WF et al. 2008)

Tritt trotz adjuvanter Chemotherapie ein Rezidiv auf bedient man sich einer Gemcitabine Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten die zuvor eine Regimen auf Fluoropyrimidin-Basis erhalten haben und vice versa. (z.B. CapeOx, 5-FU/leucovorin/oxaliplatin)

❖ Neoadjuvante Therapieoptionen:

Es existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine dezidierten Empfehlungen hinsichtlich neoadjuvanter Therapieschemata, da bislang nicht ausreichende Belege bezüglich deren Wirksamkeit erbracht wurden. Die meisten Vorschläge enthalten jedoch nebst einer normalen Chemotherapie auch eine Bestrahlung.

(= Chemoradiotherapie)

Exkurs-Performance Status

Der Karnofsky Index gibt in 10er Schritten an inwieweit die Erkrankung den Patienten in seinen alltäglichen Tätigkeiten einschränkt.

Tabelle 1: Klassifizierungsschema des Karnofskyindex

100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90%	minimale Krankheitssymptome
80%	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
70 %	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60%	gelegentliche fremde Hilfe
50%	krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
40%	bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
30%	Schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20%	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10%	moribund, Krankheit schreitet schnell fort

II. Trends und Perspektiven

Wie bereits eingangs erwähnt, handelt es sich beim Pankreaskarzinom um eine äußerst heterogene Erkrankung. Mannigfaltige Ausprägungen auf molekulargenetischer Ebene erklären sogleich die Herausforderung in der Therapie einerseits und die bis dato unbefriedigende Ansprechrate auf aktuelle Chemotherapeutika sowie die Bildung von Resistenzen auf der anderen Seite. (Vincent A et al. 2011)

Dringender Bedarf an neuen effektiveren Behandlungsmethoden besteht daher und geht Hand in Hand mit der Identifizierung und Charakterisierung neuer „Targets“, da es gelungen ist, nach und nach die molekularen Mechanismen dieser Erkrankung näher zu beleuchten. (Iovanna J et al. 2012)

Einige dieser potentiell vielversprechenden neuen Zielstrukturen werden kurz erläutert, alle weiteren werden in einer anschließenden überblickenden Grafik zusammengefasst:

a. Ras Pathway

Bei mehr als 90 % aller Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkrankten, konnte eine Aktivierung von K-ras nachgewiesen werden. Mutiertes K-ras ist vor allem für unkontrolliertes Zellwachstum verantwortlich und bedeutet für Patienten, die diese Mutation aufweisen eine schlechtere Prognose. (Almoguera C et al. 1988)

b. Transkriptionsfaktor pathways von NF- κ B, NFAT und Nrf2

Es konnte gezeigt werden, dass die oben genannten „pathways“ im Falle eines Adenokarzinoms genetische Veränderungen aufweisen und maßgeblich an Migration und Invasion von Tumorzellen sowie an der Resistenzbildung gegen bestehende chemotherapeutische Interventionen beteiligt sind. Ein Grund dafür ist das potentielle Zusammen- aber auch Gegenspiel von Nrf2 und NF- κ B. (Arlt A et al. 2012)

c. TGF- β und SMAD 4 pathway

TGF- β ist an einer Vielzahl von Prozessen beteiligt wie etwa Angiogenese, Immunsuppression, embryonale Entwicklung oder auch Gewebereparatur. Normalerweise wirkt TGF- β als Tumor-Suppressor, wirkt allerdings in der Spätphase einer Tumorerkrankung als treibende Kraft für den Befall anderer Gewebe und ist somit verantwortlich für die Ausbildung von Metastasen. (Iovanna J et al. 2012)

d. Hedgehog pathway

Der Hh pathway ist in der Embryonalphase einer der wichtigsten Signalwege. Fehlregulationen in diesem pathway sind an der Entstehung vieler Krebsarten maßgeblich beteiligt, nicht zuletzt auch beim Bauchspeicheldrüsenkrebs. Er scheint eines der vielversprechendsten Targets zu sein.

e. miRNA

Tumorzellen sind in der Lage mit miRNA gefüllte Mikrovesikel zu sezernieren um auf diese Weise die Umgebung einem optimalen Zellwachstum anzupassen. Obwohl genauere Untersuchungen noch von Nöten sind, scheint es sich hierbei um ein interessantes Target zu handeln.

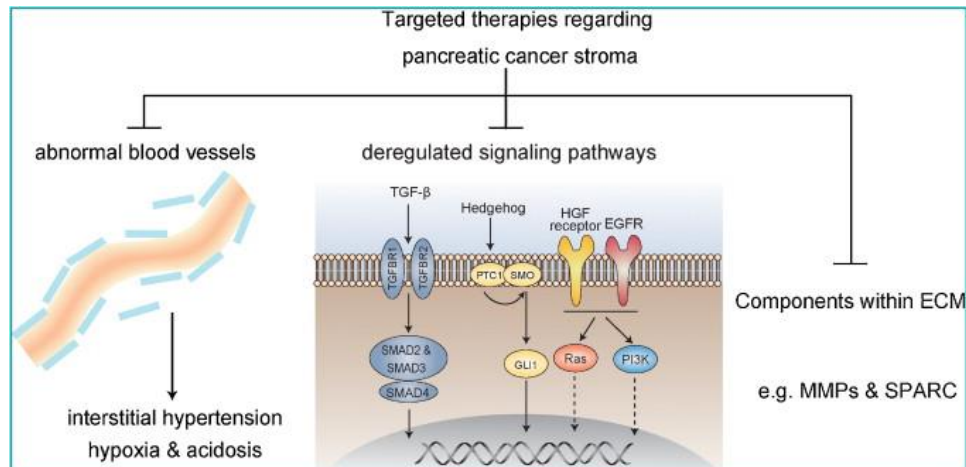


Abbildung 4: Schematische Darstellung zukünftiger Angriffspunkte im Rahmen einer „targeted therapy“ beim Pankreaskarzinom (Kong X et al. 2012)

Derzeit laufen zahlreiche klinische Studien um die gewonnenen Erkenntnisse praktisch zu überprüfen. Nichtsdestotrotz sind weitere Untersuchungen zum genaueren Verständnis der Genese und zur restlosen Aufklärung der einzelnen Signalwege und deren Zusammenhänge notwendig, um in Zukunft zielgerichtete und individualisiertere Therapien entwickeln zu können.

III. Neues Kombinationschemotherapieschema in der Erprobung

Da die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen nicht zufriedenstellende Ergebnisse im Sinne von Response-Rate, PFS und OS liefern, strebt man stetig danach, auf Basis klinischer Studien neue effektivere Methoden der Therapie zu entwickeln.

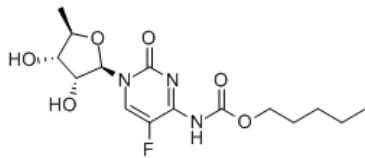
Man erhofft sich vor allem durch die Kombination mehrerer Chemotherapeutika mit jeweils unterschiedlichen Angriffspunkten und dem daraus resultierenden synergistischen Effekt, eine Remission des Tumors herbeiführen zu können.

Im Rahmen einer klinischen Studie (REBECA trial) fand die Erprobung solch einer neuen Kombinationschemotherapie statt. Hierbei gelangten die nun folgenden Wirkstoffe zur Anwendung:

A. Capecitabin (Handelsname Xeloda[®])

■ Chemie

Bei Capecitabin handelt es sich um ein Fluoropyrimidincarbat, welches einen oral verabreichbaren Vorläuferstoff (Prodrug) von 5-Fluorouracil darstellt, einer Substanz mit zytotoxischer Aktivität.



■ Indikation

- a. zur adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit Stadium III (Dukes Stadium C) Kolonkarzinom
- b. zur Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms
- c. als first-line Therapie in Kombination mit Platinverbindungen bei fortgeschrittenem Magenkarzinom
- d. in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierender Mammakarzinome nach Versagen einer Chemotherapie bzw. als Monotherapie bei Versagen einer Taxan oder Anthracyclintherapie

■ Metabolismus & Elimination & Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung von Capecitabin erfolgt eine rapide und ausgiebige Resorption. In weiterer Folge wird aufgrund einer enzymatischen Umwandlung zunächst 5'-DFCR durch die hepatische Carboxylesterase (hCES) und anschließend 5'-DFUR durch die so genannte Cytidin-Deaminase (CytDA) gebildet. Letztendlich wird durch das Enzym Thymidin-Phosphorylase (ThyPase), welches vor allem in Tumorzellgewebe in erhöhter Konzentration vorkommt, das eigentlich wirksame Agens, das zytotoxisch aktive 5-FU gebildet.

Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) metabolisiert 5-FU weiter, wodurch das weitaus weniger toxische Dihydro-5-fluorouracil (FUH₂) gebildet wird. Das Enzym Dihydropyrimidinase führt zur Entstehung der 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA) durch Spaltung des Pyrimidinrings.

Die β -Ureido-Propionase spaltet FUPA schlussendlich in α -Fluoro- β -alanin (FBAL), welches mit dem Urin ausgeschieden wird.

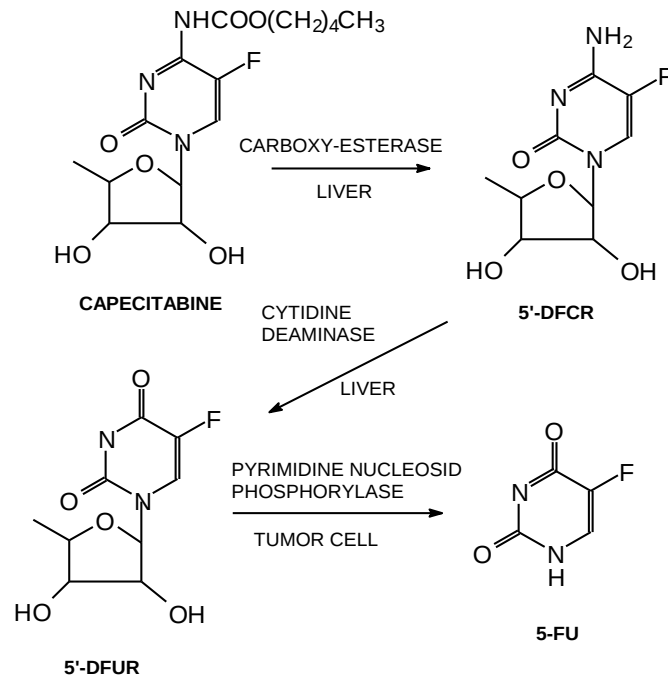


Abbildung 5: Grafische Darstellung der metabolischen Aktivierung von Capecitabin

Proteinbindung

Untersuchungen in-vitro ergaben eine Plasmaproteinbindung vornehmlich an Albumin von 54% bei CCB, 10% bei 5'-DFCR, 62% bei 5' DFUR und 10% bei 5-FU.

$$c_{\max} - t_{\max} - AUC_{0-\infty} - t_{1/2 \text{ el}} - V_{d \text{ app}} - Cl_{\text{tot}}$$

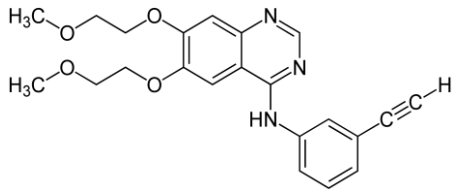
Bei einer Dosis von 1250 mg/m^2 konnte ein $c_{\max}$ (in $\mu\text{g/ml}$) für CCB, DFCR, DFUR und 5-FU von 4.67, 3.05, 12.1 sowie 0.95 ermittelt werden. Das $t_{\max}$ betrug 1.5, 2.0, 2.0 sowie 2.0 Stunden. Die $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) ergab 7.75, 7.24, 24.60 bzw. 2.03. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 0.85, 1.11, 0.66 und 0.76 Stunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug 200 l und die Gesamtkörperclearance 5 l/min.

■ Pharmakodynamik

Das, aus Capecitabin gebildete 5-FU scheint einerseits die Methylierung der Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure zu unterbinden, woraus eine Störung in der Desoxyribonucleinsäuresynthese resultiert.

Weiters führt der Einbau von 5-FU zu einer Hemmung der RNS- und Proteinsynthese zweier für die Zellteilung und das Wachstum unentbehrlicher Mechanismen. Ein auf diese Weise potentiell herbeigeführter Thymidinmangel führt schlussendlich zum Zelltod. (Schüller J et al. 2000; Kono A et al. 1983; Miwa M et al. 1998; Diaso R B and Harris B E 1989; Khor S P et al. 1997; Austria Codex 2013; Miwa M et al. 1998)

B. Erlotinib (Handelsname Tarceva®)



■ Chemie

Bei Erlotinib handelt es sich um ein sogenanntes „small molecule“, welches in der Lage ist, als Proteinkinase Inhibitor des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors zu fungieren.

■ Indikation

- first-line Therapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen
- als Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), wenn entweder vier Zyklen einer platin-assoziierten first-line Standardchemotherapie erfolglos waren oder wenn mindestens eine vorangegangene andere Chemotherapie keinen Erfolg brachte
- in Kombination mit Gemcitabine zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms

■ Metabolismus & Elimination & Pharmakokinetik

Erlotinib wird durch Enzyme der Cytochrom P450 Familie der Leber und hier vor allem von CYP3A4 und in begrenztem Maße auch von CYP1A2 metabolisiert. Insgesamt sind drei Wege des Metabolismus bekannt, erstens eine O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten sowie eine Oxidation zur Carbonsäure, zweitens Oxidation des Acetylenparts und anschließende Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure, sowie drittens die aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylbereiches.

Beim erst genannten Vorgang der Biotransformation der O-Demethylierung der Seitenketten kommt es zur Bildung von OSI-420 und OSI-413, deren

pharmakologische Aktivität gleichsam wie deren pharmakokinetisches Verhalten mit jenem von Erlotinib vergleichbar sind.

Annähernd 90% des Wirkstoffes werden über den Fäzes in Form seiner Metaboliten ausgeschieden, nur etwa 9% über die Nieren.

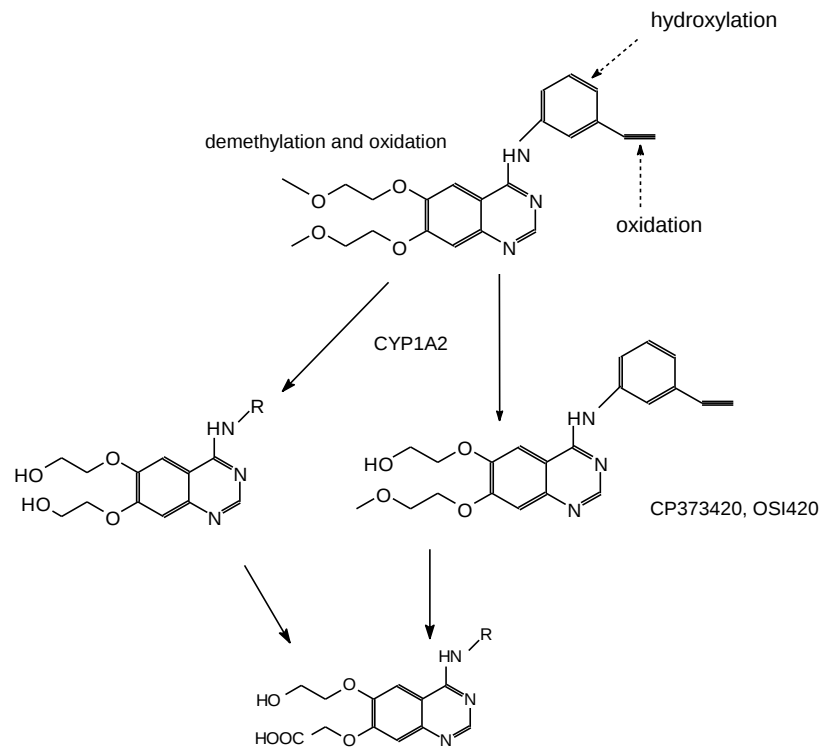


Abbildung 6: Grafische Darstellung der metabolischen Aktivierung von Erlotinib

Proteinbindung

Die Bindung von Erlotinib an Plasmaproteine und hierbei vor allem an Serumalbumin und α -1-saures Glykoprotein ist mit ungefähr 95% relativ hoch.

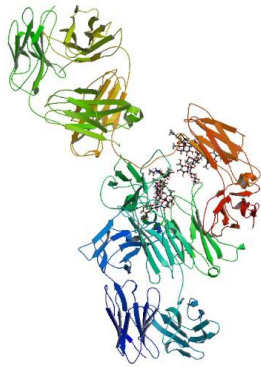
$$c_{\max} - t_{\max} - AUC_{0-\infty} - t_{1/2 \text{ el}} - V_{d \text{ app}} - Cl_{\text{tot}}$$

Basierend auf populations-pharmakokinetischen Untersuchungen, in denen sich herausstellte, dass Rauchen nahezu alle PK Parameter beeinflusst, werden in Folge immer zuerst die Parameter genannt, die sich auf Nichtraucher beziehen. Der Median für $c_{\max}$ lag bei 1.056 ng/ml bzw. bei 689 ng/ml. Das $t_{\max}$ ist nach ungefähr vier Stunden erreicht. Die $AUC_{0-\infty}$ betrug 18726 ng*h/ml bzw. 6718 ng*h/ml. Die mediane Eliminationshalbwertszeit betrug 36.2 Stunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug 232 l und die Gesamtkörperclearance 4.74 l/h.

- Pharmakodynamik

Erlotinib ist ein Hemmstoff der Tyrosinkinase des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (HER 1) und führt somit zu einer Inhibierung der intrazellulären Phosphorylierung von ebendiesem, wodurch die Zellproliferation unterbunden oder der Zelltod herbeigeführt wird. (Austria Codex 2013; Grunwald V and Hidalgo M. 2003; Moyer J D et al. 1997; Pollack V A et al. 1999; EMA website)

C. Bevacizumab (Handelsname Avastin®)



■ Chemie

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen rekombinant hergestellten humanisierten monoklonalen Antikörper mit dem Zweck den sogenannten Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zu blockieren um eine Bindung an seine Zielstrukturen zu verhindern und dadurch die Gewebsangiogenese zu unterbinden.

■ Indikation

- a. Therapie des metastasierten Kolon- bzw. Rektumkarzinoms in Kombination mit einer Fluoropyrimidin basierenden Chemotherapie
- b. bei metastasiertem Mammakarzinom als first-line Therapie in Kombination mit Paclitaxel oder kombiniert mit Capecitabin, wenn andere Chemotherapieschemata einschließlich solcher mit Taxanen bzw. mit Anthracyclinen nicht in Frage kommen
- c. bei inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiv auftretendem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom zusätzlich zur platin-assoziierten Chemotherapie, als first-line Therapie
- d. zur first-line Therapie bei fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom zusammen mit Interferon alfa-2a
- e. bei fortgeschrittenem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, kombiniert mit Carboplatin und Paclitaxel bzw. bei Auftreten eines platin-sensitiven Rezidivs eines dieser Tumore in Kombination mit Gemcitabine und Carboplatin, sofern Bevacizumab oder ein anderer VEGF-Inhibitor nicht bereits in einem vorangegangenen Therapieschema zum Einsatz gekommen sind

- Metabolismus & Elimination & Pharmakokinetik

Der Metabolismus und die Elimination von Bevacizumab ähneln jenem des körpereigenen Immunglobulins G. Der Abbauprozess des Arzneistoffes, der auch den der Endothelzellen beinhaltet, ist vorwiegend proteolytischer Natur und findet ubiquitär im Organismus statt. Die typischen „Eliminations Organe“ Leber und Nieren spielen hier eine untergeordnete Rolle.

$$c_{\max} - AUC_{0-\infty} - t_{1/2 \text{ el}} - V_{d\text{app}} - Cl_{\text{tot}}$$

Bei Dosierungen zwischen 5-10 mg/kg betrug das $c_{\max}$ 206 µg/ml. Die $AUC_{0-\infty}$ betrug 1073 µg*d/ml (bei 3 mg/kg) bzw. 3730 µg*d/ml (bei 10 mg/kg). Die Bindung der IgG Domäne an den FcRn-Rezeptor ist für die lange terminale Halbwertszeit von 18 Tagen bei weiblichen bzw. 20 Tagen bei männlichen Patienten verantwortlich. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug 3.0 l und die Gesamtkörperclearance 0.23 l/d.

- Pharmakodynamik

Durch die zielgerichtete Bindung von Bevacizumab an den endothelialen Gefäßwachstumsfaktor VEGF verhindert der Wirkstoff die Vaskularisierung von Tumorzellgewebe und ruft dadurch eine Unterversorgung des Tumors mit Sauerstoff und Nährstoffen hervor. Auf diese Weise kommt es zu einer Hemmung seines Wachstums. (Austria Codex 2013; www.gene.com)

2. Rationale

Prinzipiell ist bei derartigen Arzneimittelkombinationen zu beachten, dass keine unerwünschten pharmakokinetischen Interaktionen zwischen den einzelnen Arzneistoffen auftreten. Grundsätzlich können Wechselwirkungen über folgende Mechanismen entstehen:

- (1) Direkte intermolekulare Wechselwirkungen
- (2) Proteinbindung bei ähnlichen oder identen Bindungsmechanismen
- (3) Bindung an Biopolymere wie Lipoproteine oder Lipide; in seltenen Fällen auch Nucleinsäuren
- (4) Enzymatische Aktivierung (Prodrugs)
- (5) Metabolismus über Arzneimittel metabolisierende Enzyme (kompetitiv/nicht kompetitiv)

In der vorliegenden Untersuchung kommt noch der Aspekt der unterschiedlichen Arzneistoffdosierung hinzu:

- Capecitabin 4 Dose Levels (500 mg; 650 mg; 800 mg; 900 mg)/m²
- Erlotinib 2 Dose Levels (100 mg; 150 mg)
- Bevacizumab 2 Dose Levels (5mg; 10mg)/kg

Bei derartigen Untersuchungen ist eine pharmakokinetische Abklärung potentieller Wechselwirkungen zwingend erforderlich. Weiters ist bei Dosisescalationsstudien abzuklären, ob die Pharmakokinetik linear bleibt.

2.1 Studiendesign

Bei der REBECA Studie (EUDRACT #2008-004444-36) handelt es sich um eine klinische Phase 1b Untersuchung, welche das Ziel verfolgte, ein neues Kombinationschemotherapieschema mit den bereits erwähnten Arzneistoffen bei lokal fortgeschrittenem inoperablen und/oder metastasierten Pankreaskarzinom zu erproben.

Die Studie gliederte sich in zwei Teile wie folgt:

1. Teil–Primärer Endpunkt

- Bestimmung der MTD von Capecitabin, Erlotinib und Bevacizumab als Dreifachkombination zur first-line Therapie lokal fortgeschrittener, inoperabler sowie bereits metastasierter Tumore
- Festsetzung der vorläufigen Dosierung (PRD) für den zweiten Teil der Studie

1. Teil–Sekundärer Endpunkt

- Durchführung pharmakokinetischer Untersuchungen

2. Teil–Primärer Endpunkt

- Überprüfung der Toxizität und Verträglichkeit der PRD in größeren Patientenkohorten um die endgültige empfohlene Dosis (DRD) zu bestimmen

2. Teil–Sekundärer Endpunkt

- Bestimmung der Effektivität des Behandlungsregimens unter Anwendung der in Teil 1 vorläufig festgesetzten Dosen aller Wirkstoffe in Bezug auf:
 - Objektive Ansprechrates (OR)
 - Zeit bis zur erneuten Tumorprogression (TTP)
 - Krankheitskontrollrate (DCR)
 - Prozentsatz progressionsfreier Patienten nach sechs Monaten (FFP)
 - Gesamtüberleben (OS)

2.2 Verabreichungsschemata der chemotherapeutischen Medikation

Tabelle 2: Verabreichungsschema der chemotherapeutischen Medikation

Woche	Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3	
	1	2	3	4	5	6
D L 1	CCB		CCB		CCB	
	ERL		ERL		ERL	
	Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ	
	500 mg/m ² BSA 2x täglich					
	100 mg täglich					
	5 mg/kg BW am Tag 1					
D L 2	CCB		CCB		CCB	
	ERL		ERL		ERL	
	Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ	
	650 mg/m ² BSA 2x täglich					
	100 mg täglich					
	5 mg/kg BW am Tag 1					
D L 3	CCB		CCB		CCB	
	ERL		ERL		ERL	
	Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ	
	800 mg/m ² BSA 2x täglich					
	100 mg täglich					
	5 mg/kg BW d1					
D L 4	CCB		CCB		CCB	
	ERL		ERL		ERL	
	Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ	
	900 mg/m ² BSA 2x täglich					
	100 mg täglich					
	5 mg/kg BW am Tag 1					
D L 7	CCB		CCB		CCB	
	ERL		ERL		ERL	
	Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ	
	800 mg/m ² BSA 2x täglich					
	150 mg täglich					
	5 mg/kg BW am Tag 1					
D L 8	CCB		CCB		CCB	
	ERL		ERL		ERL	
	Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ		Tag 1; BVZ	
	800 mg/m ² BSA 2x täglich					
	150 mg täglich					
	10 mg/kg BW am Tag 1					

2.3 Medizinische Zentren

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte sowohl in der 3. Medizinischen Abteilung für Onkologie und Hämatologie, Ludwig Boltzmann Institut für angewandte Krebsforschung des Kaiser Franz Josef Spitals als auch in der 5. Medizinischen Abteilung mit Onkologie des Krankenhauses Hietzing.

2.4 Einschlusskriterien

Patienten die an der Studie teilnehmen wollten, mussten die nun folgenden Kriterien erfüllen:

- histologisch oder zellbiologisch bestätigtes Pankreasadenokarzinom in feststellbarem und/oder nicht feststellbarem lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierten Stadium (klassifiziert nach den Richtlinien der 6th edition of the American Joint Commission on cancer staging system for pancreatic adenocarcinoma)

- keine vorangegangene Behandlung der zuvor beschriebenen Erkrankung abgesehen von einer adjuvanten (Chemo)therapie mit Ausnahme der drei in dieser Studie vorkommenden Arzneistoffe
- Lebenserwartung von mehr als zwölf Wochen
- entsprechende Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion
- schriftliche Patientenvereinbarung (informed consent)

2.5 Patientendetails

Von jedem Patienten, der schlussendlich an der Studie teilnahm, wurden folgende Parameter protokolliert:

1. allgemeine Informationen:

- Geschlecht [m. f]
- Alter [y]
- Bodymass Index [BMI]
- Körpergröße [cm]
- Körpergewicht [kg]
- Körperoberfläche [m²]

2. spezielle Laborparameter

- Bilirubin, Transaminase
- Kreatininclearance

3. Dosis der einzelnen Arzneistoffe

- Capecitabin -Anzahl der Tabletten [N]
 -Dosis [mg/m²]
 -Gesamtdosis [mg]
- Erlotinib -Dosis [mg]
 -Gesamtdosis [mg]
- Bevacizumab -Dosis [mg/kg]
 -Gesamtdosis [mg]

4. Medikation und Comedikation

Vor Beginn und während der Therapie mitverabreichte Medikamente wurden für jeden Patienten in separaten Listen schriftlich festgehalten.

2.6 Probennahme-Transport-Lagerung

Die Plasmaproben wurden durch Entnahme von 5.0 ml Blut aus der Kubitalvene generiert, indem das so gewonnene Vollblut nach Überführung in heparinisierte Röhrchen bei 2500 U/min für 10 Minuten zentrifugiert wurde. Anschließend wurde 1.0 ml des Überstandes in ein Eppendorf Gefäß pipettiert, welches unmittelbar bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum Transport in unser Department aufbewahrt wurde.

Die Zeitpunkte der Probennahme wurde wie folgt festgesetzt: 0 (pre-dose), 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 Minuten nach der ersten Einnahme der Tabletten.

Während des Transports vom Spital ins analytische Labor wurden die Plasmaproben auf Trockeneis gelagert. Auf dem beiliegenden Transportprotokoll wurden Datum, Uhrzeit, Transportdauer sowie Temperatur des Transportgefäßes und die Unterschrift des Übernehmers dokumentiert.

Die gelieferten Proben wurden in unserem Labor bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum Tag der Analyse weiter aufbewahrt.

2.7 Gerätetabelle

Tabelle 3: Liste der verwendeten Laborgeräte

Tiefkühlschrank	Forma Scientific
Tiefkühlschrank	Thermo Scientific Forma 900 Series
TechneDri-Block DB-2A	Aigner Laborbedarf GmbH
Festphasenextraktionseinheit	Alltech
Vakuumpumpe	Vacuubrand MZ 2C
Zentrifuge klein	VWR Galaxy 16 DH
Zentrifuge groß	Heraeus Labofuge 400
Eppendorf Pipette blau, gelb, schwarz	Eppendorf AG
Ultraschallbad	Bandelin Sonorex
Magnetrührer	Heidolph MR 3001 K
pH Meter	Thermo Scientific Orion 2 Star
Autosampler	La Chrom L-7200, Merck-Hitachi
Säulenofen	Shimadzu CTO-10A
Pumpe	La Chrom L-7120, Merck-Hitachi
Detektor	La Chrom L-7400, Merck-Hitachi
Säule CCB	Merck
Säule DFUR, DFUR	Supelco
Degasser	VWR Model 2003
Analytische Waage	Sartorius Handy H110
Vortexer	Star Lab Vortex Mixer Velp Scientifica
Sampler Vials, Septen	Chromacol

2.8 Analytik

Die Isolierung von Capecitabin und seinen Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR aus dem Plasma erfolgt durch eine selektive und empfindliche Festphasenextraktionsmethode. Sodann werden die erhaltenen Fraktionen in separate HPLC Analysensysteme eingebracht und dadurch die Peakflächen der drei Verbindungen im Plasma bestimmt. Zur Berechnung der tatsächlichen Konzentration bedient man sich mittels externer Standards zuvor erstellter Eichgeraden.

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung der Patientendaten, der Rohdaten der gemessenen Plasmakonzentrationen, sowie der abschließend durch die pharmakokinetische Berechnung erhaltenen Werte erfolgte durch die Software GraphPad Prism 6.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA):

- Anzahl der Patienten [N]
- Arithmetisches Mittel [$MEAN_A$]
- Geometrisches Mittel für log-normalverteilte Parameter [$MEAN_G$]
- Median [MED]
- Minimum [MIN]
- Maximum [MAX]
- Standardabweichung [SD]
- Standard Error [SE]
- Variationskoeffizient [CV]
- Range [RANGE]: Maximum–Minimum
- Skewness [SKW]: Mittelwert–Median
- 95% Konfidenzintervall [$CI_{95\%}$]

Potentiell auftretende statistische Ausreißer, identifiziert durch den Ausreißer Test nach Grubbs werden von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen.

Weitere zur Anwendung kommende statistische Testverfahren:

- F-Test
- Students t-test
- Wilcoxon signed-rank Test
- Varianzanalyse, Kruska Wallis

2.10 Auswertung

Da im Design einer Dosiseskalationsstudie unterschiedliche Arzneistoffdosierungen in den einzelnen Patientenkohorten vorgesehen sind, sollen sowohl die Plasmakonzentrationen als auch die berechneten pharmakokinetischen Parameter der einzelnen Kohorten miteinander verglichen werden und eventuell daraus resultierende Unterschiede auf ihre statistische Signifikanz überprüft werden.

2.11 Data storage

Nach den Regeln der GLP (Good laboratory practice) müssen die generierten Analysendaten sowie die Ergebnisse der statistischen Auswertungen sowohl auf externen Speichermedien als auch in gedruckter Form aufbewahrt werden.

3. Probenvorbereitung und Analytik

Da Capecitabin und seine Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR unterschiedliche chemische Eigenschaften aufweisen, gelangten nicht nur separate Extraktionsverfahren sondern auch jeweils spezifische reversed-phase HPLC Analysensysteme für die Quantifizierung der Plasmakonzentrationen der einzelnen Komponenten zur Anwendung, obwohl in der Literatur auch Verfahren zu finden sind, die eine Bestimmung aller Verbindungen in einem einzigen Assay ermöglichen. (Zufia L et al. 2004; Dhananjeyana M R et al. 2007)

Der daraus resultierende Mehraufwand, zwei individuelle Systeme zu etablieren und zu validieren wurde zugunsten höherer Empfindlichkeit und besserer Wiederfindungsraten in Kauf genommen, um exakte und vor allem verlässliche Ergebnisse für die später folgenden pharmakokinetischen Berechnungen zu erhalten.

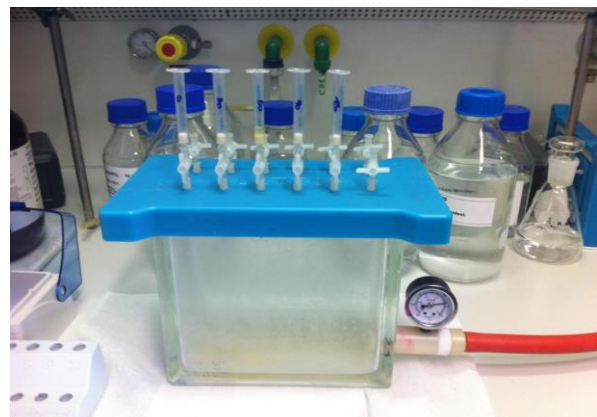
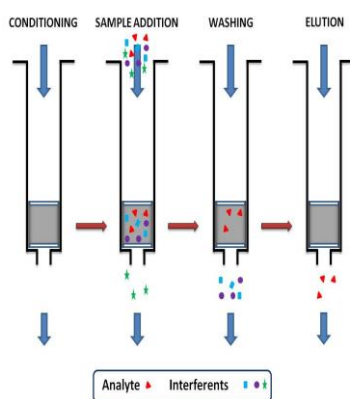
3.1 Probenvorbereitung

Die in Eppendorf Gefäßen ($V = 1.0 \text{ ml}$) bei -80°C aufbewahrten Plasmaproben wurden in einem Thermoblock bei einer Temperatur von 36°C schonend aufgetaut und im Anschluss daran drei Minuten bei $13\,000 \text{ U/min}$ zentrifugiert um etwaige in der Probe vorhandenen Schwebstoffe, die zu einer Verstopfung der in weiterer Folge benutzten Festphasenextraktionskartuschen führen hätten können, zu beseitigen. Sodann wurde der Überstand vorsichtig mit einer Eppendorf Pipette abgehoben und in die Kartusche pipettiert.

3.2 Festphasenextraktion

Die Festphasenextraktion (SPE) dient dem Zweck der Reinigung und Anreicherung der Zielsubstanz. Ihr Funktionsprinzip beruht auf Wechselwirkung der Verbindungen mit der stationären oder mobilen Phase des Systems. Durch Bindung des Analyten an die in der Extraktionskartusche befindliche Matrix ist es möglich, unerwünschte bzw. störende Verbindungen oder Verunreinigungen abzutrennen.

Wie in der unteren Abbildung schematisch dargestellt, muss die Kartusche zunächst vorkonditioniert und aktiviert werden, um sie für die Beladung mit Probenmaterial vorzubereiten. Danach wird die Probe aufgetragen. Es folgt ein sogenannter Waschschriff, bei dem alle unerwünschten Komponenten entfernt werden. Schlussendlich wird durch einen finalen Elutionsschritt die Zielsubstanz von der Matrix gelöst, aufgefangen und kann dann in das HPLC Analysensystem eingebracht werden.



(Linke Abbildung: Lucci P. et al. 2012)

Abbildung 7: Schematische und fotografische Darstellung der Festphasenextraktion

Die Festphasenextraktion für Capecitabin wurde bei den Plasmaproben wie folgt durchgeführt:

- 1) 1 ml Methanol → Aktivierung der Kartusche
- 2) 1 ml H₂O → Konditionieren der Kartusche
- 3) Auftragen von 1 ml Probe
- 4) 1 ml Waschflüssigkeit 95% H₂O / 5% Methanol (v/v)
- 5) Elution von Capecitabin mit 1 ml Methanol bei 500 U/min für 3 Minuten

Die Festphasenextraktion für 5'-DFCR und 5'-DFUR wurde bei den Plasmaproben wie folgt durchgeführt:

- 1) 1 ml Methanol → Aktivierung der Kartusche
- 2) 1 ml H₂O → Konditionieren der Kartusche
- 3) Auftragen von 1 ml Probe
- 4) Elution der beiden Metaboliten mit 1 ml bestehend aus 95% H₂O / 5% Methanol (v/v) bei 500 U/min für 3 Minuten

3.3 Validierung der analytischen Assays

Um später eine exakte Interpretation der Ergebnisse der Studie zu ermöglichen, bedarf es besonders im Bereich klinischer Untersuchungen Analysenmethoden, die nicht nur zuverlässige, präzise und reproduzierbare Messergebnisse liefern, sondern auch entsprechend empfindlich sind um gegebenenfalls niedrige Arzneistoffkonzentrationen im Plasma verlässlich detektieren zu können. Um dies sicherzustellen, wurden wie bereits eingangs erwähnt, beide Analysenmethoden in Bezug auf Selektivität, Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit, Wiederfindungsrate und Robustheit validiert.

3.3.1 Validierung der Analysenmethode für Capecitabin

In einer von unserer Arbeitsgruppe bereits im Jahr 2010 eingereichten Publikation von Farkouh A et al. wurde die Validierung eines analytischen Assays für Capecitabin beschrieben. Diese Methode diente als Grundlage für die

Quantifizierung des Arzneistoffes aus den Plasmaproben der Patienten, die an der in dieser Arbeit beschriebenen REBECA Studie teilnahmen. (Farkouh et al. 2010)

Tabelle 4: Eckdaten des chromatographischen Systems von Capecitabin

HPLC Methode	Umkehrphase (reversed-phase)
Säule	LiChrospher® 100 RP-18e (5 µm; Merck, Darmstadt, Germany)
Eluent	H ₂ O/Methanol 50/50 (v/v)
Fluß	0.5 ml/min
Temperatur	36° C
Injektionsvolumen	10 µl
Druck	68 bar
Elutionsart	isokratisch
Detektionswellenlänge	240 nm

3.3.2 Validierung der Analysenmethode für 5'-DFCR und 5'-DFUR

Tabelle 5: Eckdaten des chromatographischen Systems von 5'-DFCR und 5'-DFUR

HPLC Methode	Umkehrphase (reversed-phase)
Vorsäule	LiChrospher® 100 RP-18 5 µm
Säule	Discovery® RP-16 amide (15 cm x 4.6 mm, 5 µm; Supelco, Bellefonte, PA, USA)
Eluent	Eluent A: 10 mM Ammonacetat in H ₂ O/Methanol 90/10 (v/v) Eluent B: 10 mM Ammonacetat in H ₂ O/Methanol 10/90 (v/v)
Fluß	0.8 ml/min
Temperatur	36° C
Injektionsvolumen	30 µl
Druck	78 bar
Elutionsart	Gradient
Detektionswellenlänge	254 nm

3.4 Kalibrierung der analytischen Systeme

Da der UV/VIS-Detektor des HPLC Analysengerätes als Ergebnis nur Peakflächen liefert, muss, um Rückschlüsse auf die Konzentration ziehen zu können, entweder ein interner oder ein externer Standard zur Berechnung herangezogen werden.

Nachdem wir uns für die Berechnungsmethode mittels externen Standards entschieden hatten, mussten sowohl für CCB als auch für die beiden Metabolite jeweils Kalibrationsgeraden in den Bereichen der zu erwartenden Plasmakonzentrationen erstellt werden.

Durch anschließende lineare Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate der pipettierten Eichpunkte und dem sich daraus ergebenden Anstieg der Gerade kann die tatsächliche Arzneistoffkonzentration in den Plasmaproben bestimmt werden.

Bei der von mir angewendeten und validierten Methode wurde die Eichgerade über einen Konzentrationsbereich von 0.156, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0 µg erstellt.

3.5 Pharmakokinetische Berechnungen und Statistik

Die Pharmakokinetik befasst sich mit all jenen Vorgängen im Körper, die der Wirkstoff ab dem Zeitpunkt nach seiner Verabreichung durchläuft. Dazu zählen die Freisetzung (Liberation), die Aufnahme in den Blutkreislauf (Absorption), die Verteilung im Organismus (Distribution), die Verstoffwechselung (Metabolism) sowie letzten Endes die Ausscheidung (Excretion).

Unter Zuhilfenahme mathematischer Formeln und Gleichungen ist es möglich, die an und für sich komplizierten Prozesse, die einem Arzneistoff in vivo widerfahren, darzustellen und wichtige pharmakokinetische Kenngrößen zu berechnen. Je nach Art und Komplexität des verwendeten Berechnungsmodells können so mehr oder weniger Informationen über das Verhalten des Arzneistoffes im Körper ermittelt werden.

3.5.1 pharmakokinetische Modelle

Pharmakokinetische Modelle repräsentieren nicht die tatsächlichen von statt gehenden LADME-Abläufe, sondern liefern allenfalls Näherungswerte. Das liegt im Wesentlichen daran, dass diese sogenannten „Modelle“ den menschlichen Körper stark vereinfacht in einzelne „Räume“ -auch Kompartimente genannt- unterteilen, in denen der Wirkstoff die oben erwähnten Prozesse durchläuft und in denen er sich dadurch mehr oder weniger lang „aufhält“.

Trotz dieses Umstandes sind die dadurch berechneten Parameter für die Interpretation des Verhaltens eines entsprechenden Arzneistoffes unabdingbar und finden in präklinischen wie klinischen Untersuchungen sowie in Bioäquivalenzstudien breiten Einsatz.

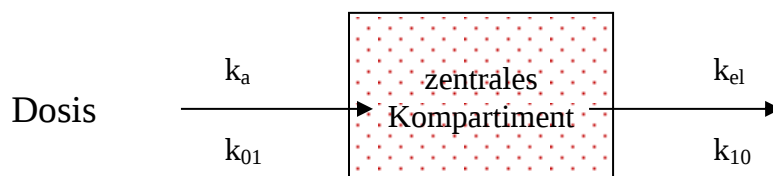
a. Non-compartment model (NCA)

Hierbei handelt es sich um die einfachste Möglichkeit mathematisch, mittels der Methode der kleinsten Quadrate die wichtigsten pharmakokinetischen Kenngrößen zu berechnen. Bestimmt werden die totale AUC, die Konstante der terminalen Eliminationsphase, das scheinbare Verteilungsvolumen und die totale Clearance sowie die Eliminationshalbwertszeit. Da die Ermittlung der Werte „Model-frei“ erfolgt und diese ausschließlich von der AUC abhängen, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse besonders „robust“ sind. (Ritschel et al. 2009)

b. 1-compartment model (1CA)

Beim 1-Kompartiment Modell geht man von der Annahme aus, dass es neben einem Eliminationsprozess auch einen Absorptionsprozess gibt. Dieses Modell liefert exaktere Ergebnisse hinsichtlich der bereits erwähnten PK-Parameter und darüber hinaus kann eine Absorptionskonstante berechnet werden. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Aussagekraft stark von den Zeitpunkten der Probennahme abhängig ist.

Schematische Darstellung des 1-Kompartiment Modells



Das Verhalten eines Arzneistoffes kann auch nach Modellen mit zwei oder mehr Kompartimenten verlangen was grundsätzlich möglich ist. Generell gilt jedoch, je komplizierter das Modell, desto mehr Messpunkte sind nötig, um ein verlässliches und aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten bzw. überhaupt komplexe Modelle etablieren zu können.

3.5.2 Errechnete pharmakokinetische Parameter

bei non-kompartment Analyse (NCA)

$t_{\max}$	min
$C_{\max}$	$\mu\text{g/mL}$
t_{last}	min
C_{last}	$\mu\text{g/mL}$
AUC_{last}	$\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$
MRT_{last}	min
λ_z	1/min
Half-life λ_z	min
$AUC_{\text{extrapolated}}$	%
V_z	L
Cl	mL/h

bei 1-Kompartment Analyse (1CA)

$C_{\max}$	$\mu\text{g/mL}$
$t_{\max}$	min
AUC	$\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$
$k_{01} (k_a)$	1/min
$k_{10} (k_e)$	1/min
Cl/F	mL/min
$t^{1/2}_{\text{el}}$	min
$t^{1/2}_{\text{in}}$	min

4. Ergebnisse

4.1 Validierung

Der analytische Assay wurde in Bezug auf selectivity, recovery, linearity of assay, linearity of volume of injection, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), stability, robustness, precision and accuracy validiert, bevor mit der Quantifizierung der Metabolite aus den Patientenplasmaproben begonnen wurde.

4.1.1 Selectivity

Drei separat hergestellte Ansätze mit Leerplasma wurden, analog wie die zu untersuchenden Plasmaproben aufgearbeitet und im Anschluss daran mittels HPLC-System analysiert um potentiell auftretende Interferenzen, die die Bestimmung von 5'-DFCR und 5'-DFUR stören könnten, ausschließen zu können.

Abbildung 8 A bildet den Leerwert ab, da hier nur Leerplasma ohne Wirkstoff in das HPLC System injiziert wurde. 8 C veranschaulicht die Auftrennung der beiden Metabolite von mit 5'-DFCR und 5'-DFUR versetztem Leerplasma, wobei hier eine ausgezeichnete Trennung und keinerlei Peak-Überlagerungen mit Matrixkomponenten auftraten. Die beiden Peaks erscheinen mit annähernd gleichen Retentionszeiten wie im Phosphat-Puffer (Abbildung 8B), wo die Auftrennung beider Metabolite innerhalb von sieben Minuten erfolgte, mit einer Retentionszeit von 5.8 Minuten bei 5'-DFCR bzw. einer Retentionszeit von 6.4 Minuten bei 5'-DFUR. Ein in Abbildung 8 D dargestelltes Chromatogramm einer Patientenplasmaprobe (Abnahmezeitpunkt 90 min) zeigt, dass das chromatographische System in der Lage ist, die Peaks zu detektieren und zu trennen. Das Chromatogramm ist in seinem Erscheinungsbild mit jenem in 8 C bzw. jenem in 8 B, wobei in 8 B aufgrund des Puffers kein Matrixpeak vorhanden ist, ident.

Der Anstieg der Basislinie im Chromatogramm, der nach ungefähr zwölf Minuten auftritt, resultiert aus der Verwendung eines Gradientenprofils, bedingt durch eine Änderung der Dichte des Eluenten aufgrund seines sich ändernden Mischungsverhältnisses.

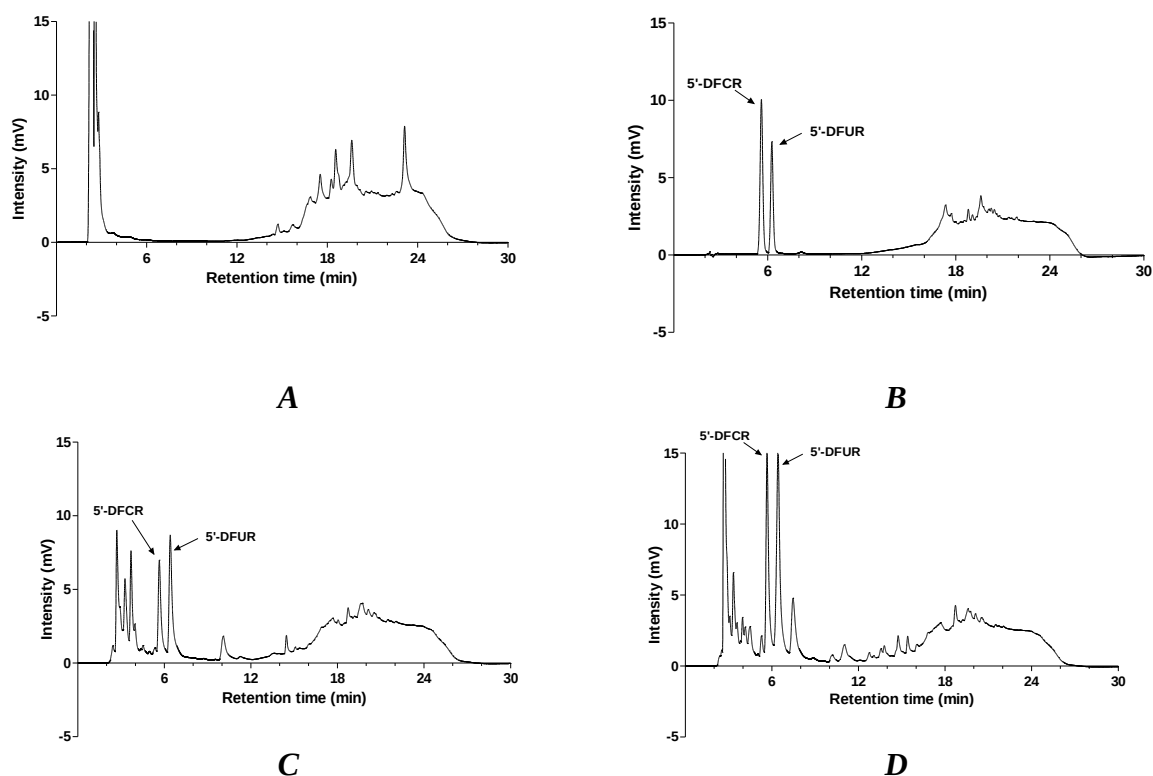


Abbildung 8: Chromatographische Trennung von Plasmaproben

4.1.2 Linearität des Analysenverfahrens: Kalibrationsgerade

Die Linearität der Kalibrationsgeraden über den Bereich von 0.156–5.0 μg war gewährleistet. Der Korrelationskoeffizient betrug 0.9996 bei 5'-DFCR bzw. 0.9992 bei 5'-DFUR. Bei der Berechnung des Anstiegs der Geraden ergaben sich außerdem sehr kleine Residuen. Eine detaillierte Darstellung aller relevanten Parameter findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Eigenschaften der Kalibrationsgeraden von 5'-DFCR und 5'-DFUR

Konzentration [$\mu\text{g/ml}$]		Mean area	Residual area	
5'-DFCR	0.156	8.05	0.200	
	0.312	11.48	0.616	Slope=19.32 $\pm$ 0.2710
	0.625	17.56	0.648	Y-intercept=4.835 $\pm$ 0.6387
	1.25	28.36	-0.629	R=0.9996
	2.5	51.41	-1.733	
	5.0	102.35	0.898	
5'-DFUR	0.156	1.37	1.778	
	0.312	5.02	1.378	Slope=25.96 $\pm$ 0.5215
	0.625	11.82	0.053	Y-intercept=-4.458 $\pm$ 1.229
	1.25	24.98	-3.013	R=0.9992
	2.5	58.84	-1.603	
	5.0	126.75	1.406	

4.1.3 Injektionsvolumen

Die Linearität des Injektionsvolumens der beiden Metabolite wurde überprüft, indem drei Versuchsansätze mit einer Konzentration von jeweils 1 µg/ml in Phosphat-Puffer quantifiziert wurden. Innerhalb des untersuchten Bereichs von 20 – 60 µl konnte die Linearität gewährleistet werden ($r=0.9994$).

4.1.4 Accuracy, precision and recovery

Die Intra-day accuracy and precision wurden durch Analyse von Probenkonzentrationen von 0.156, 1.25 und 5.0 µg am selben Tag bestimmt.

Die Inter-day accuracy and precision wurden ermittelt, indem die Probenröhrchen mit bereits zuvor erwähnter Konzentration der beiden Metabolite am Tag 1 sowie am Tag 7 analysiert wurden. In Tabelle 7 sind alle Daten übersichtlich zusammengefasst dargestellt. Abgezeichnet hat sich dabei, dass die Wiederfindungsrate von 5'-DFCR etwas besser war als jene von 5'-DFUR.

Tabelle 7: Recovery von 5'-DFCR und 5'-DFUR bei 0.156, 1.25, 5 µg

5'-DFCR	0.156 µg			1.25 µg			5 µg		
	Mean	SD	Recovery	Mean	SD	Recovery	Mean	SD	Recovery
1st Run ^a	0.14	0.019	90.36	1.24	0.094	99.22	4.99	0.108	99.89
2nd Run ^a	0.15	0.010	94.13	1.24	0.084	99.10	4.95	0.169	99.07
Day 1 ^b	0.14	0.019	90.36	1.24	0.094	99.22	4.99	0.108	99.89
Day 7 ^b	0.15	0.023	95.86	1.36	0.057	108.55	5.14	0.106	102.85
5'-DFUR									
1st Run ^a	0.13	0.021	84.68	1.18	0.178	94.26	4.96	0.202	99.28
2nd Run ^a	0.13	0.015	81.47	1.18	0.155	94.46	4.96	0.202	99.14
Day 1 ^b	0.13	0.021	84.68	1.18	0.178	94.26	4.96	0.202	99.28
Day 7 ^b	0.14	0.010	86.88	1.28	0.052	102.60	5.01	0.283	100.14

4.1.5 LOD und LOQ

Zur Bestimmung des Limits of Detection sowie des Limits of Quantification wurde Leerplasma mit chemischen Reinsubstanzen beider Metabolite versetzt. Hierbei wurden Verdünnungen von 0.0019, 0.039, 0.078 und 0.156 µg/ml hergestellt und anschließend chromatographiert, woraus ein LOD von 39 ng bei einem Signal:Rausch-Verhältnis von 1:5 resultierte. Das LOQ wurde mit 156 ng festgesetzt, da hier eine sehr hohe

Wiederfindung von 90.36% (5'-DFCR) bzw. von 84.86% (5'-DFUR) erzielt werden konnte.

4.1.6 Stabilität der Analyten

In bereits vorangegangenen Untersuchungen zeigte sich, dass es bei der Aufbewahrung der Metabolite bei -80°C mit der Zeit zu einer Abnahme der Konzentration in den Proben kam.

Diese Tatsache veranlasste uns, die Stabilität von 5'-DFCR und 5'-DFUR unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen und zu dokumentieren. Sowohl der Einfluss von wiederholten Einfrier- und Auftauprozessen als auch die Stabilität der Substanzen bei Raumtemperatur wurden überprüft. Hierzu wurden zunächst Konzentrationen von 0.312, 1.25 sowie 5.0 $\mu\text{g/ml}$ hergestellt und diese in weiterer Folge am Tag 1 und am Tag 7 chromatographiert. In einem Fall wurden die Autosamplerfläschchen in der HPLC Anlage belassen, im anderen Fall wurden sie bei -80°C aufbewahrt. In Tabelle 8 ist deutlich erkennbar, dass es innerhalb einer Woche zu einer signifikanten Abnahme der Konzentration beider Verbindungen kommt, wenn diese bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt im Bereich niedriger Konzentrationen. Eine einwöchige Lagerung bei -80°C hingegen führte zu einer Wiederfindungsrate die bei knappen 100% lag.

Tabelle 8: Stabilität von 5'-DFCR und 5'-DFUR bei Raumtemperatur und bei -80°C

	Wiederfindung in %			
	In der Anlage		bei -80°C	
	Tag 1	Tag 7	Tag 1	Tag 7
DFCR (μg)				
0.312	76.7	34.14	77.59	78.68
1.25	86.21	54.00	88.94	90.09
5.0	99.05	81.36	99.12	100.05
DFUR (μg)				
0.312	105.07	72.33	84.70	75.20
1.25	105.09	87.43	93.56	85.59
5.0	100.44	90.56	99.15	98.86

4.1.7 Robustheit der Analysenmethode

Eine Veränderung der mobilen Phase des chromatographischen Systems von einem ursprünglichen Verhältnis von 90:10 auf 95:5 führte zu einer Verlängerung der Retentionszeit von +2.28 min (± 0.064) bei 5'-DFCR bzw. +2.73 min (± 0.015) bei 5'-DFUR.

4.1.8 Säuleneigenschaften

Die Trennsäule des chromatographischen Systems wies folgende Parameter auf: Der Kapazitätenfaktor (k') betrug 1.41 (± 0.011), die Anzahl der theoretischen Böden (N/m) (nach den Richtlinien der Bestimmungen des Europäischen Arzneibuches; EUP) betrug 16 828 (± 1258.3) und der Asymmetriefaktor betrug 1.15 (± 0.122) für 5'-DFCR. Bei 5'-DFUR betrug k' 1.69 (± 0.008), N/m (EUP) 26491 (± 13562.8) und der Asymmetriefaktor 1.26 (± 0.045). Die Auflösung der Säule (EUP) betrug 1.51 (± 0.222) und die Selektivität (α) lag bei 1.20 (± 0.009). Der sogenannte SST-Test (system suitability test) wurde direkt auf der HPLC Anlage durchgeführt und lieferte die oben angegebenen Messwerte. Sie entsprechen den Anforderungen der GLP-Guidelines (Good Laboratory Practice) der European Medical Agency.

4.1.9 Einfluss von Einfrier- und Auftauprozessen auf die Stabilität der Stammlösungen

Hierzu wurde abermals Leerplasma mit den beiden chemischen Reinsubstanzen von 5'-DFCR und 5'-DFUR versetzt, um Konzentrationen von 1 µg/ml zu erhalten. Drei auf diese Art und Weise hergestellte Probenansätze wurden unmittelbar chromatographisch analysiert, danach zehn Tage bei -80°C aufbewahrt und erneut einer Analyse unterzogen. Die Konzentration beider Verbindungen nahm ab, wobei sie bei 5'-DFCR 34.99% betrug bzw. 13.73% bei 5'-DFUR.

4.1.10 Langzeitstabilität der Stammlösungen

Um die Langzeitstabilität bzw. Lagerfähigkeit bei -80°C zu überprüfen, wurden die chemischen Standards beider Verbindungen zunächst in einem Gemisch von Wasser-

Methanol (50:50; v/v) gelöst und Konzentrationen von 0.156. 1.25 und 5.0 µg/ml hergestellt.

Es stellte sich dabei heraus, dass 5'-DFCR und 5'-DFUR nur äußerst begrenzt lagerfähig sind und trotz Aufbewahrung bei -80°C die Haltbarkeit weniger als drei Monate betrug. Abermals zeigte sich, dass besonders im niedrigen Konzentrationsbereich eine deutliche Abnahme im Vergleich zum Ausgangswert erkennbar war. Im Detail betrug der Substanzverlust bei 5'-DFCR bei 0.156 µg=68.63%, bei 1.25 µg=67.50%, und bei 5.0 µg=65.61%; und bei 5'-DFUR bei 0.156 µg=33.07%, bei 1.25 µg=18.73%, und bei 5.0 µg=77.22%.

Eine rasche Aufarbeitung und Analyse von Plasmaproben von Patienten, die einem Drug Monitoring unterzogen werden, ist daher unbedingt erforderlich, um akkurate Messergebnisse zu gewährleisten und einen allfälligen Abbau des Arzneistoffes in der Probe und damit einhergehende niedrigere Plasmakonzentrationen möglichst hinten zuhalten.

4.2 Patientenkenndaten

Tabelle 9: Patientenkenndaten

	Nr	Pat ID	Geschlecht	Alter	Gewicht	KOF	Grösse	Gesamtdosis	Einzeldosis	mg/m ²	CCB	ERL	BVZ
DL 1	1	ZJ	F	52	67	1.77	166	1750	800	451.98	500 mg/m ²	100 mg	5 mg/kg
	2	BS	F	50	70	1.85	175	1900	950	513.51			
	3	PG	F	69	81	1.90	167	2000	1000	526.32			
	4	SH	F	49	58	1.63	164	1600	800	490.80			
	5	FL	F	57	67	1.75	166	1900	950	542.86			
	6	HS	M	70	82	1.93	169	1900	950	492.23			
	7	HI	F	73	80	1.80	157	1750	800	444.44			
DL 2	8	KF	M	73	71	1.81	169	2300	1150	635.36	650 mg/m ²	100 mg	5 mg/kg
	9	GJ	F	68	63	1.64	158	2150	1000	609.76			
	10	RB	F	70	63	1.73	170	2300	1150	664.74			
	11	WE	F	64	44	1.36	150	1750	800	588.24			
	12	PK	M	77	61	1.72	172	2150	1000	581.40			
	13	ZM	F	65	86	1.98	170	2600	1300	656.57			
DL 3	14	NM	M	65	84	2.06	183	3300	1650	800.97	800 mg/m ²	100 mg	5 mg/kg
	15	WH	M	80	70	1.81	170	2900	1450	801.10			
	16												
	17	ED	M	48	90	2.22	186	3600	1800	810.81			
	18	JT	F	59	56	1.65	170	2600	1300	787.88			
	19	DJ	M	74	65	1.75	170	2800	1650	942.86			
	20	EA	F	72	62	1.68	165	2600	1300	773.81			
	21	WH*	F	55	47	1.53	170	2450	1300	849.67			

	Nr	Pat ID	Geschlecht	Alter	Gewicht	KOF	Grösse	Gesamtdosis	Einzeldosis	mg/m ²	CCB	ERL	BVZ
DL 4	23	GS	M	55	73	1.89	176	3450	1800	952.38	900 mg/m2	100 mg	5 mg/kg
	24	RJ	M	69	67	1.77	169	3150	1500	847.46			
	25												
	26												
	27	GG	M	59	78	1.96	178	3500	2000	1020.41			
	28	PF	M	68	97	2.19	183	4000	2000	913.24			
	29	WE	M	58	70	1.93	186	3500	1500	777.20			
DL 7	30	JW	M	69	72.5	1.88	174.5	3000	1500	797.87	800 mg/m2	150 mg	5 mg/kg
	31	HK	M	68	60	1.76	179	2900	1450	823.86			
	32	MH	M	54	71	1.88	178	3000	1500	797.87			
DL 8	33	VW	M	65	64	1.78	175	2800	1300	730.34	800 mg/m2	150 mg	10 mg/kg
	34	FF	W	50	65	1.65	156	2600	1300	787.88			
	35	MR	W	66	58	1.61	162	2600	1300	807.45			

4.2.1 Allgemeine Laborparameter

Tabelle 10: Patientenbezogene Laborparameter

Parameter	Unit	Normalbereich*	Pat 1	Pat 2	Pat 3	Pat 4	Pat 5	Pat 6	Pat 7
Calcium	mmol/L	2.2 - 2.7	2.33	2.37	2.26	2.33	4.65	2.21	2.45
BUN	mg/dL	5 - 23	13.41	16.91	12.2	17.53	58.06	37.24	18.81
Uric Acid	mg/dL	2.5-5.7(f); 3,5-7(m)	4	4.4	4	3.3	16.3	5.3	9
Glucose	mg/dL	70 - 100mg (nücht.)	123	110	310	98	106	129	159
Protein (Total)	g/L	66 - 83	77	76	78	83	76	69	86
Albumin	g/L	35 - 40	45.2	45	33.4	47.5	38.8	30.8	47.7
Total Bilirubin	mg/dL	< 1.1	0.58	0.42	0.33	0.64	1.14	0.38	1.16
Alk. Phosphat.	U/L	55-147(f); 70-175(m)	166	160	447	50	318	106	65
SGOT (ASAT)	U/L	-15 (f) -19 (m)	39	54	19	20	99	39	40
SGPT (ALAT)	U/L	-19(f) - 23 (m)	53	69	22	30	114	28	39
GGT	U/L	4 - 18 (f) < 65 (m)	264	184	1124	30	754	143	54
LDH	U/L	120 - 240	197	204	149	123	217	231	205
Sodium	mmol/L	135 - 144	142	140	134	141	140	140	143
Potassium	mmol/L	3.5 - 4.7	4	4.7	3.5	4.4	3.1	4.1	3.9
Chloride	mmol/L	97 - 108	105	103	98	106	95	97	104
Creatinine	mg/dL	0.6-1.2(f); 0.7-1.4(m)	0.69	1.02	0.68	0.79	2.25	1.04	0.82
Phosphate	mmol/L	0.84 - 1.45	1.09	1.46	1.04	1.19	1.03	1.18	0.9

Parameter	Unit	Normalbereich*	Pat 8	Pat 9	Pat 10	Pat 11	Pat 12	Pat 13
Calcium	mmol/L	2.2 - 2.7	2.49	2.25	2.33	2.46	2.16	2.17
BUN	mg/dL	5 - 23	20.83	8	15.4	19.19	20.22	16.31
Uric Acid	mg/dL	2.5-5.7(f); 3,5-7(m)	6.1	4.2	2.5	4	4.1	6.2
Glucose	mg/dL	70 - 100mg (nücht.)	197	131	228	105	102	107
Protein (Total)	g/L	66 - 83	82	68	69	76	66	67
Albumin	g/L	35 - 40	38.9	38.2	40.9	44.2	43.4	43.1
Total Bilirubin	mg/dL	< 1.1	0.45	1.17	0.47	0.29	0.51	0.5
Alk. Phosphat.	U/L	55-147(f); 70-175(m)	48	155	90	69	79	35
SGOT (ASAT)	U/L	-15 (f) -19 (m)	27	28	38	27	26	20
SGPT (ALAT)	U/L	-19(f) - 23 (m)	14	48	67	27	21	16
GGT	U/L	4 - 18 (f) < 65 (m)	20	71	79	21	37	41
LDH	U/L	120 - 240	158	156	196	147	158	210
Sodium	mmol/L	135 - 144	131	142	138	144	146	143
Potassium	mmol/L	3.5 - 4.7	5.4	3	4.8	4.8	4.7	4.2
Chloride	mmol/L	97 - 108	95	106	101	107	110	107
Creatinine	mg/dL	0.6-1.2(f); 0.7-1.4(m)	1.02	0.6	0.51	0.72	0.97	0.69
Phosphate	mmol/L	0.84 - 1.45	0.95	0.91	1	1.06	0.93	0.85

Parameter	Unit	Normalbereich*	Pat 14	Pat 15	Pat 16	Pat 17	Pat 18	Pat 19	Pat 20
Calcium	mmol/L	2.2 - 2.7	2.29	2.09	E X K L U D I E R T	2.21	2.22	2.03	2.32
BUN	mg/dL	5 - 23	23.47	23		11	10.61	11.08	23.46
Uric Acid	mg/dL	2.5-5.7(f); 3,5-7(m)	5.8	8.1		4.5	3.5	4.1	4.1
Glucose	mg/dL	70 - 100mg (nücht.)	122	217		197	83	172	127
Protein (Total)	g/L	66 - 83	82	6.3		7.3	73	68	76
Albumin	g/L	35 - 40	42.1	3.4		3.6	40.5	30.1	42.1
Total Bilirubin	mg/dL	< 1.1	0.47	1.24		1.83	0.79	0.33	0.92
Alk. Phosphat.	U/L	55-147(f); 70-175(m)	178	149		1488	324	265	129
SGOT (ASAT)	U/L	-15 (f) -19 (m)	47	34		49	36	50	25
SGPT (ALAT)	U/L	-19(f) - 23 (m)	59	34		47	46	28	27
GGT	U/L	4 - 18 (f) < 65 (m)	358	150		2391	179	153	80
LDH	U/L	120 - 240	316	283		186	282	132	208
Sodium	mmol/L	135 - 144	139	129		135	142	137	135
Potassium	mmol/L	3.5 - 4.7	4.8	4.1		4.5	4.1	4.9	4.7
Chloride	mmol/L	97 - 108	104	96		104	103	106	99
Creatinine	mg/dL	0.6-1.2(f); 0.7-1.4(m)	0.84	0.99		0.74	0.52	0.63	0.67
Phosphate	mmol/L	0.84 - 1.45	0.85	0.67		1.21	1.1	1.03	1.29

Parameter	Unit	Normalbereich*	Pat 21	Pat 22	Pat 23	Pat 24	Pat 25/26	Pat 27	Pat 28
Calcium	mmol/L	2.2 - 2.7	2.29	2.36	2.19	2.29	E X K L U D I E R T	2.47	2.13
BUN	mg/dL	5 - 23	15	8	23	13		15	19
Uric Acid	mg/dL	2.5-5.7(f); 3,5-7(m)	4.1	3.2	8.4	3.8		4.2	4.9
Glucose	mg/dL	70 - 100mg (nücht.)	162	136	97	146		362	88
Protein (Total)	g/L	66 - 83	76	67	70	70		74	71
Albumin	g/L	35 - 40	45.5	40.9	45.1	49.2		41.2	32.4
Total Bilirubin	mg/dL	< 1.1	0.2	0.3	0.4	0.8		0.77	0.57
Alk. Phosphat.	U/L	55-147(f); 70-175(m)	146	181	51	56		186	444
SGOT (ASAT)	U/L	-15 (f) -19 (m)	48	28	15	20		31	46
SGPT (ALAT)	U/L	-19(f) - 23 (m)	64	25	29	27		83	61
GGT	U/L	4 - 18 (f) < 65 (m)	76	153	27	18		358	455
LDH	U/L	120 - 240	198	155	108	193		166	223
Sodium	mmol/L	135 - 144	142	144	138	146		139	129
Potassium	mmol/L	3.5 - 4.7	4.2	4.7	4.3	4		4.2	4.5
Chloride	mmol/L	97 - 108	104	104	100	104		96	92
Creatinine	mg/dL	0.6-1.2(f); 0.7-1.4(m)	0.47	0.51	2.23	0.58		1.06	0.9
Phosphate	mmol/L	0.84 - 1.45	1.2	1.12	1.34	0.95		0.75	1.17

Parameter	Unit	Normalbereich*	Pat 29	Pat 30	Pat 31	Pat 32	Pat 33	Pat 34	Pat 35
Calcium	mmol/L	2.2 - 2.7	2.25	2.13	2.21	2.35	2.36	2.37	2.34
BUN	mg/dL	5 - 23	12	9	9	13	24	11	13
Uric Acid	mg/dL	2.5-5.7(f); 3,5-7(m)	3.5	5.2	5.4	3.4	4.1	4.5	2.6
Glucose	mg/dL	70 - 100mg (nücht.)	86	166	116	67	151	124	289
Protein (Total)	g/L	66 - 83	72	72	59	80	67	73	69
Albumin	g/L	35 - 40	35	32	-	38.4	36.2	39.1	33
Total Bilirubin	mg/dL	< 1.1	0.77	1.41	0.54	0.3	0.88	0.27	1.11
Alk. Phosphat.	U/L	55-147(f); 70-175(m)	583	259	126	805	225	114	826
SGOT (ASAT)	U/L	-15 (f) -19 (m)	46	52	24	51	36	78	24
SGPT (ALAT)	U/L	-19(f) - 23 (m)	46	39	20	40	42	76	29
GGT	U/L	4 - 18 (f) < 65 (m)	1139	173	19	77	325	159	476
LDH	U/L	120 - 240	219	191	132	360	259	254	233
Sodium	mmol/L	135 - 144	142	140	140	134	135	142	135
Potassium	mmol/L	3.5 - 4.7	3.9	3.7	3.6	4.3	3.9	4.2	4.4
Chloride	mmol/L	97 - 108	102	104	103	93	98	104	103
Creatinine	mg/dL	0.6-1.2(f); 0.7-1.4(m)	0.81	0.77	0.67	0.6	0.64	0.59	0.72
Phosphate	mmol/L	0.84 - 1.45	0.64	0.96	1.12	1.01	0.71	0.91	1.35

4.2.2 Tumormarker

Tabelle 11: Tumormarker

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CEA	ng/ml	—	—	—	3.03	387.2	50	2.04	2.22	5.31	7.55	2.28
CA 19-9	U/ml	—	—	—	172.5	493.5	4276	44.02	12937	285	50.78	392.8
CA 125	kU/l	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		12	13	14	15	17	18	19	20	21	22	23
CEA	ng/ml	25.9	1.33	176.6	44.3	41.16	97.12	5.33	4.02	46.89	10.09	1.96
CA 19-9	U/ml	2645	362.3	56239	5221.16	2.72	27647	509.5	3228	5.42	1089	191.7
CA 125	kU/l	—	—	—	—	716.9	—	—	—	—	—	—
		24	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
CEA	ng/ml	6.18	36.67	23.96	4.4	3.01	2.4	3946	26.31	10.21	5.6	
CA 19-9	U/ml	555	98497	1872	1.88	175.9	1150.04	75.02	6051	12.38	274.07	
CA 125	kU/l	—	—	—	—	—	—	—	—	—	341.9	

4.2.3 Plasmakonzentrationsrohdaten

Tabelle 12: Plasmakonzentrationsrohdaten

Dose Level 1

Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
1	0	0.000	0.000	0.000
1	30	1.600	6.199	2.044
1	60	0.230	2.598	11.759
1	90	0.050	1.264	6.397
1	120	LOQ	0.514	3.946
1	150	LOQ	0.274	3.577
1	180	LOQ	0.143	2.988
1	240	LOQ	LOQ	3.247
1	300	LOQ	LOQ	3.732
1	360	LOQ	LOQ	2.458
2	0	0.000	0.000	0.000
2	30	1.720	7.196	2.329
2	60	0.210	3.758	11.662
2	90	0.030	1.698	6.921
2	120	LOQ	1.185	3.972
2	150	LOQ	0.480	3.286
2	180	LOQ	0.411	2.807
2	240	LOQ	0.188	2.646
2	300	LOQ	0.134	3.034
2	360	LOQ	LOQ	2.684
3	0	0.000	0.000	0.000
3	30	3.458	2.050	3.235
3	60	1.927	2.036	4.416
3	90	0.773	2.021	3.364
3	120	0.388	1.289	2.640
3	150	0.149	0.164	LOQ
3	180	0.017	LOQ	LOQ
3	240	LOQ	LOQ	LOQ
3	300	LOQ	LOQ	LOQ
3	360	LOQ	LOQ	LOQ
4	0	0.000	0.000	0.000
4	30	LOQ	LOQ	LOQ
4	60	0.027	0.050	LOQ
4	90	0.068	0.332	0.826
4	120	0.200	0.976	3.689
4	150	0.180	1.794	3.739
4	180	0.177	1.762	3.657
4	240	0.036	0.638	2.384
4	300	LOQ	LOQ	LOQ
4	360	LOQ	LOQ	LOQ

Dose Level 1

Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
5	0	0.000	0.000	0.000
5	30	0.617	0.994	0.613
5	60	1.037	1.819	1.427
5	90	1.107	3.474	2.759
5	120	1.300	2.440	2.332
5	150	0.806	1.302	0.962
5	180	0.586	0.696	0.403
5	240	0.467	0.130	0.143
5	300	0.374	LOQ	LOQ
5	360	0.275	LOQ	LOQ
6	0	0.000	LOQ	LOQ
6	30	0.036	LOQ	LOQ
6	60	0.054	LOQ	LOQ
6	90	0.089	LOQ	LOQ
6	120	0.123	LOQ	LOQ
6	150	0.438	LOQ	LOQ
6	180	0.349	LOQ	LOQ
6	240	0.363	LOQ	LOQ
6	300	0.573	LOQ	LOQ
6	360	0.176	LOQ	LOQ
7	0	0.000	0.000	LOQ
7	30	2.565	0.255	LOQ
7	60	0.776	0.270	LOQ
7	90	0.219	0.143	LOQ
7	120	0.059	0.048	LOQ
7	150	0.020	LOQ	LOQ
7	180	LOQ	LOQ	LOQ
7	240	LOQ	LOQ	LOQ
7	300	LOQ	LOQ	LOQ
7	360	LOQ	LOQ	LOQ

Dose Level 2

Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
8	0	0.000	LOQ	LOQ
8	30	0.025	LOQ	LOQ
8	60	0.186	LOQ	LOQ
8	90	0.379	LOQ	LOQ
8	120	0.427	LOQ	LOQ
8	150	0.563	LOQ	LOQ
8	180	0.740	LOQ	LOQ
8	240	0.253	LOQ	LOQ
8	300	0.320	LOQ	LOQ
8	360	0.494	LOQ	LOQ
9	0	0.000	0.000	0.000
9	30	2.224	2.940	7.021
9	60	2.183	2.957	6.595
9	90	1.518	3.729	9.892
9	120	0.477	2.250	4.738
9	150	0.271	1.438	3.906
9	180	0.153	0.954	3.234
9	240	0.031	0.333	2.797
9	300	0.008	0.100	2.714
9	360	LOQ	LOQ	2.323
10	0	0.000	0.000	0.000
10	30	0.226	4.110	LOQ
10	60	0.764	7.130	1.462
10	90	0.876	3.890	2.783
10	120	0.292	1.827	2.735
10	150	0.107	1.165	LOQ
10	180	0.045	0.749	2.000
10	240	LOQ	0.250	LOQ
10	300	LOQ	0.113	LOQ
10	360	LOQ	0.075	LOQ
11	0	0.000	0.000	0.000
11	30	0.193	2.750	6.329
11	60	0.621	3.517	7.761
11	90	0.236	2.084	3.830
11	120	0.109	0.937	1.608
11	150	LOQ	0.595	0.922
11	180	LOQ	0.260	0.489
11	240	LOQ	0.058	LOQ
11	300	LOQ	0.022	LOQ
11	360	LOQ	LOQ	LOQ

Dose Level 2

Pat ID	Abnahmezeitpunkt	CCB	5'-DFCR	5'-DFUR
	[min]	[µg/ml]	[µg/ml]	[µg/ml]
12	0	0.000	0.000	0.000
12	30	1.473	2.276	3.656
12	60	1.094	3.758	7.135
12	90	0.407	2.483	3.776
12	120	LOQ	0.988	2.175
12	150	LOQ	0.724	1.058
12	180	LOQ	0.531	0.705
12	240	LOQ	0.121	0.113
12	300	LOQ	LOQ	LOQ
12	360	LOQ	LOQ	LOQ
13	0	0.000	0.000	0.000
13	30	0.160	0.475	0.658
13	60	0.839	2.287	4.171
13	90	0.599	3.263	8.491
13	120	0.524	3.133	8.948
13	150	0.323	1.904	5.682
13	180	0.142	1.250	3.549
13	240	LOQ	0.488	1.145
13	300	LOQ	0.216	0.525
13	360	LOQ	0.075	0.240

Dose Level 3

Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
14	0	0.000	0.000	0.000
14	30	LOQ	1.690	1.147
14	60	0.307	8.002	2.122
14	90	0.694	19.926	4.666
14	120	2.971	15.812	3.682
14	150	0.300	11.616	2.664
14	180	LOQ	8.380	2.050
14	240	LOQ	4.257	1.282
14	300	LOQ	2.215	2.309
14	360	LOQ	LOQ	LOQ
15	0	0.000	0.000	0.000
15	30	LOQ	0.057	LOQ
15	60	LOQ	0.165	0.120
15	90	0.919	0.560	0.850
15	120	1.309	6.129	6.179
15	150	5.588	10.356	10.946
15	180	6.225	6.529	8.147
15	240	1.598	2.289	2.612
15	300	0.450	0.934	1.512
15	360	0.383	LOQ	LOQ
17	0	0.000	0.000	0.000
17	30	0.171	1.581	0.211
17	60	4.413	4.499	1.843
17	90	4.100	6.829	3.673
17	120	2.825	6.225	3.865
17	150	1.251	3.918	2.002
17	180	0.622	3.310	1.450
17	240	0.226	2.172	0.629
17	300	0.098	1.490	0.235
17	360	0.084	1.030	0.154
18	0	0.000	0.000	0.000
18	30	2.287	8.141	6.755
18	60	0.309	4.275	3.865
18	90	0.068	2.507	2.069
18	120	0.028	1.416	0.951
18	150	0.025	0.908	0.552
18	180	0.015	0.652	0.230
18	240	0.008	0.487	0.062
18	300	0.008	0.469	LOQ
18	360	0.005	0.495	LOQ

Dose Level 3

Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
19	0	0.000	0.000	0.000
19	30	0.403	2.040	
19	60	2.388	2.884	0.507
19	90	10.626	5.943	2.478
19	120	12.966	9.287	4.516
19	150	4.809	8.754	3.262
19	180	2.135	5.346	2.001
19	240	0.207	3.144	0.599
19	300	LOQ	2.155	0.333
19	360	LOQ	1.679	0.131
20	0	0.000	0.000	0.000
20	30	1.457	3.169	2.599
20	60	2.321	4.787	3.741
20	90	1.500	5.450	6.426
20	120	0.329	2.607	3.021
20	150	0.213	1.841	2.362
20	180	0.096	0.717	1.350
20	240	LOQ	0.133	0.284
20	300	LOQ	LOQ	LOQ
20	360	LOQ	LOQ	LOQ
21	0	0.000	0.000	0.000
21	30	2.547	15.583	3.657
21	60	0.793	10.538	2.431
21	90	0.596	5.817	1.337
21	120	0.282	4.065	1.129
21	150	0.189	2.957	0.713
21	180	0.049	1.798	0.347
21	240	LOQ	0.950	LOQ
21	300	LOQ	0.530	LOQ
21	360	LOQ	LOQ	LOQ

Dose Level 4

Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
22	0	0.000	0.000	0.000
22	30	11.710	5.027	5.261
22	60	3.854	4.718	4.679
22	90	1.771	3.051	2.425
22	120	0.814	2.115	1.205
22	150	0.359	1.416	0.443
22	180	0.246	1.157	LOQ
22	240	0.085	LOQ	LOQ
22	300	LOQ	LOQ	LOQ
22	360	LOQ	LOQ	LOQ
23	0	0.000	0.000	0.000
23	30	0.649	LOQ	LOQ
23	60	2.071	4.204	6.451
23	90	1.316	3.639	7.467
23	120	0.476	2.115	3.426
23	150	0.198	1.323	1.618
23	180	0.099	0.723	0.909
23	240	LOQ	0.334	0.388
23	300	LOQ	0.309	LOQ
23	360	LOQ	LOQ	LOQ
24	0	0.000	0.000	0.000
24	30	2.287	6.440	12.706
24	60	0.423	2.726	4.704
24	90	0.106	1.239	1.977
24	120	0.037	0.595	0.767
24	150	LOQ	0.512	0.451
24	180	LOQ	0.361	0.254
24	240	LOQ	0.256	LOQ
24	300	LOQ	LOQ	LOQ
24	360	LOQ	LOQ	LOQ
27	0	0.000	0.000	0.000
27	30	1.036	LOQ	LOQ
27	60	10.785	5.501	3.329
27	90	4.271	2.614	4.248
27	120	1.605	1.784	2.740
27	150	0.504	2.495	2.823
27	180	0.164	2.405	1.375
27	240	0.057	LOQ	0.406
27	300	LOQ	LOQ	0.046
27	360	LOQ	LOQ	LOQ

Dose Level 4

Pat ID	Abnahmezeitpunkt	CCB	5'-DFCR	5'-DFUR
	[min]	[µg/ml]	[µg/ml]	[µg/ml]
28	0	0.000	0.000	0.000
28	30	3.557	3.960	3.978
28	60	3.246	4.653	4.942
28	90	3.518	10.089	9.424
28	120	0.700	3.892	4.886
28	150	0.372	2.646	3.335
28	180	0.317	1.882	2.924
28	240	0.158	0.972	2.588
28	300	0.111	0.435	1.844
28	360	0.057	0.192	1.283
29	0	0.000	0.000	0.000
29	30	0.296	0.320	0.273
29	60	0.296	0.567	0.462
29	90	1.178	2.543	2.090
29	120	2.457	6.307	4.337
29	150	2.217	4.120	3.180
29	180	1.414	2.918	3.006
29	240	0.176	1.389	1.083
29	300	0.029	0.527	LOQ
29	360	LOQ	0.195	LOQ

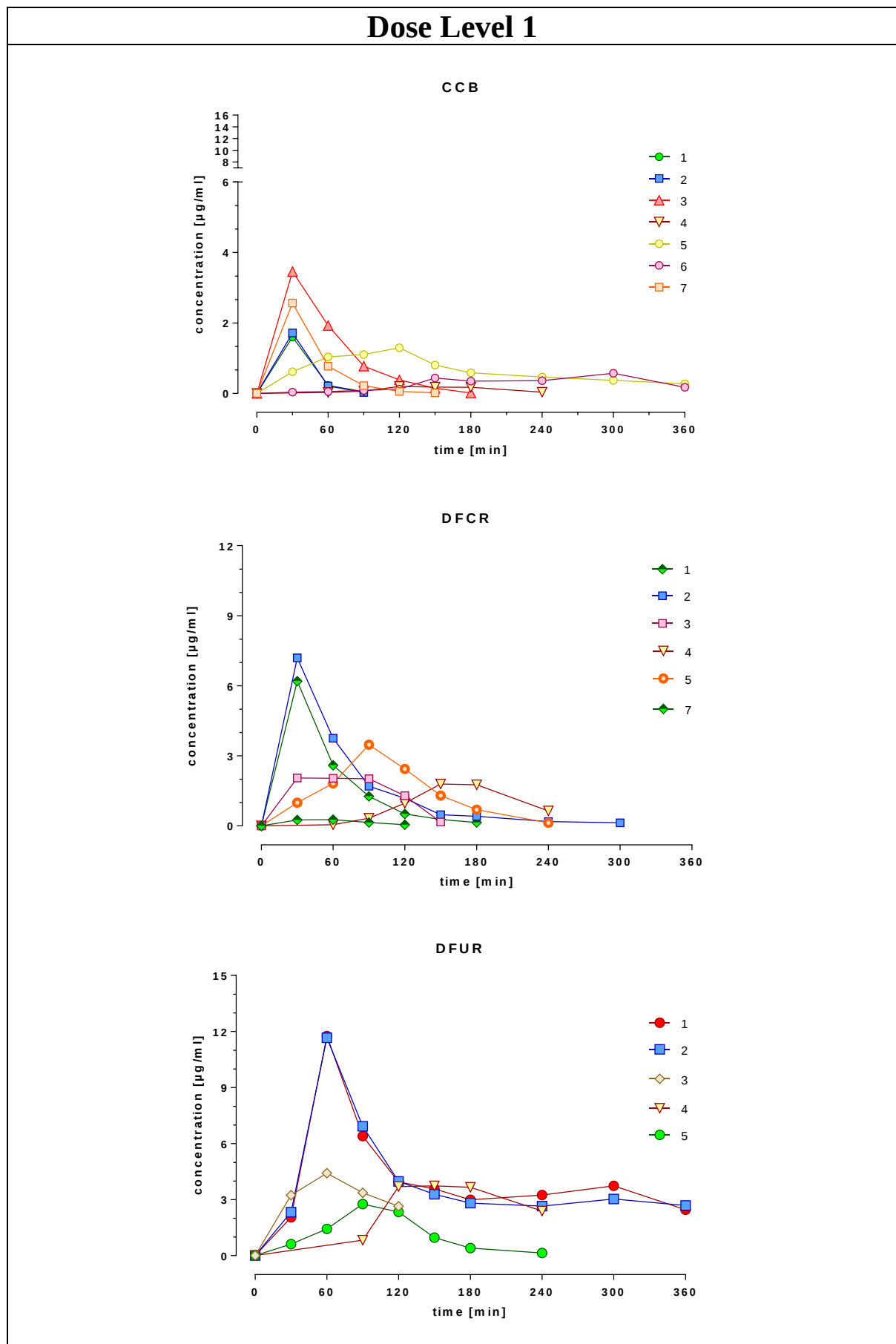
Dose Level 7

Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
30	0	0.000	0.000	0.000
30	30	9.446	1.996	0.810
30	60	14.626	5.032	2.475
30	90	6.447	4.619	2.157
30	120	4.196	3.425	1.871
30	150	1.494	2.183	1.052
30	180	1.530	1.778	0.853
30	240	0.549	0.614	0.167
30	300	LOQ	0.292	LOQ
30	360	LOQ	LOQ	LOQ
31	0	0.000	0.000	0.000
31	30	1.991	2.244	LOQ
31	60	1.860	2.435	LOQ
31	90	8.720	5.132	1.577
31	120	9.533	5.319	2.057
31	150	5.418	8.053	3.486
31	180	2.901	4.222	1.377
31	240	1.540	4.336	0.710
31	300	0.881	3.258	0.253
31	360	0.291	2.392	0.054
32	0	0.000	0.000	0.000
32	30	4.253	3.249	3.876
32	60	2.322	2.427	2.794
32	90	0.732	1.229	1.372
32	120	0.200	0.569	0.678
32	150	0.143	0.415	0.421
32	180	0.038	0.274	0.212
32	240	LOQ	LOQ	LOQ
32	300	LOQ	LOQ	LOQ
32	360	LOQ	LOQ	LOQ

Dose Level 8

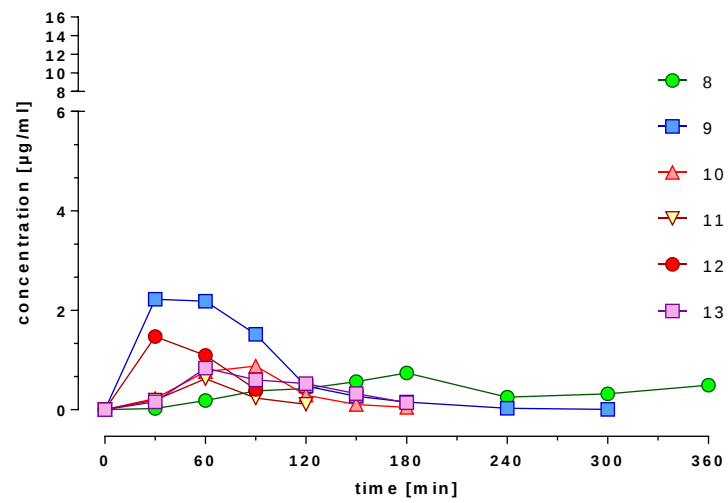
Pat ID	Abnahmezeitpunkt [min]	CCB [µg/ml]	5'-DFCR [µg/ml]	5'-DFUR [µg/ml]
33	0	1.443	0.000	0.000
33	30	8.690	3.167	1.708
33	60	3.861	3.702	2.788
33	90	2.712	3.739	2.699
33	120	2.548	3.448	2.523
33	150	0.870	2.703	1.752
33	180	LOQ	1.192	0.739
33	240	0.245	0.466	0.324
33	300	0.059	0.233	0.099
33	360	LOQ	LOQ	LOQ
34	0	0.406	0.000	0.000
34	30	5.605	5.539	3.383
34	60	3.676	5.336	5.054
34	90	0.452	2.412	7.483
34	120	0.331	2.141	2.615
34	150	0.150	1.158	1.361
34	180	0.053	0.752	0.725
34	240	1.114	0.256	0.197
34	300	0.445	LOQ	LOQ
34	360	0.246	LOQ	LOQ
35	0	0.000	0.000	0.000
35	30	LOQ	LOQ	LOQ
35	60	LOQ	LOQ	LOQ
35	90	0.059	LOQ	LOQ
35	120	15.396	1.318	5.027
35	150	4.599	3.161	2.387
35	180	4.516	2.062	1.520
35	240	1.535	0.807	0.332
35	300	0.224	0.414	0.131
35	360	0.215	LOQ	LOQ

4.2.4 Graphische Darstellung der Patientenrohdaten

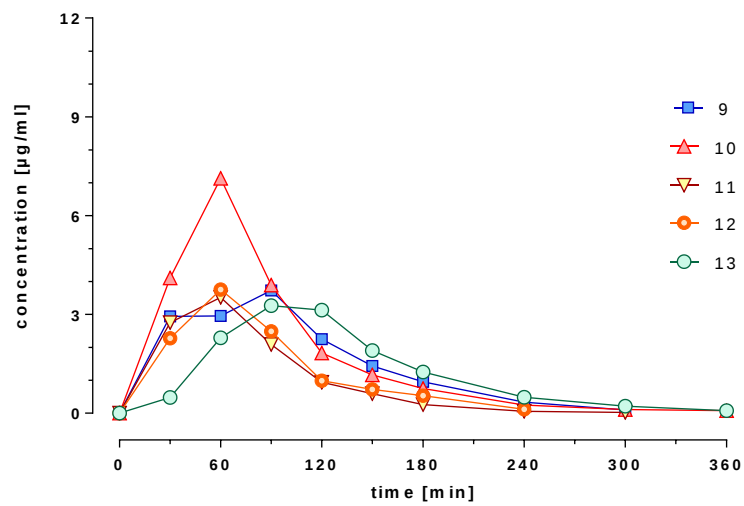


Dose Level 2

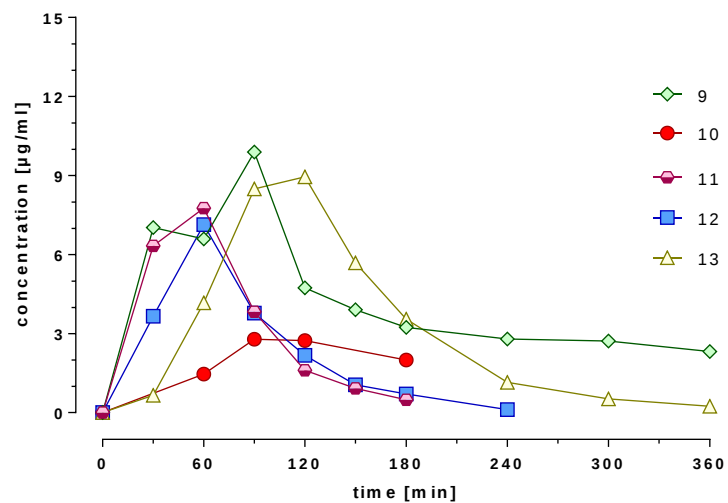
CCB



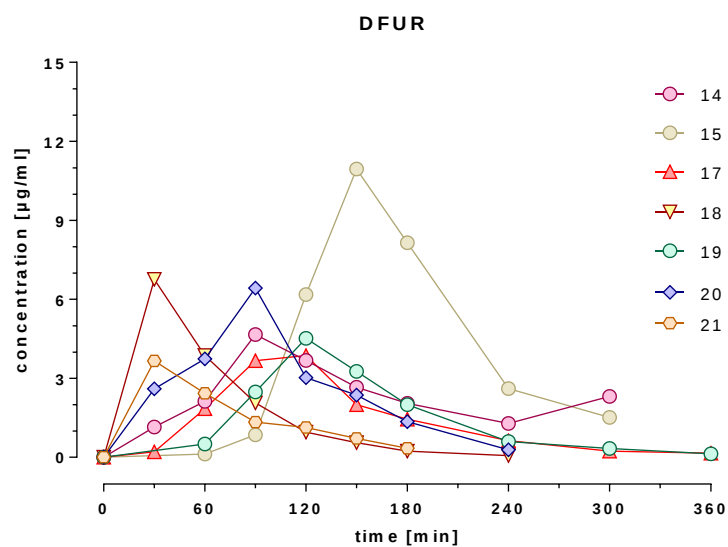
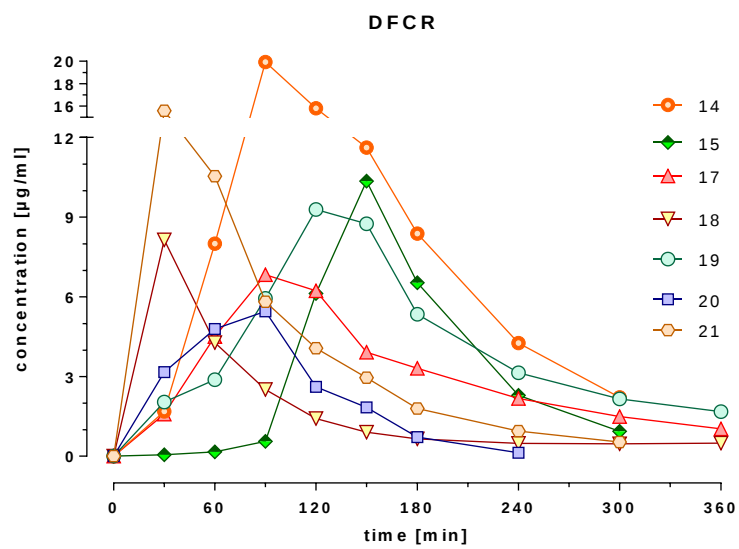
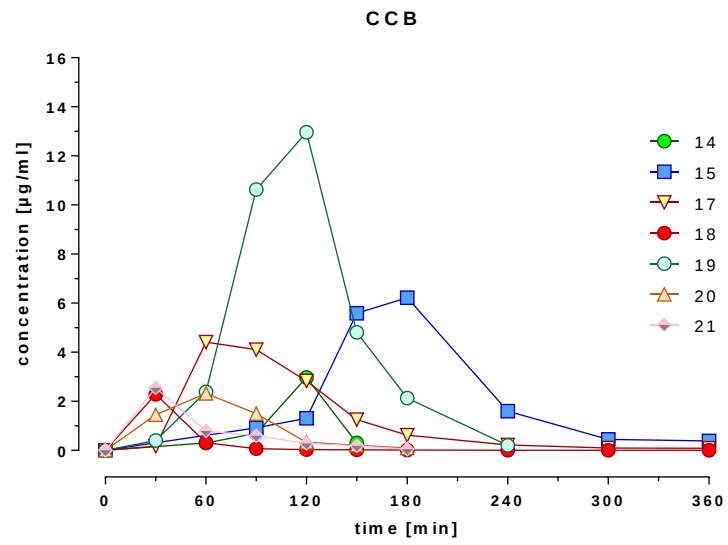
DFCR



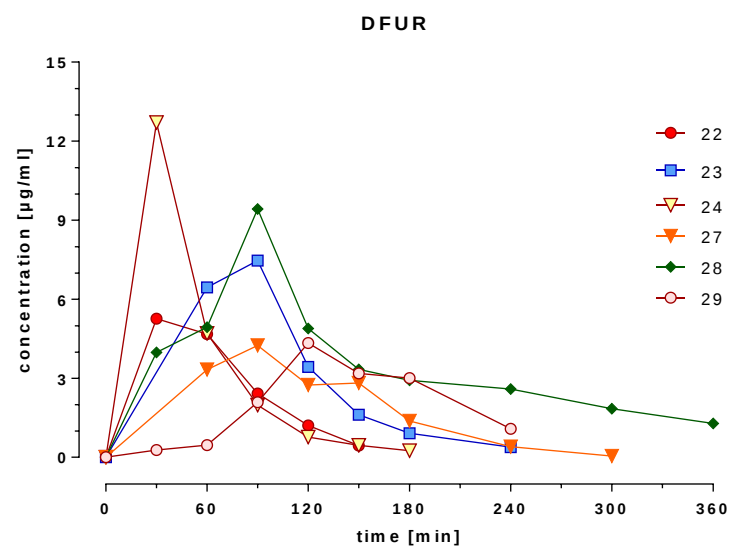
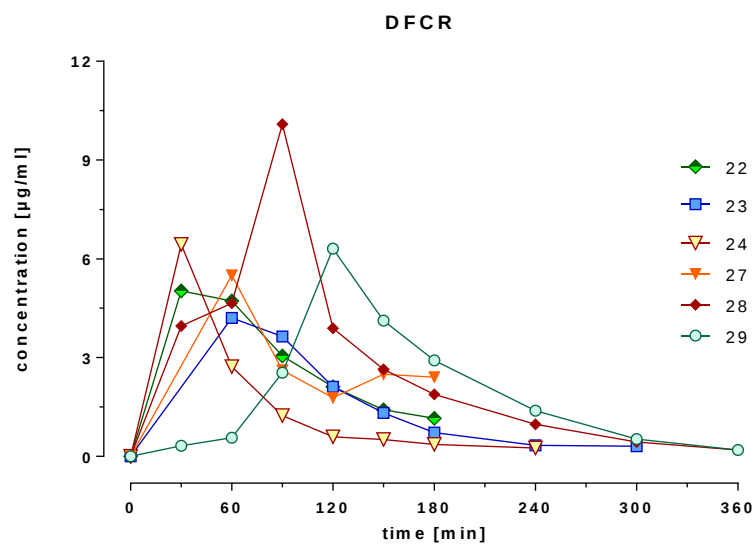
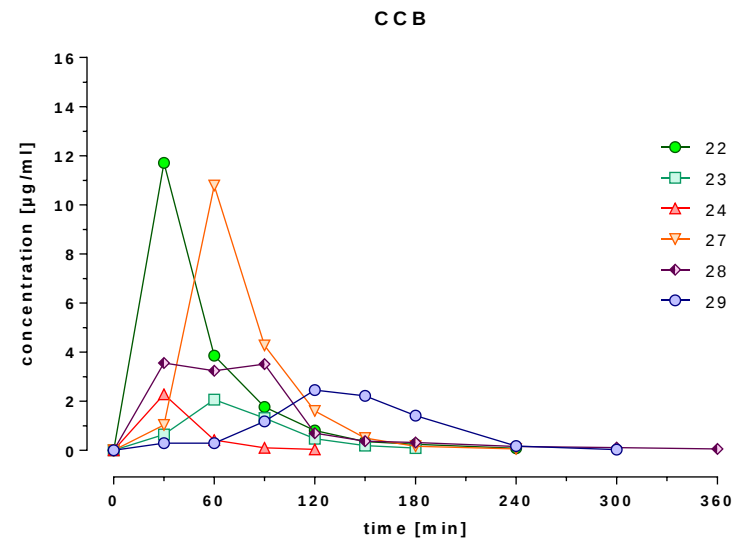
DFUR



Dose Level 3

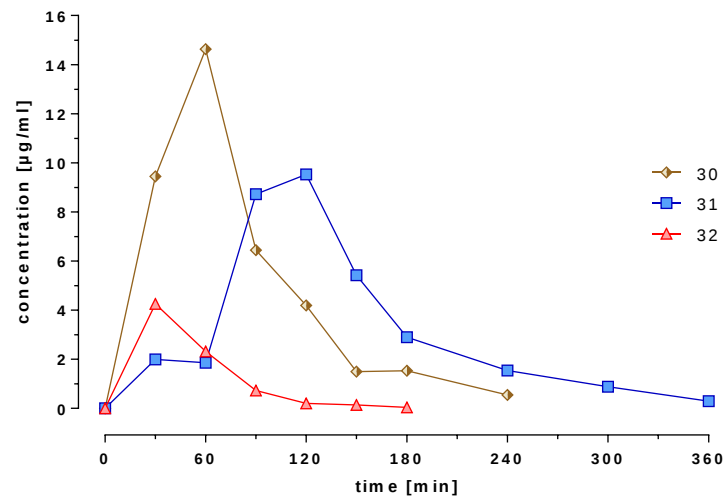


Dose Level 4

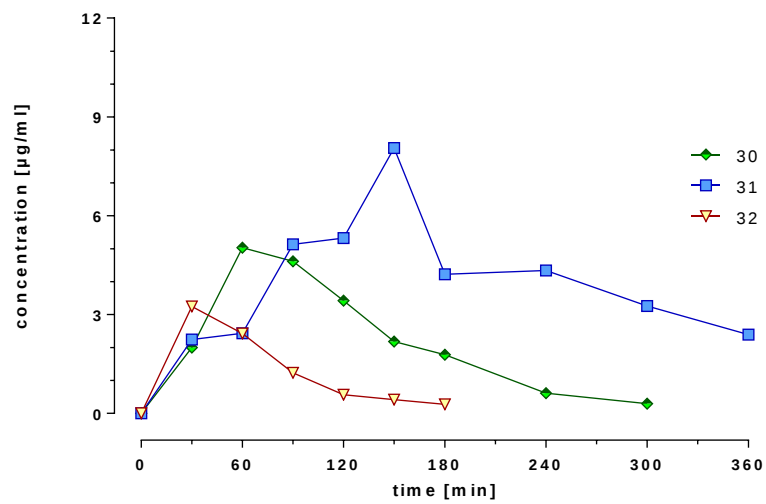


Dose Level 7

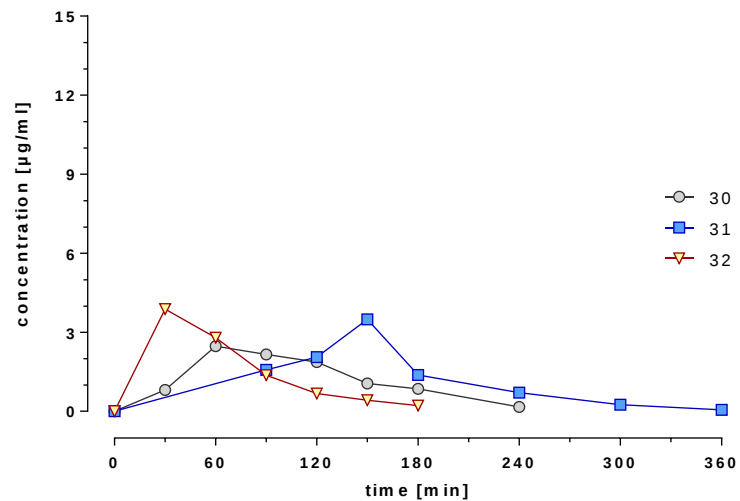
CCB



DFCR



DFUR



Dose Level 8

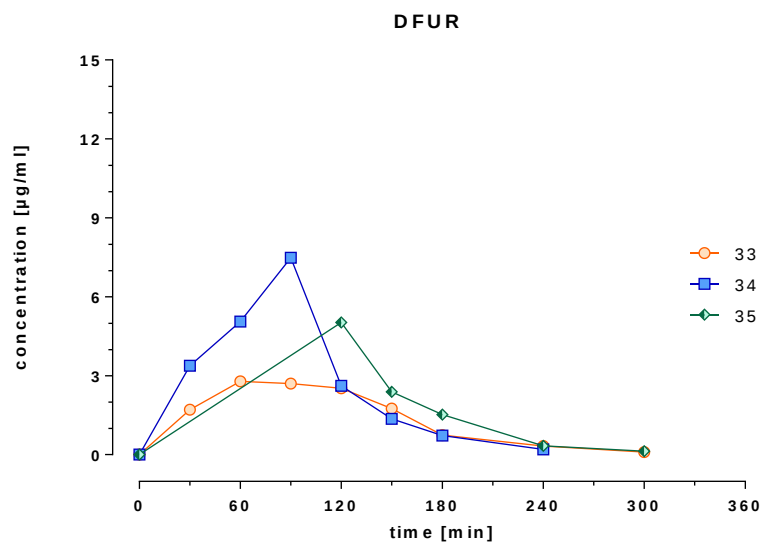
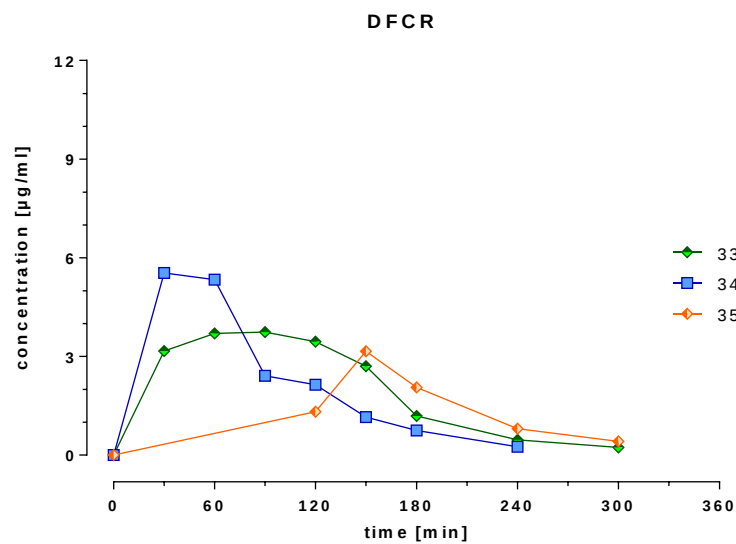
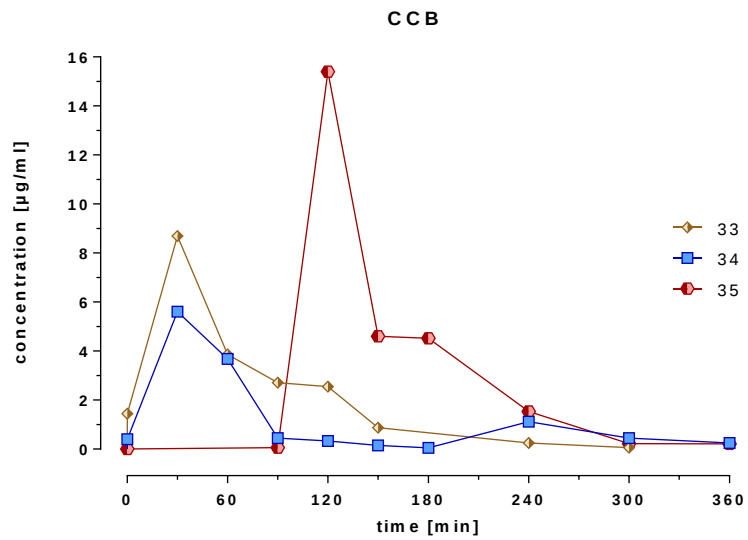


Abbildung 9: Plasmakonzentrations-/Zeitkurven DL 1 - DL 8

CCB-Mittelwertskurven

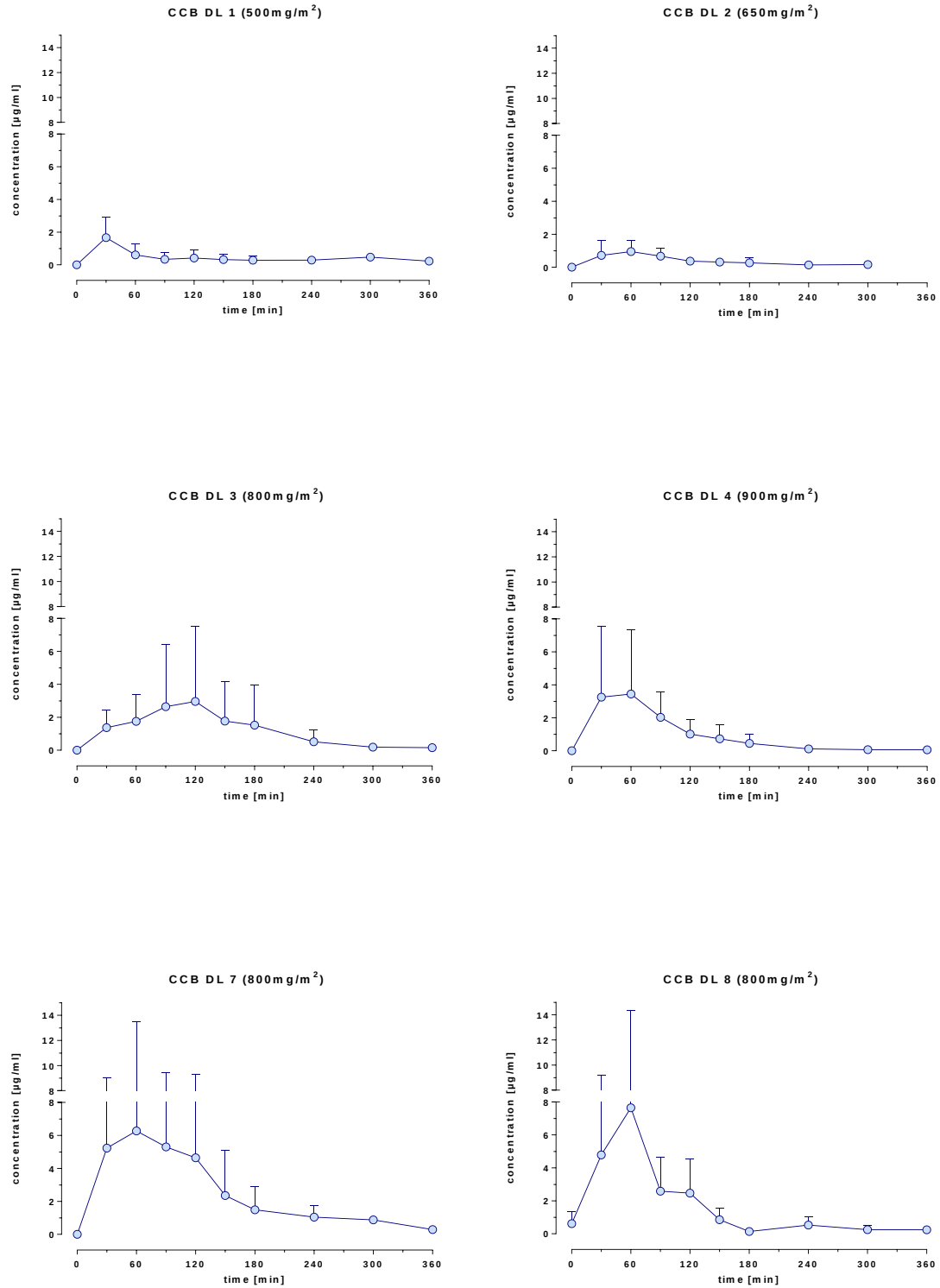


Abbildung 10: Mittelwertskurven CCB DL 1 - DL 8

5'-DFCR-Mittelwertskurven

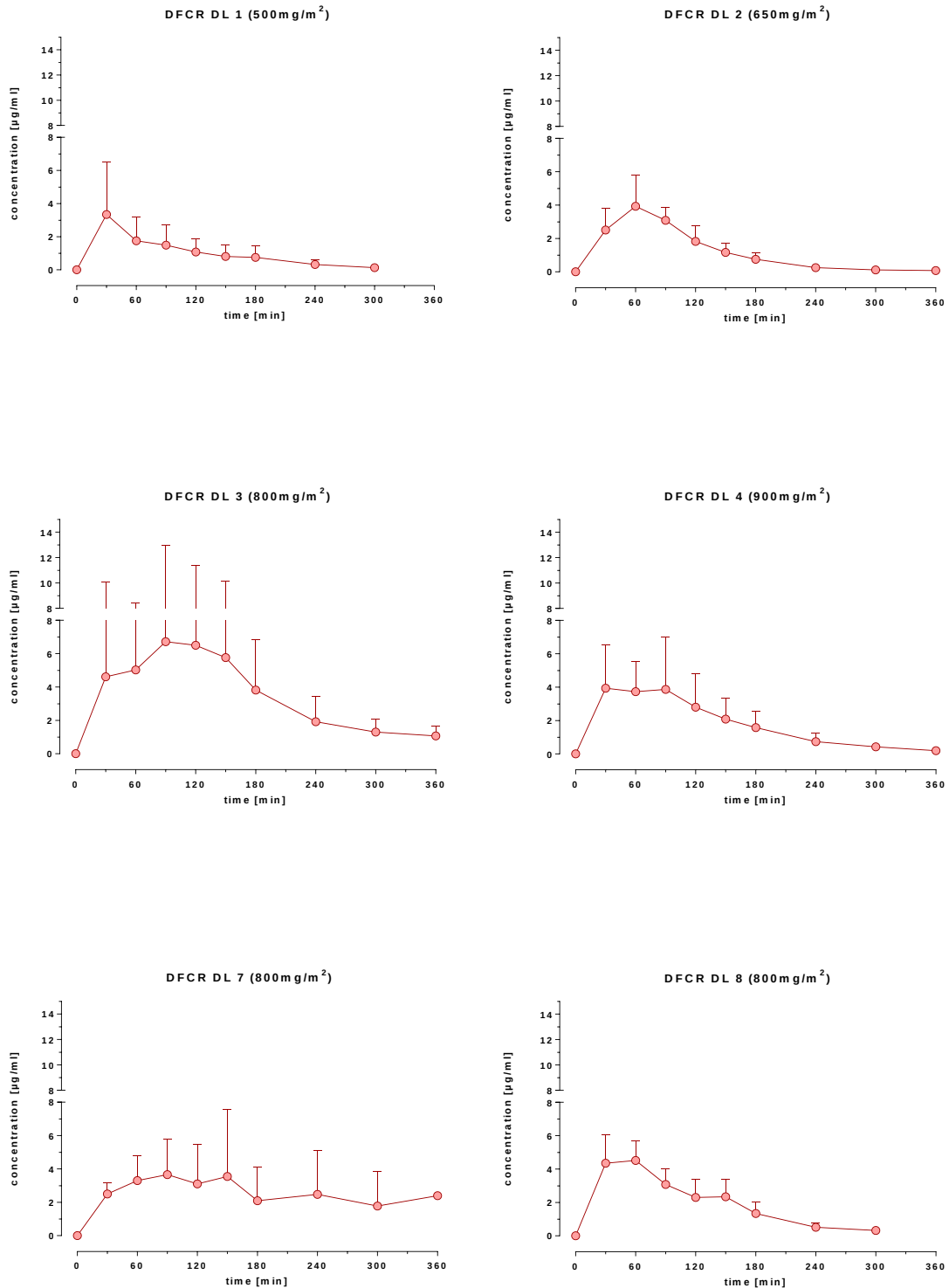


Abbildung 11: Mittelwertskurven DFCR DL 1 - DL 8

5'-DFUR-Mittelwertskurven

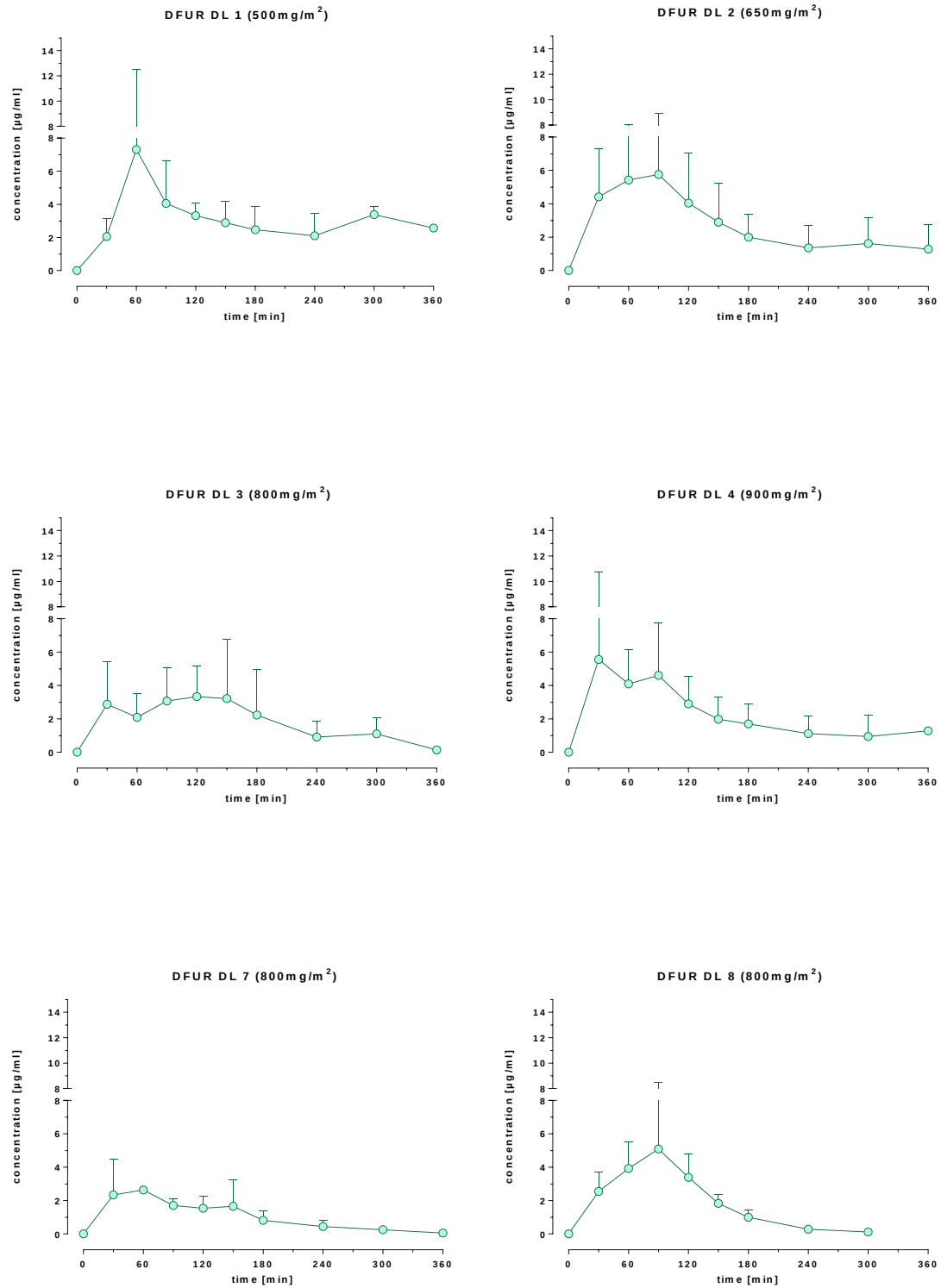


Abbildung 12: Mittelwertskurven DFUR DL 1 - DL 8

4.2.5 Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten

CCB-DL 1									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	6	7	7	5	5	4	3	2	2
Minimum	0.0360	0.0270	0.0300	0.0590	0.0200	0.0170	0.0360	0.3740	0.1760
25% Percentile	0.4718	0.0540	0.0500	0.09100	0.0845	0.0570	0.0360	0.3740	0.1760
Median	1.660	0.2300	0.0890	0.2000	0.1800	0.2630	0.3630	0.4735	0.2255
75% Percentile	2.788	1.037	0.7730	0.8440	0.6220	0.5268	0.4670	0.5730	0.2750
Maximum	3.458	1.927	1.107	1.300	0.8060	0.5860	0.4670	0.5730	0.2750
Mean	1.666	0.6087	0.3337	0.4140	0.3186	0.2823	0.2887	0.4735	0.2255
Std. Deviation	1.248	0.6950	0.4296	0.5104	0.3118	0.2437	0.2249	0.1407	0.07000
Std. Error of Mean	0.5094	0.2627	0.1624	0.2283	0.1395	0.1218	0.1299	0.09950	0.0495
Lower 95% CI of mean	0.3566	-0.03402	-0.06360	-0.2198	-0.06859	-0.1055	-0.2700	-0.7908	-0.4035
Upper 95% CI of mean	2.975	1.251	0.7310	1.048	0.7058	0.6700	0.8474	1.738	0.8545
Lower 95% CI of median	0.0360	0.0270	0.0300	0.0590	0.0200	0.0170	0.0360	0.3740	0.1760
Upper 95% CI of median	3.458	1.927	1.107	1.300	0.8060	0.5860	0.4670	0.5730	0.2750
Coefficient of variation	74.89%	114.17%	128.73%	123.29%	97.87%	86.34%	77.91%	29.72%	31.04%
Geometric mean	0.9030	0.2717	0.1499	0.2360	0.1801	0.1575	0.1827	0.4629	0.2200
Lower 95% CI of geo. mean	0.1543	0.06366	0.04161	0.05481	0.03145	0.01310	0.005468	0.03079	0.01291
Upper 95% CI of geo. mean	5.283	1.159	0.5401	1.016	1.031	1.894	6.108	6.960	3.748
Skewness	0.1538	1.313	1.358	1.931	1.145	0.3913	-1.325		
Kurtosis	-0.6944	1.222	0.3345	3.810	0.6968	-0.6401			

CCB-DL 2									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	6	6	6	5	4	4	2	2	1
Minimum	0.0250	0.1860	0.2360	0.1090	0.1070	0.0450	0.0310	0.0080	0.4940
25% Percentile	0.1263	0.5123	0.3433	0.2005	0.1480	0.06925	0.0310	0.0080	0.4940
Median	0.2095	0.8015	0.5030	0.4270	0.2970	0.1475	0.1420	0.1640	0.4940
75% Percentile	1.661	1.366	1.037	0.5005	0.5030	0.5933	0.2530	0.3200	0.4940
Maximum	2.224	2.183	1.518	0.5240	0.5630	0.7400	0.2530	0.3200	0.4940
Mean	0.7168	0.9478	0.6692	0.3658	0.3160	0.2700	0.1420	0.1640	0.4940
Std. Deviation	0.9108	0.6753	0.4709	0.1677	0.1886	0.3171	0.1570	0.2206	0.0
Std. Error of Mean	0.3718	0.2757	0.1922	0.07501	0.09432	0.1585	0.1110	0.1560	0.0
Lower 95% CI of mean	-0.2389	0.2392	0.1750	0.1575	0.01582	-0.2345	-1.268	-1.818	0.0
Upper 95% CI of mean	1.673	1.656	1.163	0.5741	0.6162	0.7745	1.552	2.146	0.0
Lower 95% CI of median	0.0250	0.1860	0.2360	0.1090	0.1070	0.0450	0.0310	0.0080	0.4940
Upper 95% CI of median	2.224	2.183	1.518	0.5240	0.5630	0.7400	0.2530	0.3200	0.4940
Coefficient of variation	127.05%	71.24%	70.37%	45.85%	59.70%	117.43%	110.55%	134.52%	0.00%
Geometric mean	0.2881	0.7492	0.5543	0.3208	0.2695	0.1640	0.08856	0.05060	0.4940
Lower 95% CI of geo. mean	0.05174	0.3203	0.2763	0.1444	0.08988	0.02631	1.428e-007	3.359e-012	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	1.604	1.752	1.112	0.7127	0.8079	1.022	54909	7.621e+008	0.0
Skewness	1.227	1.367	1.426	-1.040	0.5808	1.856			
Kurtosis	-0.2010	2.765	1.836	0.1684	1.329	3.589			

CCB-DL 3									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	5	6	7	7	7	6	4	3	3
Minimum	0.1710	0.3070	0.0680	0.0280	0.0250	0.0150	0.0080	0.0080	0.0050
25% Percentile	0.2870	0.3085	0.5960	0.2820	0.1890	0.0405	0.05775	0.0080	0.0050
Median	1.457	1.557	0.9190	1.309	0.3000	0.3590	0.2165	0.0980	0.0840
75% Percentile	2.417	2.894	4.100	2.971	4.809	3.158	1.255	0.4500	0.3830
Maximum	2.547	4.413	10.63	12.97	5.588	6.225	1.598	0.4500	0.3830
Mean	1.373	1.755	2.643	2.959	1.768	1.524	0.5098	0.1853	0.1573
Std. Deviation	1.073	1.606	3.758	4.574	2.388	2.440	0.7322	0.2336	0.1994
Std. Error of Mean	0.4799	0.6557	1.421	1.729	0.9025	0.9963	0.3661	0.1349	0.1151
Lower 95% CI of mean	0.04053	0.06958	-0.8326	-1.272	-0.4406	-1.037	-0.6553	-0.3949	-0.3380
Upper 95% CI of mean	2.705	3.441	6.119	7.189	3.976	4.085	1.675	0.7656	0.6526
Lower 95% CI of median	0.1710	0.3070	0.0680	0.0280	0.0250	0.0150	0.0080	0.0080	0.0050
Upper 95% CI of median	2.547	4.413	10.63	12.97	5.588	6.225	1.598	0.4500	0.3830
Coefficient of variation	78.16%	91.51%	142.18%	154.62%	135.07%	160.17%	143.63%	126.03%	126.73%
Geometric mean	0.8983	1.107	1.078	0.8676	0.5191	0.2891	0.1564	0.07066	0.05439
Lower 95% CI of geo. mean	0.2071	0.3365	0.2457	0.1345	0.08592	0.02507	0.004759	0.0004507	0.0002291
Upper 95% CI of geo. mean	3.896	3.642	4.728	5.598	3.136	3.332	5.139	11.08	12.91
Skewness	-0.09005	0.8874	2.075	2.280	1.158	1.937	1.889	1.447	1.431
Kurtosis	-2.750	0.03888	4.311	5.481	-0.7422	3.684	3.676		

CCB-DL 4									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	6	6	6	6	5	5	4	2	1
Minimum	0.2960	0.2960	0.1060	0.0370	0.1980	0.0990	0.0570	0.0290	0.0570
25% Percentile	0.5608	0.3913	0.9100	0.3663	0.2785	0.1315	0.0640	0.0290	0.0570
Median	1.662	2.659	1.544	0.7570	0.3720	0.2460	0.1215	0.0700	0.0570
75% Percentile	5.595	5.587	3.706	1.818	1.361	0.8655	0.1715	0.1110	0.0570
Maximum	11.71	10.79	4.271	2.457	2.217	1.414	0.1760	0.1110	0.0570
Mean	3.256	3.446	2.027	1.015	0.7300	0.4480	0.1190	0.0700	0.0570
Std. Deviation	4.312	3.873	1.565	0.8734	0.8383	0.5463	0.05707	0.05798	0.0
Std. Error of Mean	1.761	1.581	0.6388	0.3566	0.3749	0.2443	0.02853	0.0410	0.0
Lower 95% CI of mean	-1.270	-0.6191	0.3847	0.09826	-0.3109	-0.2303	0.02819	-0.4510	0.0
Upper 95% CI of mean	7.781	7.511	3.669	1.931	1.771	1.126	0.2098	0.5910	0.0
Lower 95% CI of median	0.2960	0.2960	0.1060	0.0370	0.1980	0.0990	0.0570	0.0290	0.0570
Upper 95% CI of median	11.71	10.79	4.271	2.457	2.217	1.414	0.1760	0.1110	0.0570
Coefficient of variation	132.45%	112.41%	77.20%	86.06%	114.84%	121.93%	47.96%	82.83%	0.00%
Geometric mean	1.633	1.808	1.279	0.5838	0.4944	0.2822	0.1077	0.05674	0.0570
Lower 95% CI of geo. mean	0.4130	0.4253	0.3179	0.1241	0.1608	0.08128	0.04622	1.123e-005	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	6.456	7.690	5.144	2.746	1.520	0.9799	0.2512	286.5	0.0
Skewness	2.053	1.724	0.5129	0.9340	2.142	2.110	-0.1188		
Kurtosis	4.389	3.348	-1.029	0.3147	4.673	4.552	-4.391		

CCB-DL 7									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	3	3	3	3	3	3	2	1	1
Minimum	1.991	1.860	0.7320	0.2000	0.1430	0.0380	0.5490	0.8810	0.2910
25% Percentile	1.991	1.860	0.7320	0.2000	0.1430	0.0380	0.5490	0.8810	0.2910
Median	4.253	2.322	6.447	4.196	1.494	1.530	1.045	0.8810	0.2910
75% Percentile	9.446	14.63	8.720	9.533	5.418	2.901	1.540	0.8810	0.2910
Maximum	9.446	14.63	8.720	9.533	5.418	2.901	1.540	0.8810	0.2910
Mean	5.230	6.269	5.300	4.643	2.352	1.490	1.045	0.8810	0.2910
Std. Deviation	3.822	7.241	4.116	4.683	2.740	1.432	0.7007	0.0	0.0
Std. Error of Mean	2.207	4.180	2.376	2.703	1.582	0.8267	0.4955	0.0	0.0
Lower 95% CI of mean	-4.265	-11.72	-4.924	-6.989	-4.455	-2.067	-5.251	0.0	0.0
Upper 95% CI of mean	14.73	24.26	15.52	16.28	9.158	5.047	7.340	0.0	0.0
Lower 95% CI of median	1.991	1.860	0.7320	0.2000	0.1430	0.0380	0.5490	0.8810	0.2910
Upper 95% CI of median	9.446	14.63	8.720	9.533	5.418	2.901	1.540	0.8810	0.2910
Coefficient of variation	73.08%	115.50%	77.66%	100.85%	116.52%	96.12%	67.09%	0.00%	0.00%
Geometric mean	4.309	3.983	3.452	2.000	1.050	0.5525	0.9195	0.8810	0.2910
Lower 95% CI of geo. mean	0.6228	0.2392	0.1201	0.01272	0.01079	0.001650	0.001311	0.0	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	29.81	66.31	99.21	314.5	102.2	185.0	644.7	0.0	0.0
Skewness	1.075	1.724	-1.157	0.4257	1.271	-0.1267			
Kurtosis									

CCB-DL 8									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	3	3	3	3	3	2	3	2	1
Minimum	0.0590	3.676	0.4520	0.3310	0.1500	0.0530	0.2150	0.0590	0.2460
25% Percentile	0.0590	3.676	0.4520	0.3310	0.1500	0.0530	0.2150	0.0590	0.2460
Median	5.605	3.861	2.712	2.548	0.8700	0.1385	0.2450	0.2520	0.2460
75% Percentile	8.690	15.40	4.599	4.516	1.535	0.2240	1.114	0.4450	0.2460
Maximum	8.690	15.40	4.599	4.516	1.535	0.2240	1.114	0.4450	0.2460
Mean	4.785	7.644	2.588	2.465	0.8517	0.1385	0.5247	0.2520	0.2460
Std. Deviation	4.374	6.714	2.076	2.094	0.6927	0.1209	0.5106	0.2729	0.0
Std. Error of Mean	2.525	3.876	1.199	1.209	0.3999	0.0855	0.2948	0.1930	0.0
Lower 95% CI of mean	-6.080	-9.034	-2.570	-2.736	-0.8690	-0.9479	-0.7437	-2.200	0.0
Upper 95% CI of mean	15.65	24.32	7.745	7.666	2.572	1.225	1.793	2.704	0.0
Lower 95% CI of median	0.0590	3.676	0.4520	0.3310	0.1500	0.0530	0.2150	0.0590	0.2460
Upper 95% CI of median	8.690	15.40	4.599	4.516	1.535	0.2240	1.114	0.4450	0.2460
Coefficient of variation	91.41%	87.83%	80.24%	84.94%	81.33%	87.30%	97.32%	108.31%	0.00%
Geometric mean	1.422	6.023	1.780	1.562	0.5851	0.1090	0.3886	0.1620	0.2460
Lower 95% CI of geo. mean	0.001480	0.7989	0.08678	0.05146	0.02878	1.149e-005	0.04008	4.313e-007	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	1366	45.41	36.50	47.39	11.90	1033	3.768	60872	0.0
Skewness	-0.8144	1.731	-0.2685	-0.1781	-0.1190		1.725		
Kurtosis									

DFCR-DL 1								
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300
Number of values	5	6	6	6	5	4	3	1
Minimum	0.2550	0.0500	0.1430	0.0480	0.1640	0.1430	0.1300	0.1340
25% Percentile	0.6245	0.2150	0.2848	0.3975	0.2190	0.2100	0.1300	0.1340
Median	2.050	1.928	1.481	1.081	0.4800	0.5535	0.1880	0.1340
75% Percentile	6.698	2.888	2.384	1.577	1.548	1.496	0.6380	0.1340
Maximum	7.196	3.758	3.474	2.440	1.794	1.762	0.6380	0.1340
Mean	3.339	1.755	1.489	1.075	0.8028	0.7530	0.3187	0.1340
Std. Deviation	3.151	1.408	1.222	0.8124	0.7113	0.7096	0.2781	0.0
Std. Error of Mean	1.409	0.5750	0.4989	0.3317	0.3181	0.3548	0.1605	0.0
Lower 95% CI of mean	-0.5743	0.2771	0.2061	0.2227	-0.08035	-0.3761	-0.3721	0.0
Upper 95% CI of mean	7.252	3.233	2.771	1.928	1.686	1.882	1.009	0.0
Lower 95% CI of median	0.2550	0.0500	0.1430	0.0480	0.1640	0.1430	0.1300	0.1340
Upper 95% CI of median	7.196	3.758	3.474	2.440	1.794	1.762	0.6380	0.1340
Coefficient of variation	94.39%	80.24%	82.10%	75.55%	88.60%	94.23%	87.26%	0.00%
Geometric mean	1.875	0.8873	0.9457	0.6691	0.5501	0.5181	0.2498	0.1340
Lower 95% CI of geo. mean	0.3376	0.1520	0.2647	0.1565	0.1563	0.09776	0.03157	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	10.41	5.181	3.379	2.862	1.936	2.746	1.977	0.0
Skewness	0.4849	0.04525	0.6557	0.7219	0.7597	1.418	1.648	
Kurtosis	-2.783	-0.9268	0.2422	1.275	-1.734	2.131		

DFCR-DL 2									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	5	5	5	5	5	5	5	4	2
Minimum	0.4750	2.287	2.084	0.9370	0.5950	0.2600	0.0580	0.0220	0.0750
25% Percentile	1.376	2.622	2.284	0.9625	0.6595	0.3955	0.0895	0.0415	0.0750
Median	2.750	3.517	3.263	1.827	1.165	0.7490	0.2500	0.1065	0.0750
75% Percentile	3.525	5.444	3.810	2.692	1.671	1.102	0.4105	0.1903	0.0750
Maximum	4.110	7.130	3.890	3.133	1.904	1.250	0.4880	0.2160	0.0750
Mean	2.510	3.930	3.090	1.827	1.165	0.7488	0.2500	0.1128	0.0750
Std. Deviation	1.323	1.877	0.7840	0.9193	0.5339	0.3807	0.1711	0.07971	0.0
Std. Error of Mean	0.5915	0.8392	0.3506	0.4111	0.2388	0.1702	0.07650	0.03985	0.0
Lower 95% CI of mean	0.8678	1.600	2.116	0.6855	0.5023	0.2761	0.03761	-0.01408	0.0750
Upper 95% CI of mean	4.153	6.260	4.063	2.968	1.828	1.221	0.4624	0.2396	0.0750
Lower 95% CI of median	0.4750	2.287	2.084	0.9370	0.5950	0.2600	0.0580	0.0220	0.0750
Upper 95% CI of median	4.110	7.130	3.890	3.133	1.904	1.250	0.4880	0.2160	0.0750
Coefficient of variation	52.69%	47.75%	25.37%	50.32%	45.82%	50.84%	68.42%	70.69%	0.00%
Geometric mean	2.047	3.638	3.005	1.642	1.066	0.6580	0.1954	0.08560	0.0750
Lower 95% CI of geo. mean	0.7178	2.154	2.151	0.8559	0.5868	0.3096	0.06806	0.01839	0.0750
Upper 95% CI of geo. mean	5.836	6.146	4.198	3.149	1.935	1.398	0.5612	0.3986	0.0750
Skewness	-0.7661	1.724	-0.3996	0.5404	0.4170	0.05607	0.4020	0.4625	
Kurtosis	1.697	3.399	-2.254	-0.8876	-1.120	-0.6069	-0.8575	1.490	

DFCR-DL 3									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	7	7	7	7	7	7	7	6	3
Minimum	0.0570	0.1650	0.5600	1.416	0.9080	0.6520	0.1330	0.4690	0.4950
25% Percentile	1.581	2.884	2.507	2.607	1.841	0.7170	0.4870	0.5148	0.4950
Median	2.040	4.499	5.817	6.129	3.918	3.310	2.172	1.212	1.030
75% Percentile	8.141	8.002	6.829	9.287	10.36	6.529	3.144	2.170	1.679
Maximum	15.58	10.54	19.93	15.81	11.62	8.380	4.257	2.215	1.679
Mean	4.609	5.021	6.719	6.506	5.764	3.819	1.919	1.299	1.068
Std. Deviation	5.477	3.375	6.233	4.858	4.369	3.013	1.491	0.7774	0.5929
Std. Error of Mean	2.070	1.276	2.356	1.836	1.651	1.139	0.5637	0.3174	0.3423
Lower 95% CI of mean	-0.4567	1.900	0.9538	2.013	1.724	1.032	0.5395	0.4830	-0.4049
Upper 95% CI of mean	9.674	8.143	12.48	11.00	9.805	6.606	3.298	2.115	2.541
Lower 95% CI of median	0.0570	0.1650	0.5600	1.416	0.9080	0.6520	0.1330	0.4690	0.4950
Upper 95% CI of median	15.58	10.54	19.93	15.81	11.62	8.380	4.257	2.215	1.679
Coefficient of variation	118.84%	67.22%	92.78%	74.68%	75.79%	78.90%	77.73%	59.85%	55.52%
Geometric mean	1.993	3.233	4.476	5.053	4.127	2.605	1.223	1.087	0.9495
Lower 95% CI of geo. mean	0.3820	0.9024	1.619	2.407	1.697	0.9945	0.3939	0.5319	0.2062
Upper 95% CI of geo. mean	10.40	11.58	12.37	10.61	10.04	6.823	3.798	2.222	4.373
Skewness	1.703	0.4217	1.919	1.265	0.3374	0.4125	0.3620	0.2101	0.2872
Kurtosis	2.531	0.2903	4.547	1.718	-2.116	-1.425	-0.9282	-2.255	

DFCR-DL 4									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	4	6	6	6	6	6	4	3	2
Minimum	0.3200	0.5670	1.239	0.5950	0.5120	0.3610	0.2560	0.3090	0.1920
25% Percentile	1.230	2.186	2.217	1.487	1.120	0.6325	0.2755	0.3090	0.1920
Median	4.494	4.429	2.833	2.115	1.956	1.520	0.6530	0.4350	0.1935
75% Percentile	6.087	4.914	5.252	4.496	3.015	2.533	1.285	0.5270	0.1950
Maximum	6.440	5.501	10.09	6.307	4.120	2.918	1.389	0.5270	0.1950
Mean	3.937	3.728	3.863	2.801	2.085	1.574	0.7378	0.4237	0.1935
Std. Deviation	2.616	1.800	3.152	2.016	1.275	0.9961	0.5398	0.1094	0.002121
Std. Error of Mean	1.308	0.7349	1.287	0.8231	0.5205	0.4067	0.2699	0.06319	0.001500
Lower 95% CI of mean	-0.2265	1.839	0.5552	0.6855	0.7474	0.5290	-0.1212	0.1518	0.1744
Upper 95% CI of mean	8.100	5.617	7.170	4.917	3.423	2.620	1.597	0.6955	0.2126
Lower 95% CI of median	0.3200	0.5670	1.239	0.5950	0.5120	0.3610	0.2560	0.3090	0.1920
Upper 95% CI of median	6.440	5.501	10.09	6.307	4.120	2.918	1.389	0.5270	0.1950
Coefficient of variation	66.46%	48.28%	81.59%	71.97%	61.14%	63.27%	73.17%	25.83%	1.10%
Geometric mean	2.531	3.037	3.120	2.210	1.722	1.259	0.5829	0.4138	0.1935
Lower 95% CI of geo. mean	0.2760	1.237	1.525	0.9555	0.8007	0.5465	0.1589	0.2113	0.1753
Upper 95% CI of geo. mean	23.21	7.458	6.385	5.112	3.704	2.902	2.139	0.8101	0.2135
Skewness	-1.129	-1.294	2.095	1.169	0.5836	0.1676	0.4724	-0.4610	
Kurtosis	1.565	1.249	4.794	1.277	0.09149	-1.652	-3.160		

DFCR-DL 7									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	3	3	3	3	3	3	2	2	1
Minimum	1.996	2.427	1.229	0.5690	0.4150	0.2740	0.6140	0.2920	2.392
25% Percentile	1.996	2.427	1.229	0.5690	0.4150	0.2740	0.6140	0.2920	2.392
Median	2.244	2.435	4.619	3.425	2.183	1.778	2.475	1.775	2.392
75% Percentile	3.249	5.032	5.132	5.319	8.053	4.222	4.336	3.258	2.392
Maximum	3.249	5.032	5.132	5.319	8.053	4.222	4.336	3.258	2.392
Mean	2.496	3.298	3.660	3.104	3.550	2.091	2.475	1.775	2.392
Std. Deviation	0.6635	1.502	2.121	2.391	3.998	1.993	2.632	2.097	0.0
Std. Error of Mean	0.3831	0.8670	1.224	1.381	2.308	1.150	1.861	1.483	0.0
Lower 95% CI of mean	0.8481	-0.4324	-1.609	-2.836	-6.382	-2.858	-21.17	-17.07	0.0
Upper 95% CI of mean	4.145	7.028	8.929	9.044	13.48	7.041	26.12	20.62	0.0
Lower 95% CI of median	1.996	2.427	1.229	0.5690	0.4150	0.2740	0.6140	0.2920	2.392
Upper 95% CI of median	3.249	5.032	5.132	5.319	8.053	4.222	4.336	3.258	2.392
Coefficient of variation	26.58%	45.53%	57.95%	77.03%	112.62%	95.28%	106.34%	118.16%	0.00%
Geometric mean	2.441	3.098	3.077	2.180	1.939	1.272	1.632	0.9754	2.392
Lower 95% CI of geo. mean	1.298	1.091	0.4253	0.1151	0.04831	0.03946	6.598e-006	2.158e-007	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	4.592	8.796	22.26	41.31	77.86	40.99	403481	4.409e+006	0.0
Skewness	1.464	1.732	-1.619	-0.5926	1.359	0.6901			
Kurtosis									

DFCR-DL 8									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	2	2	2	3	3	3	3	2	
Minimum	3.167	3.702	2.412	1.318	1.158	0.7520	0.2560	0.2330	
25% Percentile	3.167	3.702	2.412	1.318	1.158	0.7520	0.2560	0.2330	
Median	4.353	4.519	3.076	2.141	2.703	1.192	0.4660	0.3235	
75% Percentile	5.539	5.336	3.739	3.448	3.161	2.062	0.8070	0.4140	
Maximum	5.539	5.336	3.739	3.448	3.161	2.062	0.8070	0.4140	
Mean	4.353	4.519	3.076	2.302	2.341	1.335	0.5097	0.3235	
Std. Deviation	1.677	1.155	0.9383	1.074	1.050	0.6667	0.2781	0.1280	
Std. Error of Mean	1.186	0.8170	0.6635	0.6201	0.6059	0.3849	0.1606	0.0905	
Lower 95% CI of mean	-10.72	-5.862	-5.355	-0.3659	-0.2664	-0.3207	-0.1811	-0.8264	
Upper 95% CI of mean	19.42	14.90	11.51	4.971	4.948	2.991	1.200	1.473	
Lower 95% CI of median	3.167	3.702	2.412	1.318	1.158	0.7520	0.2560	0.2330	
Upper 95% CI of median	5.539	5.336	3.739	3.448	3.161	2.062	0.8070	0.4140	
Coefficient of variation	38.53%	25.57%	30.51%	46.65%	44.84%	49.92%	54.56%	39.56%	
Geometric mean	4.188	4.445	3.003	2.135	2.147	1.227	0.4583	0.3106	
Lower 95% CI of geo. mean	0.1201	0.4356	0.1854	0.6465	0.5609	0.3500	0.1100	0.008057	
Upper 95% CI of geo. mean	146.0	45.35	48.65	7.050	8.217	4.303	1.909	11.97	
Skewness				0.6606	-1.368	0.9228	0.6892		
Kurtosis									

DFUR-DL 1									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	4	4	5	5	4	4	4	2	2
Minimum	0.6130	1.427	0.8260	2.332	0.9620	0.4030	0.1430	3.034	2.458
25% Percentile	0.9708	2.174	1.793	2.486	1.543	1.004	0.7033	3.034	2.458
Median	2.187	8.039	3.364	3.689	3.432	2.898	2.515	3.383	2.571
75% Percentile	3.009	11.73	6.659	3.959	3.699	3.490	3.097	3.732	2.684
Maximum	3.235	11.76	6.921	3.972	3.739	3.657	3.247	3.732	2.684
Mean	2.055	7.316	4.053	3.316	2.891	2.464	2.105	3.383	2.571
Std. Deviation	1.087	5.219	2.563	0.7732	1.300	1.422	1.357	0.4936	0.1598
Std. Error of Mean	0.5437	2.610	1.146	0.3458	0.6498	0.7108	0.6785	0.3490	0.1130
Lower 95% CI of mean	0.3250	-0.9889	0.8706	2.356	0.8231	0.2016	-0.05426	-1.051	1.135
Upper 95% CI of mean	3.785	15.62	7.236	4.276	4.959	4.726	4.264	7.817	4.007
Lower 95% CI of median	0.6130	1.427	0.8260	2.332	0.9620	0.4030	0.1430	3.034	2.458
Upper 95% CI of median	3.235	11.76	6.921	3.972	3.739	3.657	3.247	3.732	2.684
Coefficient of variation	52.91%	71.34%	63.24%	23.32%	44.95%	57.70%	64.46%	14.59%	6.22%
Geometric mean	1.753	5.422	3.207	3.238	2.550	1.875	1.308	3.365	2.569
Lower 95% CI of geo. mean	0.5517	1.102	1.108	2.378	0.9036	0.3635	0.1239	0.9030	1.469
Upper 95% CI of geo. mean	5.569	26.68	9.287	4.409	7.196	9.672	13.81	12.54	4.491
Skewness	-0.6936	-0.2759	0.008397	-0.6092	-1.878	-1.594	-1.570		
Kurtosis	1.450	-4.426	-1.940	-2.727	3.572	2.944	2.830		

DFUR-DL 2									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	4	5	5	5	4	5	3	2	2
Minimum	0.6580	1.462	2.783	1.608	0.9220	0.4890	0.1130	0.5250	0.2400
25% Percentile	1.408	2.817	3.280	1.892	0.9560	0.5970	0.1130	0.5250	0.2400
Median	4.993	6.595	3.830	2.735	2.482	2.000	1.145	1.620	1.282
75% Percentile	6.848	7.448	9.192	6.843	5.238	3.392	2.797	2.714	2.323
Maximum	7.021	7.761	9.892	8.948	5.682	3.549	2.797	2.714	2.323
Mean	4.416	5.425	5.754	4.041	2.892	1.995	1.352	1.620	1.282
Std. Deviation	2.895	2.599	3.204	2.986	2.313	1.404	1.354	1.548	1.473
Std. Error of Mean	1.448	1.162	1.433	1.336	1.157	0.6278	0.7817	1.095	1.042
Lower 95% CI of mean	-0.1909	2.197	1.776	0.3328	-0.7893	0.2524	-2.012	-12.29	-11.95
Upper 95% CI of mean	9.023	8.652	9.732	7.749	6.573	3.738	4.715	15.53	14.51
Lower 95% CI of median	0.6580	1.462	2.783	1.608	0.9220	0.4890	0.1130	0.5250	0.2400
Upper 95% CI of median	7.021	7.761	9.892	8.948	5.682	3.549	2.797	2.714	2.323
Coefficient of variation	65.56%	47.92%	55.67%	73.90%	80.00%	70.35%	100.16%	95.58%	114.94%
Geometric mean	3.215	4.672	5.079	3.324	2.157	1.512	0.7126	1.194	0.7467
Lower 95% CI of geo. mean	0.5625	1.978	2.546	1.428	0.5018	0.4947	0.01164	3.502e-005	4.075e-007
Upper 95% CI of geo. mean	18.38	11.04	10.13	7.734	9.273	4.624	43.63	40685	1.368e+006
Skewness	-0.7921	-1.064	0.6364	1.492	0.4817	0.01250	0.6709		
Kurtosis	-1.201	-0.07948	-2.587	1.905	-3.257	-2.817			

DFUR-DL 3									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	5	7	7	7	7	7	6	4	2
Minimum	0.2110	0.1200	0.8500	0.9510	0.5520	0.2300	0.0620	0.2350	0.1310
25% Percentile	0.6790	0.5070	1.337	1.129	0.7130	0.3470	0.2285	0.2595	0.1310
Median	2.599	2.122	2.478	3.682	2.362	1.450	0.6140	0.9225	0.1425
75% Percentile	5.206	3.741	4.666	4.516	3.262	2.050	1.615	2.110	0.1540
Maximum	6.755	3.865	6.426	6.179	10.95	8.147	2.612	2.309	0.1540
Mean	2.874	2.090	3.071	3.335	3.214	2.225	0.9113	1.097	0.1425
Std. Deviation	2.541	1.440	1.977	1.850	3.550	2.709	0.9297	0.9946	0.01626
Std. Error of Mean	1.136	0.5443	0.7473	0.6992	1.342	1.024	0.3796	0.4973	0.0115
Lower 95% CI of mean	-0.2812	0.7581	1.243	1.624	-0.06901	-0.2802	-0.06434	-0.4854	-0.003621
Upper 95% CI of mean	6.029	3.422	4.900	5.046	6.498	4.730	1.887	2.680	0.2886
Lower 95% CI of median	0.2110	0.1200	0.8500	0.9510	0.5520	0.2300	0.0620	0.2350	0.1310
Upper 95% CI of median	6.755	3.865	6.426	6.179	10.95	8.147	2.612	2.309	0.1540
Coefficient of variation	88.42%	68.90%	64.38%	55.47%	110.45%	121.74%	102.02%	90.65%	11.41%
Geometric mean	1.731	1.354	2.518	2.781	2.095	1.266	0.5302	0.7230	0.1420
Lower 95% CI of geo. mean	0.3281	0.4202	1.306	1.441	0.8343	0.4208	0.1364	0.1219	0.05083
Upper 95% CI of geo. mean	9.131	4.366	4.853	5.367	5.260	3.811	2.060	4.289	0.3969
Skewness	0.8863	-0.1164	0.7436	0.02001	2.217	2.254	1.515	0.5170	
Kurtosis	0.5905	-1.198	-0.2776	-0.4806	5.367	5.514	2.253	-3.012	

DFUR-DL 4									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	4	6	6	6	6	5	4	2	1
Minimum	0.2730	0.4620	1.977	0.7670	0.4430	0.2540	0.3880	0.0460	1.283
25% Percentile	1.199	2.612	2.062	1.096	0.4490	0.5815	0.3925	0.0460	1.283
Median	4.620	4.692	3.337	3.083	2.221	1.375	0.7445	0.9450	1.283
75% Percentile	10.84	5.319	7.956	4.474	3.219	2.965	2.212	1.844	1.283
Maximum	12.71	6.451	9.424	4.886	3.335	3.006	2.588	1.844	1.283
Mean	5.555	4.095	4.605	2.894	1.975	1.694	1.116	0.9450	1.283
Std. Deviation	5.216	2.038	3.147	1.657	1.328	1.227	1.033	1.271	0.0
Std. Error of Mean	2.608	0.8320	1.285	0.6766	0.5421	0.5489	0.5166	0.8990	0.0
Lower 95% CI of mean	-2.745	1.956	1.302	1.154	0.5814	0.1696	-0.5277	-10.48	0.0
Upper 95% CI of mean	13.85	6.233	7.908	4.633	3.369	3.218	2.760	12.37	0.0
Lower 95% CI of median	0.2730	0.4620	1.977	0.7670	0.4430	0.2540	0.3880	0.0460	1.283
Upper 95% CI of median	12.71	6.451	9.424	4.886	3.335	3.006	2.588	1.844	1.283
Coefficient of variation	93.90%	49.77%	68.34%	57.28%	67.24%	72.47%	92.55%	134.54%	0.00%
Geometric mean	2.919	3.203	3.797	2.385	1.460	1.228	0.8152	0.2912	1.283
Lower 95% CI of geo. mean	0.2096	1.155	1.869	1.091	0.5372	0.3472	0.1934	1.907e-011	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	40.65	8.880	7.713	5.212	3.967	4.342	3.435	4.448e+009	0.0
Skewness	1.008	-1.214	0.8744	-0.2217	-0.2954	0.1407	1.477		
Kurtosis	1.815	2.113	-1.137	-1.726	-2.432	-2.523	1.796		

DFUR-DL 7									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	2	2	3	3	3	3	2	1	1
Minimum	0.8100	2.475	1.372	0.6780	0.4210	0.2120	0.1670	0.2530	0.0540
25% Percentile	0.8100	2.475	1.372	0.6780	0.4210	0.2120	0.1670	0.2530	0.0540
Median	2.343	2.635	1.577	1.871	1.052	0.8530	0.4385	0.2530	0.0540
75% Percentile	3.876	2.794	2.157	2.057	3.486	1.377	0.7100	0.2530	0.0540
Maximum	3.876	2.794	2.157	2.057	3.486	1.377	0.7100	0.2530	0.0540
Mean	2.343	2.635	1.702	1.535	1.653	0.8140	0.4385	0.2530	0.0540
Std. Deviation	2.168	0.2256	0.4072	0.7483	1.618	0.5835	0.3840	0.0	0.0
Std. Error of Mean	1.533	0.1595	0.2351	0.4320	0.9344	0.3369	0.2715	0.0	0.0
Lower 95% CI of mean	-17.14	0.6079	0.6906	-0.3235	-2.367	-0.6354	-3.011	0.0	0.0
Upper 95% CI of mean	21.82	4.661	2.713	3.394	5.673	2.263	3.888	0.0	0.0
Lower 95% CI of median	0.8100	2.475	1.372	0.6780	0.4210	0.2120	0.1670	0.2530	0.0540
Upper 95% CI of median	3.876	2.794	2.157	2.057	3.486	1.377	0.7100	0.2530	0.0540
Coefficient of variation	92.53%	8.56%	23.92%	48.74%	97.91%	71.68%	87.56%	0.00%	0.00%
Geometric mean	1.772	2.630	1.671	1.377	1.156	0.6291	0.3443	0.2530	0.0540
Lower 95% CI of geo. mean	8.493e-005	1.217	0.9397	0.2986	0.08301	0.05624	3.498e-005	0.0	0.0
Upper 95% CI of geo. mean	36968	5.681	2.972	6.348	16.09	7.038	3389	0.0	0.0
Skewness			1.251	-1.612	1.441	-0.2994			
Kurtosis									

DFUR-DL 8									
Time [min]	30	60	90	120	150	180	240	300	360
Number of values	3	2	2	2	3	3	3	3	2
Minimum	0.0	1.708	2.788	2.699	2.523	1.361	0.7250	0.1970	0.0990
25% Percentile	0.0	1.708	2.788	2.699	2.523	1.361	0.7250	0.1970	0.0990
Median	0.0	2.546	3.921	5.091	2.615	1.752	0.7390	0.3240	0.1150
75% Percentile	0.0	3.383	5.054	7.483	5.027	2.387	1.520	0.3320	0.1310
Maximum	0.0	3.383	5.054	7.483	5.027	2.387	1.520	0.3320	0.1310
Mean	0.0	2.546	3.921	5.091	3.388	1.833	0.9947	0.2843	0.1150
Std. Deviation	0.0	1.184	1.602	3.383	1.420	0.5178	0.4550	0.07574	0.02263
Std. Error of Mean	0.0	0.8375	1.133	2.392	0.8198	0.2990	0.2627	0.04373	0.0160
Lower 95% CI of mean	0.0	-8.096	-10.48	-25.30	-0.1388	0.5470	-0.1356	0.09619	-0.08830
Upper 95% CI of mean	0.0	13.19	18.32	35.48	6.915	3.120	2.125	0.4725	0.3183
Lower 95% CI of median	0.0	1.708	2.788	2.699	2.523	1.361	0.7250	0.1970	0.0990
Upper 95% CI of median	0.0	3.383	5.054	7.483	5.027	2.387	1.520	0.3320	0.1310
Coefficient of variation		46.53%	40.86%	66.45%	41.90%	28.24%	45.74%	26.64%	19.68%
Geometric mean		2.404	3.754	4.494	3.213	1.785	0.9338	0.2767	0.1139
Lower 95% CI of geo. mean		0.03128	0.08575	0.006903	1.225	0.8875	0.3273	0.1331	0.01922
Upper 95% CI of geo. mean		184.7	164.3	2926	8.426	3.592	2.664	0.5752	0.6749
Skewness					1.724	0.6894	1.730	-1.710	
Kurtosis									

4.3 Pharmakokinetische Berechnungen

4.3.1 non-compartmental analysis (NCA)-CCB

Tabelle 14: NCA-Ergebnisse CCB

DL	Pat_ID	No_points_lambda_z	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min	HL_Lambda_z min	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %
1	1	0	30	1.60	90	0.050	48.7	37.5	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	2	0	30	1.72	90	0.030	50.1	36.6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	3	3	30	3.46	180	0.017	194.4	55.3	0.0648	120	180	10.7	194.7	0.13
1	4	3	120	0.20	240	0.036	22.6	147.8	0.0205	150	240	33.7	24.4	7.19
1	5	4	120	1.30	360	0.275	229.9	152.1	0.0042	180	360	166.9	296.2	22.36
1	6	0	300	0.57	360	0.176	97.0	232.4	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	7	4	30	2.57	150	0.020	101.3	44.5	0.0410	60	150	16.9	101.8	0.48
2	8	0	180	0.74	360	0.494	127.3	203.7	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	9	7	30	2.22	300	0.008	204.1	70.9	0.0229	60	300	30.2	204.4	0.17
2	10	3	90	0.88	180	0.045	66.5	82.4	0.0297	120	180	23.3	68.0	2.23
2	11	0	60	0.62	120	0.109	32.0	65.9	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	12	0	30	1.47	90	0.407	81.2	47.6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	13	3	60	0.84	180	0.142	74.6	93.6	0.0238	120	180	29.2	80.6	7.41
3	14	0	120	2.97	150	0.300	114.1	110.2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
3	15	3	180	6.23	360	0.383	638.9	181.1	0.0119	240	360	58.2	671.0	4.79
3	17	7	60	4.41	360	0.084	424.7	107.2	0.0155	90	360	44.7	430.2	1.26
3	18	6	30	2.29	360	0.005	73.0	45.2	0.0072	120	360	96.0	73.7	0.94
3	19	3	120	12.97	240	0.207	992.1	116.3	0.0377	150	240	18.4	997.6	0.55
3	20	3	60	2.32	180	0.096	170.5	68.7	0.0216	120	180	32.0	174.9	2.54
3	21	4	30	2.55	180	0.049	126.7	57.8	0.0299	90	180	23.1	128.3	1.28
4	22	3	30	11.71	240	0.085	539.8	54.6	0.0168	150	240	41.2	544.8	0.93
4	23	3	60	2.07	180	0.099	139.1	76.5	0.0245	120	180	28.3	143.1	2.83
4	24	3	30	2.29	120	0.037	76.3	40.4	0.0363	60	120	19.1	77.3	1.32
4	27	5	60	10.79	240	0.057	529.2	77.2	0.0193	90	240	35.9	532.2	0.55
4	28	5	30	3.56	360	0.057	361.6	81.5	0.0089	150	360	77.7	368.0	1.74
4	29	4	120	2.46	300	0.029	254.1	137.9	0.0301	150	300	23.0	255.1	0.38
7	30	5	60	14.63	240	0.549	1140.8	78.5	0.0136	90	240	50.8	1181.1	3.41
7	31	5	120	9.53	360	0.291	1091.2	138.2	0.0137	150	360	50.6	1112.4	1.91
7	32	5	30	4.25	180	0.038	220.6	51.6	0.0329	60	180	21.1	221.8	0.52
8	33	6	30	8.69	300	0.059	606.1	71.9	0.0191	60	300	36.4	609.2	0.51
8	34	3	30	5.61	360	0.246	393.7	103.8	0.0126	240	360	55.1	413.2	4.73
8	35	5	60	15.40	240	0.215	754.0	85.7	0.0242	90	240	28.6	762.9	1.16

DL	Pat_ID	Vz_F_obs L	Cl_F_obs mL/h	MRTINF_obs min	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %	Vz_F_pred L	Cl_F_pred mL/h	MRTINF_pred min	AUCall h*ug/mL	AUMClast h*h*ug/mL	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
1	1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0.812	0.5	n.b.	n.b.	n.b.
1	2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0.835	0.5	n.b.	n.b.	n.b.
1	3	79.3	85.6	55.5	194.7	0.1	79.3	85.6	55.5	3.240	3.0	0.9775	0.9550	-0.9887
1	4	1597.7	547.2	157.9	24.4	7.2	1597.2	547.0	157.9	0.377	0.9	0.9604	0.9209	-0.9800
1	5	772.4	53.5	252.4	297.8	22.8	768.1	53.2	254.3	3.832	9.7	0.9935	0.9903	-0.9967
1	6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1.617	6.3	n.b.	n.b.	n.b.
1	7	191.9	131.0	45.1	101.8	0.5	191.9	131.0	45.1	1.689	1.3	0.9984	0.9976	-0.9992
2	8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	2.122	7.2	n.b.	n.b.	n.b.
2	9	213.5	81.5	71.4	204.4	0.2	213.5	81.5	71.4	3.401	4.0	0.9990	0.9988	-0.9995
2	10	569.0	282.0	85.3	68.0	2.2	569.0	282.0	85.3	1.108	1.5	0.9984	0.9968	-0.9992
2	11	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0.533	0.6	n.b.	n.b.	n.b.
2	12	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1.353	1.1	n.b.	n.b.	n.b.
2	13	678.3	268.8	103.1	80.7	7.5	677.8	268.6	103.2	1.244	1.9	0.9842	0.9684	-0.9921
3	14	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1.902	3.5	n.b.	n.b.	n.b.
3	15	181.5	36.0	193.7	665.6	4.0	183.0	36.3	191.7	10.648	32.1	0.8334	0.6669	-0.9129
3	17	270.0	69.7	111.2	428.0	0.8	271.3	70.1	109.6	7.079	12.6	0.9539	0.9447	-0.9767
3	18	2443.0	294.0	49.5	73.6	0.9	2444.7	294.3	49.1	1.217	0.9	0.9293	0.9116	-0.9640
3	19	43.9	27.6	117.1	997.6	0.6	43.9	27.6	117.1	16.535	32.0	0.9977	0.9953	-0.9988
3	20	343.5	123.8	72.7	175.1	2.6	343.3	123.8	72.8	2.842	3.3	0.9772	0.9544	-0.9885
3	21	338.3	168.9	59.8	128.4	1.4	338.1	168.7	59.9	2.111	2.0	0.9508	0.9261	-0.9751
4	22	142.0	39.8	56.9	544.8	0.9	142.0	39.8	56.9	8.996	8.2	0.9970	0.9941	-0.9985
4	23	513.8	209.6	80.6	143.1	2.8	513.9	209.7	80.6	2.318	3.0	0.9954	0.9907	-0.9977
4	24	535.3	323.4	41.8	77.3	1.3	535.3	323.4	41.8	1.271	0.9	0.9959	0.9917	-0.9979
4	27	194.6	62.6	78.4	532.2	0.6	194.6	62.6	78.4	8.820	11.3	0.9717	0.9622	-0.9857
4	28	609.0	90.6	88.3	368.2	1.8	608.6	90.5	88.5	6.026	8.2	0.9897	0.9862	-0.9948
4	29	195.1	98.0	138.6	255.1	0.4	195.1	98.0	138.6	4.235	9.7	0.9996	0.9994	-0.9998
7	30	93.1	21.2	86.5	1181.2	3.4	93.1	21.2	86.5	19.014	24.9	0.9466	0.9287	-0.9729
7	31	95.1	21.7	143.8	1113.5	2.0	95.0	21.7	144.1	18.186	41.9	0.9792	0.9723	-0.9896
7	32	205.8	112.7	52.4	221.8	0.5	205.8	112.7	52.4	3.677	3.2	0.9766	0.9688	-0.9882
8	33	111.9	35.6	73.4	609.3	0.5	111.9	35.6	73.4	10.102	12.1	0.9835	0.9794	-0.9917
8	34	249.9	52.4	119.7	412.2	4.5	250.6	52.6	118.9	6.562	11.4	0.9848	0.9696	-0.9924
8	35	70.4	28.4	87.9	759.9	0.8	70.6	28.5	87.2	12.566	17.9	0.8356	0.7808	-0.9141

4.3.2 deskriptive Statistik (NCA)-CCB pro Doselevel

Tabelle 15: Deskriptive Statistik NCA-CCB pro DL

Doselevel 1

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	7	7	7	7	7	7	4	4	4
Minimum	30	0,2	90	0,017	22,62	36,58	0,004153	60	150
25% Percentile	30	0,573	90	0,02	48,73	37,54	0,008251	75	157,5
Median	30	1,6	180	0,036	97	55,3	0,03075	135	210
75% Percentile	120	2,565	360	0,176	194,4	152,1	0,05885	172,5	330
Maximum	300	3,458	360	0,275	229,9	232,4	0,06481	180	360
Mean	94,29	1,631	210	0,08629	106,3	100,9	0,03262	127,5	232,5
Std. Deviation	100,1	1,118	114,9	0,09989	78,14	76,94	0,02622	51,23	92,87
Std. Error of Mean	37,85	0,4225	43,42	0,03776	29,53	29,08	0,01311	25,62	46,44
Lower 95% CI of mean	1,668	0,5971	103,7	-0,006099	34,04	29,72	-0,0091	45,97	84,72
Upper 95% CI of mean	186,9	2,665	316,3	0,1787	178,6	172	0,07433	209	380,3
Lower 95% CI of median	30	0,2	90	0,017	22,62	36,58	0,004153	60	150
Upper 95% CI of median	300	3,458	360	0,275	229,9	232,4	0,06481	180	360
Coefficient of variation	106,21%	68,54%	54,71%	115,77%	73,50%	76,27%	80,38%	40,18%	39,94%
Geometric mean	61,94	1,203	182,7	0,05093	81,68	78,05	0,02182	118,1	219,8
Lower 95% CI of geo. mean	25,62	0,4893	106,6	0,01894	38,19	38,18	0,00322	54,95	119,7
Upper 95% CI of geo. mean	149,8	2,956	313,2	0,1369	174,7	159,6	0,1478	253,8	403,4
Skewness	1,784	0,4622	0,4736	1,514	0,7915	0,88	0,3378	-0,7528	1,138
Kurtosis	3,231	-0,2086	-1,538	1,132	-0,8444	-0,6269	-1,103	0,3429	0,7577

	HL_Lambda_z min	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs L	Cl_F_obs mL/h	MRTINF_obs min	AUCINF_pred min*ug/mL
Number of values	4	4	4	4	4	4	4
Minimum	10.69	24.37	0.1347	79.26	53.46	45.13	24.38
25% Percentile	12.25	43.73	0.221	107.4	61.5	47.72	43.73
Median	25.33	148.2	3.835	482.1	108.3	106.7	148.2
75% Percentile	133.6	270.8	18.57	1391	443.1	228.8	272
Maximum	166.9	296.2	22.36	1598	547.2	252.4	297.8
Mean	57.07	154.2	7.541	660.3	204.3	127.7	154.7
Std. Deviation	73.87	117.5	10.4	694.8	230.8	97.47	118.1
Std. Error of Mean	36.94	58.73	5.2	347.4	115.4	48.73	59.06
Lower 95% CI of mean	-60.48	-32.66	-9.007	-445.3	-162.9	-27.36	-33.31
Upper 95% CI of mean	174.6	341.2	24.09	1766	571.5	282.8	342.6
Lower 95% CI of median	10.69	24.37	0.1347	79.26	53.46	45.13	24.38
Upper 95% CI of median	166.9	296.2	22.36	1598	547.2	252.4	297.8
Coefficient of variation	129.45%	76.15%	137.90%	105.23%	112.95%	76.30%	76.38%
Geometric mean	31.77	109.4	1.795	370.1	134.6	99.95	109.5
Lower 95% CI of geo. mean	4.69	19.21	0.04191	43.04	27.24	26.86	19.19
Upper 95% CI of geo. mean	215.2	622.4	76.92	3183	664.9	371.9	624.8
Skewness	1.899	0.2422	1.479	1.046	1.888	0.7381	0.2583
Kurtosis	3.636	-1.236	1.81	-0.1361	3.616	-1.816	-1.201

	AUC_%Extrap_pred %	Vz_F_pred L	Cl_F_pred mL/h	MRTINF_pred min	AUCall h*ug/mL	AUMClast h*h*ug/mL	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	4	4	4	4	7	7	4	4	4
Minimum	0.1349	79.26	53.17	45.09	0.3769	0.5081	0.9604	0.9209	-0.9992
25% Percentile	0.2142	107.4	61.28	47.69	0.8121	0.5092	0.9647	0.9294	-0.9986
Median	3.837	480	108.3	106.7	1.617	1.252	0.9855	0.9726	-0.9927
75% Percentile	18.9	1390	443	230.2	3.24	6.262	0.9972	0.9957	-0.9822
Maximum	22.79	1597	547	254.4	3.832	9.714	0.9984	0.9976	-0.98
Mean	7.65	659.1	204.2	128.2	1.772	3.166	0.9825	0.9659	-0.9912
Std. Deviation	10.61	694.3	230.7	98.31	1.302	3.542	0.01718	0.03532	0.008679
Std. Error of Mean	5.305	347.2	115.4	49.15	0.4922	1.339	0.008589	0.01766	0.00434
Lower 95% CI of mean	-9.233	-445.7	-163	-28.21	0.5673	-0.1103	0.9551	0.9097	-1.005
Upper 95% CI of mean	24.53	1764	571.3	284.6	2.976	6.442	1.01	1.022	-0.9774
Lower 95% CI of median	0.1349	79.26	53.17	45.09	0.3769	0.5081	0.9604	0.9209	-0.9992
Upper 95% CI of median	22.79	1597	547	254.4	3.832	9.714	0.9984	0.9976	-0.98
Coefficient of variation	138.69%	105.34%	113.00%	76.67%	73.50%	111.89%	1.75%	3.66%	0.88%
Geometric mean	1.78	369.6	134.4	100.1	1.361	1.771	0.9823	0.9654	
Lower 95% CI of geo. mean	0.04035	43.06	27.13	26.78	0.6366	0.5923	0.9553	0.9105	
Upper 95% CI of geo. mean	78.53	3172	665.6	374.4	2.912	5.295	1.01	1.024	
Skewness	1.492	1.055	1.887	0.7535	0.7915	1.337	-0.7117	-0.7059	0
Kurtosis	1.868	-0.08916	3.613	-1.736	-0.8444	0.732	-1.441	-1.747	-1.407

Doselevel 2

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	6	6	6	6	6	6	3	3	3
Minimum	30	0.621	90	0.008	31.98	47.65	0.02291	60	180
25% Percentile	30	0.7103	112.5	0.03575	57.84	61.36	0.02291	60	180
Median	60	0.8575	180	0.1255	77.9	76.63	0.02377	120	180
75% Percentile	112.5	1.661	315	0.4288	146.5	121.1	0.02973	120	300
Maximum	180	2.224	360	0.494	204.1	203.7	0.02973	120	300
Mean	75	1.129	205	0.2008	97.61	94.03	0.02547	100	220
Std. Deviation	56.12	0.6123	104.6	0.2009	60.49	55.93	0.003713	34.64	69.28
Std. Error of Mean	22.91	0.25	42.72	0.08202	24.7	22.84	0.002144	20	40
Lower 95% CI of mean	16.1	0.4862	95.18	-0.01	34.13	35.33	0.01625	13.95	47.89
Upper 95% CI of mean	133.9	1.771	314.8	0.4117	161.1	152.7	0.0347	186.1	392.1
Lower 95% CI of median	30	0.621	90	0.008	31.98	47.65	0.02291	60	180
Upper 95% CI of median	180	2.224	360	0.494	204.1	203.7	0.02973	120	300
Coefficient of variation	74.83%	54.25%	51.05%	100.04%	61.97%	59.49%	14.58%	34.64%	31.49%
Geometric mean	61.19	1.017	183.2	0.1019	83.32	83.94	0.0253	95.24	213.4
Lower 95% CI of geo. mean	29.89	0.6143	105.4	0.02051	43.16	50.13	0.01783	35.24	102.6
Upper 95% CI of geo. mean	125.3	1.684	318.2	0.5064	160.8	140.6	0.03591	257.4	444
Skewness	1.649	1.469	0.6323	0.8149	1.225	2.029	1.628	-1.732	1.732
Kurtosis	2.914	1.482	-1.074	-1.417	1.547	4.498			

	HL_Lambda_z min	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs L	Cl_F_obs mL/h	MRTINF_obs min	AUCINF_pred min*ug/mL
Number of values	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	23.31	67.98	0.1708	213.5	81.53	71.35	67.97
25% Percentile	23.31	67.98	0.1708	213.5	81.53	71.35	67.97
Median	29.16	80.62	2.227	569	268.8	85.3	80.67
75% Percentile	30.25	204.4	7.409	678.3	282	103.1	204.4
Maximum	30.25	204.4	7.409	678.3	282	103.1	204.4
Mean	27.57	117.7	3.269	486.9	210.8	86.6	117.7
Std. Deviation	3.729	75.4	3.73	243	112.1	15.93	75.38
Std. Error of Mean	2.153	43.53	2.154	140.3	64.72	9.199	43.52
Lower 95% CI of mean	18.31	-69.62	-5.997	-116.8	-67.73	47.02	-69.57
Upper 95% CI of mean	36.84	305	12.53	1091	489.2	126.2	305
Lower 95% CI of median	23.31	67.98	0.1708	213.5	81.53	71.35	67.97
Upper 95% CI of median	30.25	204.4	7.409	678.3	282	103.1	204.4
Coefficient of variation	13.52%	64.07%	114.11%	49.91%	53.19%	18.40%	64.05%
Geometric mean	27.4	103.9	1.412	435.1	183.5	85.62	103.9
Lower 95% CI of geo. mean	19.3	23.82	0.01181	92.57	32	54.17	23.84
Upper 95% CI of geo. mean	38.88	452.7	169	2045	1052	135.3	452.7
Skewness	-1.566	1.677	1.159	-1.346	-1.705	0.3639	1.677
Kurtosis							

	AUC_%Extrap_pred	Vz_F_pred	Cl_F_pred	MRTINF_pred	AUCall	AUMClast	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
	%	L	mL/h	min	h*ug/mL	h*h*ug/mL			
Number of values	3	3	3	3	6	6	3	3	3
Minimum	0.1707	213.5	81.53	71.35	0.5329	0.5855	0.9842	0.9684	-0.9995
25% Percentile	0.1707	213.5	81.53	71.35	0.964	0.952	0.9842	0.9684	-0.9995
Median	2.222	569	268.6	85.3	1.298	1.731	0.9984	0.9968	-0.9992
75% Percentile	7.475	677.8	282	103.2	2.442	4.815	0.999	0.9988	-0.9921
Maximum	7.475	677.8	282	103.2	3.401	7.206	0.999	0.9988	-0.9921
Mean	3.289	486.8	210.7	86.62	1.627	2.724	0.9939	0.988	-0.9969
Std. Deviation	3.767	242.9	112.1	15.98	1.008	2.495	0.0084	0.01704	0.004218
Std. Error of Mean	2.175	140.2	64.7	9.225	0.4116	1.018	0.00485	0.00984	0.002436
Lower 95% CI of mean	-6.069	-116.5	-67.68	46.93	0.5688	0.1064	0.973	0.9457	-1.007
Upper 95% CI of mean	12.65	1090	489.1	126.3	2.685	5.342	1.015	1.03	-0.9864
Lower 95% CI of median	0.1707	213.5	81.53	71.35	0.5329	0.5855	0.9842	0.9684	-0.9995
Upper 95% CI of median	7.475	677.8	282	103.2	3.401	7.206	0.999	0.9988	-0.9921
Coefficient of variation	114.54%	49.89%	53.19%	18.45%	61.97%	91.57%	0.85%	1.73%	0.42%
Geometric mean	1.415	435	183.5	85.65	1.389	1.943	0.9939	0.9879	
Lower 95% CI of geo. mean	0.01171	92.61	32.01	54.13	0.7194	0.7514	0.9732	0.9463	
Upper 95% CI of geo. mean	171	2044	1051	135.5	2.681	5.023	1.015	1.031	
Skewness	1.173	-1.349	-1.704	0.3718	1.225	1.462	0	-1.706	0
Kurtosis					1.547	1.647			

Doselevel 3

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	7	7	7	7	7	7	6	6	6
Minimum	30	2.287	150	0.005	72.99	45.21	0.007222	90	180
25% Percentile	30	2.321	180	0.049	114.1	57.79	0.01073	90	180
Median	60	2.971	240	0.096	170.5	107.2	0.01856	120	300
75% Percentile	120	6.225	360	0.3	638.9	116.3	0.03188	172.5	360
Maximum	180	12.97	360	0.383	992.1	181.1	0.03768	240	360
Mean	85.71	4.819	261.4	0.1606	362.9	98.07	0.02065	135	280
Std. Deviation	55.93	3.867	95.99	0.1401	345.1	46.08	0.0115	56.12	90.33
Std. Error of Mean	21.14	1.462	36.28	0.05295	130.4	17.42	0.004693	22.91	36.88
Lower 95% CI of mean	33.98	1.242	172.7	0.03101	43.68	55.45	0.008583	76.1	185.2
Upper 95% CI of mean	137.4	8.395	350.2	0.2901	682	140.7	0.03271	193.9	374.8
Lower 95% CI of median	30	2.287	150	0.005	72.99	45.21	0.007222	90	180
Upper 95% CI of median	180	12.97	360	0.383	992.1	181.1	0.03768	240	360
Coefficient of variation	65.26%	80.26%	36.72%	87.25%	95.11%	46.99%	55.68%	41.57%	32.26%
Geometric mean	70.2	3.923	245.9	0.08977	241.9	89.12	0.01787	127	267.1
Lower 95% CI of geo. mean	36.67	2.163	172.7	0.02304	97.49	57.29	0.00941	86.34	186.2
Upper 95% CI of geo. mean	134.4	7.116	350.1	0.3498	600.2	138.6	0.03392	186.9	383
Skewness	0.7186	1.991	0.1055	0.6741	1.194	0.8171	0.4979	1.649	-0.2149
Kurtosis	-0.5399	4.046	-2.511	-1.011	0.4541	0.6928	-1.013	2.914	-2.829

	HL_Lambda_z min	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs L	Cl_F_obs mL/h	MRTINF_obs min	AUCINF_pred min*ug/mL
Number of values	6	6	6	6	6	6	6
Minimum	18.4	73.68	0.5507	43.9	27.57	49.47	73.63
25% Percentile	21.96	114.6	0.8424	147.1	33.9	57.2	114.7
Median	38.38	302.6	1.268	304.2	96.79	91.92	301.6
75% Percentile	67.67	752.7	3.101	868.4	200.2	136.3	748.6
Maximum	95.98	997.6	4.795	2443	294.1	193.7	997.6
Mean	45.42	412.6	1.893	603.4	120	100.7	411.4
Std. Deviation	28.73	363.7	1.57	908.2	100.8	53.13	362.9
Std. Error of Mean	11.73	148.5	0.641	370.8	41.16	21.69	148.2
Lower 95% CI of mean	15.27	30.92	0.2451	-349.7	14.21	44.89	30.53
Upper 95% CI of mean	75.57	794.3	3.541	1556	225.8	156.4	792.3
Lower 95% CI of median	18.4	73.68	0.5507	43.9	27.57	49.47	73.63
Upper 95% CI of median	95.98	997.6	4.795	2443	294.1	193.7	997.6
Coefficient of variation	63.25%	88.15%	82.95%	150.52%	84.00%	52.79%	88.22%
Geometric mean	38.8	279.5	1.471	291.3	86.74	90.3	278.9
Lower 95% CI of geo. mean	20.43	96.06	0.6609	74.83	33.16	53.17	96.05
Upper 95% CI of geo. mean	73.66	812.9	3.272	1134	226.9	153.3	809.7
Skewness	1.242	0.8858	1.622	2.364	1.135	1.174	0.9005
Kurtosis	1.329	-0.4719	2.439	5.69	0.8803	1.244	-0.407

	AUC_%Extrap_pred %	Vz_F_pred L	Cl_F_pred mL/h	MRTINF_pred min	AUCall h*ug/mL	AUMClast h*h*ug/mL	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	6	6	6	6	7	7	6	6	6
Minimum	0.5509	43.9	27.57	49.15	1.217	0.9167	0.8334	0.6669	-0.9988
25% Percentile	0.7146	148.2	34.12	57.21	1.902	2.033	0.9053	0.8504	-0.9911
Median	1.111	304.7	96.92	91.2	2.842	3.495	0.9523	0.9354	-0.9759
75% Percentile	2.959	868.7	200.1	135.8	10.65	32.05	0.9823	0.9646	-0.9512
Maximum	4.02	2445	294.3	191.7	16.53	32.14	0.9977	0.9953	-0.9129
Mean	1.695	604.1	120.1	100	6.048	12.36	0.9404	0.8998	-0.9693
Std. Deviation	1.356	908.7	100.8	52.39	5.752	14.01	0.05742	0.1176	0.03012
Std. Error of Mean	0.5537	371	41.15	21.39	2.174	5.296	0.02344	0.04803	0.0123
Lower 95% CI of mean	0.2712	-349.6	14.34	45.06	0.728	-0.5976	0.8801	0.7764	-1.001
Upper 95% CI of mean	3.118	1558	225.9	155	11.37	25.32	1.001	1.023	-0.9377
Lower 95% CI of median	0.5509	43.9	27.57	49.15	1.217	0.9167	0.8334	0.6669	-0.9988
Upper 95% CI of median	4.02	2445	294.3	191.7	16.53	32.14	0.9977	0.9953	-0.9129
Coefficient of variation	80.04%	150.43%	83.91%	52.37%	95.11%	113.35%	6.11%	13.07%	3.11%
Geometric mean	1.317	291.9	86.91	89.88	4.031	5.988	0.9388	0.8925	
Lower 95% CI of geo. mean	0.5894	75.02	33.29	53.1	1.625	1.66	0.8786	0.7658	
Upper 95% CI of geo. mean	2.943	1136	226.9	152.1	10	21.6	1.003	1.04	
Skewness	1.254	2.364	1.139	1.165	1.194	0.9594	-1.557	-2.119	1.607
Kurtosis	0.5424	5.691	0.9	1.223	0.4541	-1.226	2.984	4.864	3.127

Doselevel 4

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Minimum	30	2.071	120	0.029	76.28	40.38	0.008925	60	120
25% Percentile	30	2.233	165	0.035	123.4	51.04	0.01484	82.5	165
Median	45	3.007	240	0.057	307.8	76.85	0.0219	135	240
75% Percentile	75	11.02	315	0.0885	531.9	95.59	0.03167	150	315
Maximum	120	11.71	360	0.099	539.8	137.9	0.03625	150	360
Mean	55	5.478	240	0.06067	316.7	78.01	0.02265	120	240
Std. Deviation	35.07	4.508	84.85	0.02702	195	33.36	0.00978	37.95	84.85
Std. Error of Mean	14.32	1.84	34.64	0.01103	79.63	13.62	0.003993	15.49	34.64
Lower 95% CI of mean	18.19	0.747	151	0.03231	112	43	0.01239	80.18	151
Upper 95% CI of mean	91.81	10.21	329	0.08903	521.3	113	0.03292	159.8	329
Lower 95% CI of median	30	2.071	120	0.029	76.28	40.38	0.008925	60	120
Upper 95% CI of median	120	11.71	360	0.099	539.8	137.9	0.03625	150	360
Coefficient of variation	63.77%	82.29%	35.36%	44.54%	61.59%	42.76%	43.17%	31.62%	35.36%
Geometric mean	47.62	4.166	226.3	0.05554	255.5	72.59	0.02065	113.9	226.3
Lower 95% CI of geo. mean	26.29	1.817	150.4	0.03392	112.7	47.01	0.01224	77	150.4
Upper 95% CI of geo. mean	86.26	9.552	340.4	0.09094	579.4	112.1	0.03482	168.6	340.4
Skewness	1.586	0.9328	0	0.3896	0.04276	1.2	0.03731	-0.8894	0
Kurtosis	2.552	-1.78	-0.3	-1.223	-1.959	2.317	-0.5734	-0.7813	-0.3

	HL_Lambda_z min	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs L	Cl_F_obs mL/h	MRTINF_obs min	AUCINF_pred min*ug/mL
Number of values	6	6	6	6	6	6	6
Minimum	19.12	77.3	0.3772	142	39.77	41.8	77.3
25% Percentile	22.03	126.7	0.5102	181.4	56.92	53.1	126.6
Median	32.1	311.5	1.124	354.4	94.3	79.49	311.6
75% Percentile	50.35	535.3	2.008	553.7	238.1	100.9	535.3
Maximum	77.67	544.8	2.826	609	323.4	138.6	544.8
Mean	37.54	320.1	1.29	365	137.3	80.76	320.1
Std. Deviation	21.27	196.1	0.9015	209	108.3	33.16	196.1
Std. Error of Mean	8.685	80.06	0.368	85.31	44.23	13.54	80.06
Lower 95% CI of mean	15.21	114.3	0.3443	145.7	23.65	45.95	114.3
Upper 95% CI of mean	59.86	525.9	2.236	584.3	251	115.6	525.9
Lower 95% CI of median	19.12	77.3	0.3772	142	39.77	41.8	77.3
Upper 95% CI of median	77.67	544.8	2.826	609	323.4	138.6	544.8
Coefficient of variation	56.67%	61.27%	69.87%	57.26%	78.88%	41.07%	61.26%
Geometric mean	33.57	258.9	1.039	310.9	107	75.4	258.9
Lower 95% CI of geo. mean	19.91	114.7	0.4766	158.7	47.59	49.17	114.7
Upper 95% CI of geo. mean	56.61	584.4	2.265	608.9	240.5	115.6	584.5
Skewness	1.7	0.03492	1.025	0.06059	1.253	0.9985	0.03403
Kurtosis	3.187	-1.965	0.7501	-2.936	0.6357	1.762	-1.966

	AUC_%Extrap_pred %	Vz_F_pred L	Cl_F_pred mL/h	MRTINF_pred min	AUCall h*ug/mL	AUMClast h*h*ug/mL	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Minimum	0.3771	142	39.77	41.8	1.271	0.8557	0.9717	0.9622	-0.9998
25% Percentile	0.5084	181.4	56.92	53.1	2.056	2.431	0.9852	0.9802	-0.9988
Median	1.124	354.5	94.27	79.48	5.131	8.185	0.9956	0.9912	-0.9978
75% Percentile	2.055	553.6	238.1	101.1	8.864	10.14	0.9977	0.9954	-0.9926
Maximum	2.813	608.6	323.4	138.6	8.996	11.35	0.9996	0.9994	-0.9857
Mean	1.299	364.9	137.3	80.8	5.278	6.877	0.9915	0.9874	-0.9957
Std. Deviation	0.9045	208.9	108.3	33.17	3.251	4.079	0.01027	0.01307	0.005175
Std. Error of Mean	0.3692	85.28	44.23	13.54	1.327	1.665	0.004193	0.005338	0.002113
Lower 95% CI of mean	0.3496	145.7	23.63	45.98	1.866	2.596	0.9808	0.9737	-1.001
Upper 95% CI of mean	2.248	584.1	251	115.6	8.689	11.16	1.002	1.001	-0.9903
Lower 95% CI of median	0.3771	142	39.77	41.8	1.271	0.8557	0.9717	0.9622	-0.9998
Upper 95% CI of median	2.813	608.6	323.4	138.6	8.996	11.35	0.9996	0.9994	-0.9857
Coefficient of variation	69.64%	57.24%	78.89%	41.06%	61.59%	59.32%	1.04%	1.32%	0.52%
Geometric mean	1.044	310.9	107	75.43	4.259	5.153	0.9915	0.9873	
Lower 95% CI of geo. mean	0.4765	158.7	47.59	49.18	1.878	1.806	0.9807	0.9736	
Upper 95% CI of geo. mean	2.287	608.7	240.5	115.7	9.656	14.7	1.002	1.001	
Skewness	0.954	0.05961	1.253	0.9924	0.04276	-0.7138	-1.947	-1.857	0
Kurtosis	0.4206	-2.938	0.6347	1.739	-1.959	-1.136	3.936	3.957	3.954

Doselevel 7

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	30	4.253	180	0.038	220.6	51.59	0.01365	60	180
25% Percentile	30	4.253	180	0.038	220.6	51.59	0.01365	60	180
Median	60	9.533	240	0.291	1091	78.47	0.01371	90	240
75% Percentile	120	14.63	360	0.549	1141	138.2	0.03286	150	360
Maximum	120	14.63	360	0.549	1141	138.2	0.03286	150	360
Mean	70	9.471	260	0.2927	817.5	89.41	0.02007	100	260
Std. Deviation	45.83	5.187	91.65	0.2555	517.5	44.32	0.01108	45.83	91.65
Std. Error of Mean	26.46	2.995	52.92	0.1475	298.8	25.59	0.006394	26.46	52.92
Lower 95% CI of mean	-43.84	-3.414	32.33	-0.342	-468.1	-20.68	-0.00744	-13.84	32.33
Upper 95% CI of mean	183.8	22.36	487.7	0.9274	2103	199.5	0.04758	213.8	487.7
Lower 95% CI of median	30	4.253	180	0.038	220.6	51.59	0.01365	60	180
Upper 95% CI of median	120	14.63	360	0.549	1141	138.2	0.03286	150	360
Coefficient of variation	65.47%	54.77%	35.25%	87.30%	63.31%	49.57%	55.18%	45.83%	35.25%
Geometric mean	60	8.401	249.6	0.1824	650	82.4	0.01832	93.22	249.6
Lower 95% CI of geo. mean	10.72	1.769	105.1	0.005699	63.53	24.12	0.005211	29.79	105.1
Upper 95% CI of geo. mean	335.7	39.91	592.9	5.839	6651	281.4	0.0644	291.7	592.9
Skewness	0.9352	-0.05407	0.9352	0.02935	-1.714	1.043	1.732	0.9352	0.9352
Kurtosis									

	HL_Lambda_z min	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs L	Cl_F_obs mL/h	MRTINF_obs min	AUCINF_pred min*ug/mL
Number of values	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	21.09	221.8	0.5214	93.08	21.17	52.42	221.8
25% Percentile	21.09	221.8	0.5214	93.08	21.17	52.42	221.8
Median	50.56	1112	1.908	95.07	21.72	86.47	1113
75% Percentile	50.8	1181	3.407	205.8	112.7	143.8	1181
Maximum	50.8	1181	3.407	205.8	112.7	143.8	1181
Mean	40.82	838.4	1.945	131.3	51.87	94.23	838.8
Std. Deviation	17.08	535.1	1.443	64.53	52.7	46.18	535.4
Std. Error of Mean	9.861	309	0.8331	37.26	30.43	26.66	309.1
Lower 95% CI of mean	-1.614	-490.9	-1.639	-28.98	-79.05	-20.49	-491.2
Upper 95% CI of mean	83.24	2168	5.53	291.6	182.8	209	2169
Lower 95% CI of median	21.09	221.8	0.5214	93.08	21.17	52.42	221.8
Upper 95% CI of median	50.8	1181	3.407	205.8	112.7	143.8	1181
Coefficient of variation	41.85%	63.83%	74.17%	49.14%	101.60%	49.01%	63.83%
Geometric mean	37.84	662.9	1.502	122.1	37.29	86.7	663.2
Lower 95% CI of geo. mean	10.76	62.77	0.138	39.71	3.449	24.75	62.77
Upper 95% CI of geo. mean	133	7001	16.35	375.6	403.1	303.7	7008
Skewness	-1.732	-1.7	0.1164	1.73	1.732	0.7344	-1.701
Kurtosis							

	AUC_%Extrap_pred %	Vz_F_pred L	Cl_F_pred mL/h	MRTINF_pred min	AUCall h*ug/mL	AUMClast h*h*ug/mL	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	0.5425	93.06	21.16	52.45	3.677	3.161	0.9466	0.9287	-0.9896
25% Percentile	0.5425	93.06	21.16	52.45	3.677	3.161	0.9466	0.9287	-0.9896
Median	2.004	94.98	21.7	86.51	18.19	24.87	0.9766	0.9688	-0.9882
75% Percentile	3.421	205.8	112.7	144.1	19.01	41.88	0.9792	0.9723	-0.9729
Maximum	3.421	205.8	112.7	144.1	19.01	41.88	0.9792	0.9723	-0.9729
Mean	1.989	131.3	51.86	94.35	13.63	23.3	0.9675	0.9566	-0.9836
Std. Deviation	1.439	64.54	52.7	46.32	8.626	19.41	0.01815	0.02421	0.009254
Std. Error of Mean	0.8311	37.26	30.42	26.74	4.98	11.2	0.01048	0.01398	0.005343
Lower 95% CI of mean	-1.587	-29.04	-79.05	-20.71	-7.802	-24.91	0.9224	0.8965	-1.007
Upper 95% CI of mean	5.565	291.6	182.8	209.4	35.05	71.51	1.013	1.017	-0.9606
Lower 95% CI of median	0.5425	93.06	21.16	52.45	3.677	3.161	0.9466	0.9287	-0.9896
Upper 95% CI of median	3.421	205.8	112.7	144.1	19.01	41.88	0.9792	0.9723	-0.9729
Coefficient of variation	72.36%	49.16%	101.62%	49.09%	63.31%	83.28%	1.88%	2.53%	0.94%
Geometric mean	1.549	122.1	37.27	86.79	10.83	14.88	0.9674	0.9564	
Lower 95% CI of geo. mean	0.1472	39.67	3.446	24.73	1.059	0.4992	0.9231	0.8977	
Upper 95% CI of geo. mean	16.3	375.6	403.1	304.5	110.8	443.4	1.014	1.019	
Skewness	-0.04582	1.73	1.732	0.7398	-1.714	-0.3604	-1.692	-1.692	0
Kurtosis									

Doselevel 8

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	30	5.605	240	0.059	393.7	71.93	0.01259	60	240
25% Percentile	30	5.605	240	0.059	393.7	71.93	0.01259	60	240
Median	30	8.69	300	0.215	606.1	85.66	0.01907	90	300
75% Percentile	60	15.4	360	0.246	754	103.8	0.02422	240	360
Maximum	60	15.4	360	0.246	754	103.8	0.02422	240	360
Mean	40	9.897	300	0.1733	584.6	87.14	0.01862	130	300
Std. Deviation	17.32	5.006	60	0.1002	181.1	16	0.005828	96.44	60
Std. Error of Mean	10	2.89	34.64	0.05786	104.6	9.236	0.003365	55.68	34.64
Lower 95% CI of mean	-3.026	-2.538	151	-0.07563	134.7	47.4	0.004146	-109.6	151
Upper 95% CI of mean	83.03	22.33	449	0.4223	1034	126.9	0.0331	369.6	449
Lower 95% CI of median	30	5.605	240	0.059	393.7	71.93	0.01259	60	240
Upper 95% CI of median	60	15.4	360	0.246	754	103.8	0.02422	240	360
Coefficient of variation	43.30%	50.58%	20.00%	57.82%	30.98%	18.36%	31.29%	74.18%	20.00%
Geometric mean	37.8	9.085	295.9	0.1461	564.5	86.16	0.01798	109	295.9
Lower 95% CI of geo. mean	13.99	2.58	178.7	0.02061	248.3	54.61	0.007897	18.56	178.7
Upper 95% CI of geo. mean	102.2	31.99	490.1	1.036	1284	135.9	0.04093	640.6	490.1
Skewness	1.732	1.022	0	-1.547	-0.5268	0.4129	-0.3409	1.545	0
Kurtosis									

	HL_Lambda_z min	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	Vz_F_obs L	Cl_F_obs mL/h	MRTINF_obs min	AUCINF_pred min*ug/mL
Number of values	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	28.62	413.2	0.5079	70.37	28.4	73.36	412.2
25% Percentile	28.62	413.2	0.5079	70.37	28.4	73.36	412.2
Median	36.35	609.2	1.164	111.9	35.57	87.93	609.3
75% Percentile	55.07	762.9	4.73	249.9	52.43	119.7	759.9
Maximum	55.07	762.9	4.73	249.9	52.43	119.7	759.9
Mean	40.01	595.1	2.134	144.1	38.8	93.66	593.8
Std. Deviation	13.6	175.2	2.272	94	12.34	23.7	174.3
Std. Error of Mean	7.852	101.2	1.312	54.27	7.122	13.68	100.7
Lower 95% CI of mean	6.231	159.8	-3.51	-89.45	8.155	34.8	160.7
Upper 95% CI of mean	73.8	1030	7.777	377.6	69.44	152.5	1027
Lower 95% CI of median	28.62	413.2	0.5079	70.37	28.4	73.36	412.2
Upper 95% CI of median	55.07	762.9	4.73	249.9	52.43	119.7	759.9
Coefficient of variation	33.99%	29.45%	106.47%	65.25%	31.79%	25.30%	29.36%
Geometric mean	38.55	577	1.409	125.3	37.55	91.74	575.8
Lower 95% CI of geo. mean	16.93	267	0.0855	25.48	17.38	49.6	266.7
Upper 95% CI of geo. mean	87.77	1247	23.21	616.5	81.14	169.7	1243
Skewness	1.124	-0.3596	1.571	1.359	1.098	1.024	-0.3973
Kurtosis							

	AUC_%Extrap_pred %	Vz_F_pred L	Cl_F_pred mL/h	MRTINF_pred min	AUCall h*ug/mL	AUMClast h*h*ug/mL	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	0.5281	70.64	28.51	73.41	6.562	11.35	0.8356	0.7808	-0.9924
25% Percentile	0.5281	70.64	28.51	73.41	6.562	11.35	0.8356	0.7808	-0.9924
Median	0.7743	111.9	35.56	87.17	10.1	12.11	0.9835	0.9696	-0.9917
75% Percentile	4.491	250.6	52.56	118.9	12.57	17.94	0.9848	0.9794	-0.9141
Maximum	4.491	250.6	52.56	118.9	12.57	17.94	0.9848	0.9794	-0.9141
Mean	1.931	144.4	38.88	93.16	9.743	13.8	0.9346	0.9099	-0.9661
Std. Deviation	2.221	94.25	12.36	23.33	3.018	3.604	0.08578	0.1119	0.045
Std. Error of Mean	1.282	54.42	7.138	13.47	1.743	2.081	0.04952	0.06463	0.02598
Lower 95% CI of mean	-3.585	-89.77	8.168	35.22	2.245	4.849	0.7215	0.6318	-1.078
Upper 95% CI of mean	7.447	378.5	69.59	151.1	17.24	22.75	1.148	1.188	-0.8543
Lower 95% CI of median	0.5281	70.64	28.51	73.41	6.562	11.35	0.8356	0.7808	-0.9924
Upper 95% CI of median	4.491	250.6	52.56	118.9	12.57	17.94	0.9848	0.9794	-0.9141
Coefficient of variation	114.98%	65.29%	31.80%	25.04%	30.98%	26.11%	9.18%	12.30%	4.66%
Geometric mean	1.225	125.6	37.63	91.29	9.409	13.51	0.9319	0.9051	
Lower 95% CI of geo. mean	0.07184	25.55	17.43	49.75	4.138	7.304	0.7369	0.6585	
Upper 95% CI of geo. mean	20.88	617.1	81.23	167.5	21.39	25	1.178	1.244	
Skewness	1.708	1.366	1.121	1.079	-0.5268	1.647	-1.732	-1.717	1.732
Kurtosis									

4.3.3 non-compartmental analysis (NCA)-DFCR

Tabelle 16: NCA-Ergebnisse DFCR

DL	Pat_ID	No_points_lambda_z	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min	HL_Lambda_z min
1	1	3	30	6.20	180	0.143	315.2	54.8	0.0213	120	180	32.5
1	2	4	30	7.20	300	0.134	450.7	70.2	0.0091	150	300	76.3
1	3	3	30	2.05	150	0.164	218.1	70.8	0.0520	90	150	13.3
1	4	0	150	1.79	240	0.638	188.1	164.7	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	5	3	90	3.47	240	0.130	327.9	103.9	0.0270	150	240	25.6
1	6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	7	0	60	0.27	120	0.048	20.3	58.1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	9	3	90	3.73	300	0.100	457.5	99.5	0.0196	180	300	35.3
2	10	6	60	7.13	360	0.075	588.2	86.8	0.0139	120	360	49.7
2	11	6	60	3.52	300	0.022	305.5	76.5	0.0221	90	300	31.4
2	12	3	60	3.76	240	0.121	326.4	83.1	0.0220	150	240	31.5
2	13	6	90	3.26	360	0.075	425.0	128.1	0.0153	120	360	45.3
3	14	3	90	19.93	360	0.074	2419.4	140.4	0.0447	240	360	15.5
3	15	3	150	10.36	300	0.934	945.0	171.2	0.0154	180	300	45.1
3	17	3	90	6.83	360	1.030	1083.6	151.7	0.0062	240	360	111.8
3	18	8	30	8.14	360	0.495	607.9	94.6	0.0070	60	360	99.6
3	19	3	120	9.29	360	1.679	1463.6	165.1	0.0052	240	360	132.6
3	20	3	90	5.45	240	0.133	558.7	88.8	0.0284	150	240	24.4
3	21	3	30	15.58	300	0.530	1302.9	84.7	0.0100	180	300	69.4
4	22	5	30	5.03	180	1.157	503.6	76.6	0.0119	60	180	58.1
4	23	6	60	4.20	300	0.309	457.8	105.2	0.0123	90	300	56.4
4	24	4	30	6.44	240	0.256	357.0	65.8	0.0070	120	240	98.9
4	27	0	60	5.50	180	2.405	484.3	95.3	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
4	28	3	90	10.09	360	0.192	909.6	113.4	0.0136	240	360	51.1
4	29	3	120	6.31	360	0.195	653.1	158.5	0.0165	240	360	42.0
7	30	6	60	5.03	300	0.292	633.4	111.8	0.0137	90	300	50.7
7	31	3	150	8.05	360	2.392	1403.9	182.8	0.0050	240	360	139.3
7	32	3	30	3.25	180	0.274	236.6	64.9	0.0126	120	180	55.2
8	33	3	90	3.74	300	0.233	583.6	106.4	0.0136	180	300	51.0
8	34	4	30	5.54	240	0.256	528.7	78.9	0.0174	120	240	39.8
8	35	3	150	3.16	300	0.414	339.0	169.7	0.0134	180	300	51.8

DL	Pat_ID	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
1	1	5.3	322.0	2.08	322.0	2.09	4.8	58.3	58.4	0.9999	0.9998	-1.0000
1	2	7.5	465.5	3.17	464.5	2.98	8.8	81.0	80.4	0.9700	0.9550	-0.9849
1	3	3.6	221.2	1.43	221.3	1.43	4.3	72.2	72.2	0.9398	0.8796	-0.9694
1	4	3.1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	8.6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	5	5.5	332.7	1.45	332.7	1.45	9.5	106.4	106.4	0.9981	0.9962	-0.9991
1	6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	7	0.3	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0.3	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	9	7.6	462.6	1.10	462.6	1.10	12.6	102.3	102.3	0.9990	0.9981	-0.9995
2	10	9.8	593.5	0.91	592.4	0.72	14.2	89.9	89.3	0.9815	0.9769	-0.9907
2	11	5.1	306.5	0.33	306.4	0.28	6.5	77.3	77.2	0.9938	0.9922	-0.9969
2	12	5.4	331.9	1.66	331.9	1.66	7.5	86.4	86.4	0.9876	0.9753	-0.9938
2	13	7.1	429.9	1.14	430.2	1.20	15.1	131.5	131.7	0.9988	0.9985	-0.9994
3	14	40.3	2421.1	0.07	2421.1	0.07	94.3	140.5	140.5	0.9387	0.8774	-0.9689
3	15	15.7	1005.7	6.04	1005.5	6.02	44.9	182.9	182.9	0.9983	0.9966	-0.9991
3	17	18.1	1249.6	13.29	1249.6	13.28	45.7	200.8	200.8	1.0000	0.9999	-1.0000
3	18	10.1	679.0	10.47	651.2	6.65	16.0	137.4	121.8	0.7685	0.7299	-0.8766
3	19	24.4	1784.8	18.00	1778.0	17.68	67.1	234.6	233.4	0.9863	0.9726	-0.9931
3	20	9.3	563.4	0.83	563.4	0.83	13.8	90.4	90.4	0.9997	0.9994	-0.9998
3	21	21.7	1356.0	3.91	1355.9	3.90	30.6	97.0	97.0	0.9993	0.9987	-0.9997
4	22	8.4	600.6	16.15	593.2	15.10	10.7	106.9	104.9	0.9871	0.9828	-0.9935
4	23	7.6	482.9	5.20	475.5	3.73	13.4	119.5	115.5	0.9289	0.9111	-0.9638
4	24	5.9	393.5	9.28	393.1	9.18	6.5	95.2	94.9	0.9797	0.9695	-0.9898
4	27	8.1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	12.8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
4	28	15.2	923.7	1.53	923.7	1.53	28.7	118.3	118.3	1.0000	1.0000	-1.0000
4	29	10.9	664.9	1.78	664.9	1.78	28.7	163.1	163.1	1.0000	0.9999	-1.0000
7	30	10.6	654.8	3.26	654.6	3.23	19.7	120.3	120.2	0.9945	0.9931	-0.9972
7	31	23.4	1884.6	25.51	1885.9	25.56	71.3	279.3	279.5	0.9995	0.9990	-0.9998
7	32	3.9	258.5	8.44	258.6	8.50	4.3	81.4	81.5	0.9945	0.9891	-0.9973
8	33	9.7	600.8	2.85	600.1	2.74	17.3	114.0	113.7	0.9925	0.9850	-0.9962
8	34	8.8	543.4	2.70	543.4	2.71	11.6	84.8	84.8	0.9989	0.9983	-0.9994
8	35	5.7	370.0	8.36	368.6	8.02	16.0	186.8	186.1	0.9906	0.9812	-0.9953

4.3.4 deskriptive Statistik (NCA)-DFCR

Tabelle 17: Deskriptive Statistik NCA-DFCR pro DL

Doselevel 1

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	6	6	6	6	6	6	4	4	4
Minimum	30	0.27	120	0.048	20.31	54.76	0.00908	90	150
25% Percentile	30	1.413	142.5	0.1095	146.2	57.27	0.01214	97.5	157.5
Median	45	2.762	210	0.1385	266.7	70.53	0.02418	135	210
75% Percentile	105	6.448	255	0.2825	358.6	119.1	0.04575	150	285
Maximum	150	7.196	300	0.638	450.7	164.7	0.05199	150	300
Mean	65	3.497	205	0.2095	253.4	87.1	0.02736	127.5	217.5
Std. Deviation	48.06	2.698	66.86	0.2136	147.1	41.82	0.01805	28.72	66.52
Std. Error of Mean	19.62	1.101	27.29	0.08722	60.04	17.07	0.009025	14.36	33.26
Lower 95% CI of mean	14.56	0.666	134.8	-0.0147	99.06	43.21	-0.001366	81.8	111.7
Upper 95% CI of mean	115.4	6.328	275.2	0.4337	407.7	131	0.05608	173.2	323.3
Lower 95% CI of median	30	0.27	120	0.048	20.31	54.76	0.00908	90	150
Upper 95% CI of median	150	7.196	300	0.638	450.7	164.7	0.05199	150	300
Coefficient of variation	73.94%	77.14%	32.61%	101.98%	58.04%	48.02%	65.98%	22.53%	30.58%
Geometric mean	52.88	2.315	195.6	0.1524	184	80.45	0.02284	124.9	210
Lower 95% CI of geo. mean	25.75	0.6617	136.7	0.06383	56.57	51.95	0.00725	84.92	128.9
Upper 95% CI of geo. mean	108.6	8.099	279.9	0.3637	598.5	124.6	0.07195	183.6	342
Skewness	1.354	0.4392	0.1476	2.25	-0.4391	1.662	0.978	-0.8546	0.4816
Kurtosis	1.24	-1.47	-1.128	5.34	0.532	2.524	1.611	-1.289	-1.7

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	4	6	4	4	4	4
Minimum	13.33	0.3384	221.2	1.426	221.3	1.431
25% Percentile	16.41	2.436	246.4	1.431	246.4	1.435
Median	29.08	4.445	327.3	1.764	327.4	1.768
75% Percentile	65.38	5.977	432.3	2.899	431.6	2.755
Maximum	76.34	7.512	465.5	3.171	464.5	2.976
Mean	36.96	4.223	335.3	2.031	335.1	1.986
Std. Deviation	27.43	2.451	100.2	0.8187	99.81	0.7281
Std. Error of Mean	13.71	1.001	50.11	0.4093	49.91	0.364
Lower 95% CI of mean	-6.689	1.651	175.9	0.7285	176.3	0.8275
Upper 95% CI of mean	80.6	6.796	494.8	3.334	493.9	3.145
Lower 95% CI of median	13.33	0.3384	221.2	1.426	221.3	1.431
Upper 95% CI of median	76.34	7.512	465.5	3.171	464.5	2.976
Coefficient of variation	74.22%	58.04%	29.89%	40.31%	29.78%	36.66%
Geometric mean	30.35	3.067	324.1	1.921	323.9	1.894
Lower 95% CI of geo. mean	9.634	0.9429	199.8	1.054	199.9	1.087
Upper 95% CI of geo. mean	95.61	9.975	525.8	3.502	524.9	3.3
Skewness	1.498	-0.4391	0.4733	1.284	0.4613	1.113
Kurtosis	2.603	0.532	1.569	0.8785	1.562	0.03482

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	6	4	4	4	4	4
Minimum	0.3277	58.35	58.36	0.9398	0.8796	-1
25% Percentile	3.3	61.82	61.83	0.9473	0.8984	-0.9997
Median	6.702	76.62	76.29	0.9841	0.9756	-0.992
75% Percentile	8.963	100.1	99.93	0.9995	0.9989	-0.9733
Maximum	9.468	106.4	106.4	0.9999	0.9998	-0.9694
Mean	6.047	79.51	79.35	0.977	0.9577	-0.9883
Std. Deviation	3.555	20.24	20.22	0.02831	0.05588	0.01437
Std. Error of Mean	1.451	10.12	10.11	0.01415	0.02794	0.007184
Lower 95% CI of mean	2.317	47.31	47.18	0.9319	0.8687	-1.011
Upper 95% CI of mean	9.778	111.7	111.5	1.022	1.047	-0.9655
Lower 95% CI of median	0.3277	58.35	58.36	0.9398	0.8796	-1
Upper 95% CI of median	9.468	106.4	106.4	0.9999	0.9998	-0.9694
Coefficient of variation	58.78%	25.45%	25.48%	2.90%	5.83%	1.45%
Geometric mean	4.112	77.64	77.49	0.9766	0.9564	
Lower 95% CI of geo. mean	1.068	52.13	52.07	0.9323	0.8699	
Upper 95% CI of geo. mean	15.82	115.7	115.3	1.023	1.051	
Skewness	-0.7813	0.779	0.8301	-0.8842	-1.313	0.8971
Kurtosis	-0.4656	1.002	1.174	-1.106	1.039	-1.04

Doselevel 2

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Minimum	60	3.263	240	0.022	305.5	76.47	0.01394	90	240
25% Percentile	60	3.39	270	0.0485	315.9	79.78	0.01461	105	270
Median	60	3.729	300	0.075	425	86.8	0.01962	120	300
75% Percentile	90	5.444	360	0.1105	522.8	113.8	0.02204	165	360
Maximum	90	7.13	360	0.121	588.2	128.1	0.02207	180	360
Mean	72	4.279	312	0.0786	420.5	94.8	0.01858	132	312
Std. Deviation	16.43	1.606	50.2	0.03703	113.6	20.44	0.003788	34.21	50.2
Std. Error of Mean	7.348	0.7182	22.45	0.01656	50.78	9.141	0.001694	15.3	22.45
Lower 95% CI of mean	51.6	2.285	249.7	0.03262	279.5	69.42	0.01388	89.53	249.7
Upper 95% CI of mean	92.4	6.273	374.3	0.1246	561.5	120.2	0.02329	174.5	374.3
Lower 95% CI of median	60	3.263	240	0.022	305.5	76.47	0.01394	90	240
Upper 95% CI of median	90	7.13	360	0.121	588.2	128.1	0.02207	180	360
Coefficient of variation	22.82%	37.53%	16.09%	47.11%	27.00%	21.56%	20.38%	25.91%	16.09%
Geometric mean	70.56	4.092	308.6	0.0684	408.7	93.2	0.01826	128.5	308.6
Lower 95% CI of geo. mean	53.56	2.765	250.7	0.02993	293.9	72.54	0.01403	92.84	250.7
Upper 95% CI of geo. mean	92.97	6.054	380	0.1563	568.3	119.8	0.02377	177.8	380
Skewness	0.6086	2.149	-0.5122	-0.7827	0.6849	1.41	-0.4048	0.4048	-0.5122
Kurtosis	-3.333	4.707	-0.6122	1.11	-0.1424	1.828	-2.714	-0.1775	-0.6122

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	5	5	5	5	5	5
Minimum	31.4	5.092	306.5	0.3252	306.4	0.2822
25% Percentile	31.45	5.266	319.2	0.616	319.1	0.4986
Median	35.32	7.084	429.9	1.102	430.2	1.103
75% Percentile	47.54	8.714	528.1	1.399	527.5	1.433
Maximum	49.74	9.803	593.5	1.657	592.4	1.662
Mean	38.66	7.009	424.9	1.026	424.7	0.9931
Std. Deviation	8.401	1.893	114.6	0.4803	114.2	0.5211
Std. Error of Mean	3.757	0.8464	51.26	0.2148	51.09	0.233
Lower 95% CI of mean	28.23	4.659	282.6	0.43	282.8	0.3461
Upper 95% CI of mean	49.09	9.358	567.2	1.623	566.5	1.64
Lower 95% CI of median	31.4	5.092	306.5	0.3252	306.4	0.2822
Upper 95% CI of median	49.74	9.803	593.5	1.657	592.4	1.662
Coefficient of variation	21.73%	27.00%	26.98%	46.79%	26.90%	52.47%
Geometric mean	37.96	6.812	412.9	0.9071	412.8	0.8505
Lower 95% CI of geo. mean	29.16	4.899	296.9	0.4235	296.9	0.3628
Upper 95% CI of geo. mean	49.41	9.472	574.4	1.943	573.9	1.994
Skewness	0.6122	0.6849	0.6604	-0.3515	0.6471	-0.2104
Kurtosis	-2.336	-0.1424	-0.1629	1.408	-0.1967	-0.1455

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	5	5	5	5	5	5
Minimum	6.489	77.34	77.23	0.9815	0.9753	-0.9995
25% Percentile	7.011	81.89	81.84	0.9846	0.9761	-0.9995
Median	12.65	89.93	89.27	0.9938	0.9922	-0.9969
75% Percentile	14.66	116.9	117	0.9989	0.9983	-0.9923
Maximum	15.13	131.5	131.7	0.999	0.9985	-0.9907
Mean	11.2	97.5	97.39	0.9922	0.9882	-0.9961
Std. Deviation	3.939	21.02	21.18	0.007555	0.01135	0.003795
Std. Error of Mean	1.761	9.4	9.473	0.003379	0.005075	0.001697
Lower 95% CI of mean	6.305	71.4	71.09	0.9828	0.9741	-1.001
Upper 95% CI of mean	16.09	123.6	123.7	1.002	1.002	-0.9914
Lower 95% CI of median	6.489	77.34	77.23	0.9815	0.9753	-0.9995
Upper 95% CI of median	15.13	131.5	131.7	0.999	0.9985	-0.9907
Coefficient of variation	35.18%	21.56%	21.75%	0.76%	1.15%	0.38%
Geometric mean	10.58	95.84	95.7	0.9921	0.9881	
Lower 95% CI of geo. mean	6.542	74.48	74.22	0.9828	0.9741	
Upper 95% CI of geo. mean	17.11	123.3	123.4	1.002	1.002	
Skewness	-0.4286	1.325	1.339	0	0	0
Kurtosis	-2.838	1.769	1.773	-1.27	-3.078	-1.259

Doselevel 3

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Minimum	30	5.45	240	0.074	558.7	84.68	0.005227	60	240
25% Percentile	30	6.829	300	0.133	607.9	88.84	0.006202	150	300
Median	90	9.287	360	0.53	1084	140.4	0.009992	180	360
75% Percentile	120	15.58	360	1.03	1464	165.1	0.02837	240	360
Maximum	150	19.93	360	1.679	2419	171.2	0.04475	240	360
Mean	85.71	10.8	325.7	0.6964	1197	128.1	0.0167	184.3	325.7
Std. Deviation	43.92	5.166	47.21	0.5637	633.4	37.6	0.01475	65.79	47.21
Std. Error of Mean	16.6	1.952	17.84	0.213	239.4	14.21	0.005577	24.87	17.84
Lower 95% CI of mean	45.1	6.018	282.1	0.1751	611.4	93.3	0.003052	123.4	282.1
Upper 95% CI of mean	126.3	15.57	369.4	1.218	1783	162.8	0.03034	245.1	369.4
Lower 95% CI of median	30	5.45	240	0.074	558.7	84.68	0.005227	60	240
Upper 95% CI of median	150	19.93	360	1.679	2419	171.2	0.04475	240	360
Coefficient of variation	51.23%	47.85%	14.49%	80.94%	52.91%	29.36%	88.36%	35.70%	14.49%
Geometric mean	73.7	9.858	322.5	0.4571	1070	123.1	0.01236	169.6	322.5
Lower 95% CI of geo. mean	40.67	6.481	279.1	0.16	667.6	92.53	0.005817	107.4	279.1
Upper 95% CI of geo. mean	133.5	14.99	372.6	1.306	1715	163.8	0.02626	267.7	372.6
Skewness	-0.1093	1.072	-1.115	0.7379	1.251	-0.1468	1.436	-1.181	-1.115
Kurtosis	-0.6658	0.2314	0.2734	0.152	1.925	-2.401	1.277	1.297	0.2734

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	7	7	7	7	7	7
Minimum	15.49	9.312	563.4	0.0683	563.4	0.06833
25% Percentile	24.44	10.13	679	0.8322	651.2	0.8321
Median	69.37	18.06	1250	6.037	1250	6.025
75% Percentile	111.8	24.39	1785	13.29	1778	13.28
Maximum	132.6	40.32	2421	18	2421	17.68
Mean	71.18	19.95	1294	7.515	1289	6.921
Std. Deviation	45.09	10.56	647.1	6.674	650.7	6.459
Std. Error of Mean	17.04	3.99	244.6	2.522	245.9	2.441
Lower 95% CI of mean	29.48	10.19	695.8	1.343	687.4	0.9471
Upper 95% CI of mean	112.9	29.72	1893	13.69	1891	12.89
Lower 95% CI of median	15.49	9.312	563.4	0.0683	563.4	0.06833
Upper 95% CI of median	132.6	40.32	2421	18	2421	17.68
Coefficient of variation	63.34%	52.91%	50.00%	88.80%	50.47%	93.33%
Geometric mean	56.08	17.83	1159	3.19	1152	2.98
Lower 95% CI of geo. mean	26.4	11.13	720.7	0.5121	711.4	0.4971
Upper 95% CI of geo. mean	119.2	28.58	1865	19.87	1865	17.87
Skewness	0.07287	1.251	0.7767	0.4774	0.7639	0.8039
Kurtosis	-1.736	1.925	0.2059	-1.048	0.1917	-0.3819

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsqr	Rsqr_adjusted	Corr_XY
Number of values	7	7	7	7	7	7
Minimum	13.79	90.39	90.39	0.7685	0.7299	-1
25% Percentile	15.98	97.02	96.99	0.9387	0.8774	-0.9998
Median	44.95	140.5	140.5	0.9983	0.9966	-0.9991
75% Percentile	67.1	200.8	200.8	0.9997	0.9994	-0.9689
Maximum	94.33	234.6	233.4	1	0.9999	-0.8766
Mean	44.64	154.8	152.4	0.9558	0.9392	-0.9767
Std. Deviation	28.71	53.64	54.5	0.08554	0.1024	0.04557
Std. Error of Mean	10.85	20.27	20.6	0.03233	0.0387	0.01722
Lower 95% CI of mean	18.09	105.2	102	0.8767	0.8445	-1.019
Upper 95% CI of mean	71.19	204.4	202.8	1.035	1.034	-0.9346
Lower 95% CI of median	13.79	90.39	90.39	0.7685	0.7299	-1
Upper 95% CI of median	94.33	234.6	233.4	1	0.9999	-0.8766
Coefficient of variation	64.31%	34.65%	35.76%	8.95%	10.90%	4.67%
Geometric mean	36.58	146.7	144	0.9522	0.9339	
Lower 95% CI of geo. mean	18.97	105.1	102.7	0.8703	0.8369	
Upper 95% CI of geo. mean	70.56	204.7	202	1.042	1.042	
Skewness	0.7736	0.2392	0.3368	-2.321	-1.854	2.348
Kurtosis	0.07865	-1.225	-1.463	5.476	3.034	5.611

Doselevel 4

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	6	6	6	6	6	6	5	5	5
Minimum	30	4.204	180	0.192	357	65.78	0.007012	60	180
25% Percentile	30	4.821	180	0.1943	432.6	73.93	0.00947	75	210
Median	60	5.904	270	0.2825	494	100.2	0.0123	120	300
75% Percentile	97.5	7.352	360	1.469	717.2	124.7	0.01503	240	360
Maximum	120	10.09	360	2.405	909.6	158.5	0.01649	240	360
Mean	65	6.261	270	0.7523	560.9	102.5	0.01226	150	288
Std. Deviation	35.07	2.05	82.7	0.8902	195.7	32.64	0.003438	84.85	78.23
Std. Error of Mean	14.32	0.837	33.76	0.3634	79.89	13.33	0.001537	37.95	34.99
Lower 95% CI of mean	28.19	4.11	183.2	-0.1819	355.5	68.21	0.007992	44.64	190.9
Upper 95% CI of mean	101.8	8.413	356.8	1.687	766.2	136.7	0.01653	255.4	385.1
Lower 95% CI of median	30	4.204	180	0.192	357	65.78	0.007012	60	180
Upper 95% CI of median	120	10.09	360	2.405	909.6	158.5	0.01649	240	360
Coefficient of variation	53.96%	32.75%	30.63%	118.33%	34.89%	31.86%	28.04%	56.57%	27.16%
Geometric mean	57.19	6.021	259.1	0.4494	535.9	98.41	0.01182	130.1	278.6
Lower 95% CI of geo. mean	31.63	4.406	185.3	0.1482	381.6	71.15	0.007962	60.98	193
Upper 95% CI of geo. mean	103.4	8.229	362.1	1.363	752.5	136.1	0.01753	277.7	402.3
Skewness	0.6676	1.568	0	1.71	1.32	0.9488	-0.6848	0.3315	-0.5414
Kurtosis	-0.4462	3.067	-2.299	2.422	1.743	1.215	1.682	-2.922	-1.488

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	5	6	5	5	5	5
Minimum	42.04	5.95	393.5	1.531	393.1	1.532
25% Percentile	46.55	7.209	438.2	1.655	434.3	1.655
Median	56.36	8.233	600.6	5.203	593.2	3.734
75% Percentile	78.48	11.95	794.3	12.71	794.3	12.14
Maximum	98.86	15.16	923.7	16.15	923.7	15.1
Mean	61.28	9.348	613.1	6.788	610.1	6.265
Std. Deviation	21.91	3.261	202.8	6.105	204.3	5.819
Std. Error of Mean	9.801	1.331	90.7	2.73	91.34	2.603
Lower 95% CI of mean	34.07	5.926	361.3	-0.7919	356.5	-0.9612
Upper 95% CI of mean	88.49	12.77	864.9	14.37	863.7	13.49
Lower 95% CI of median	42.04	5.95	393.5	1.531	393.1	1.532
Upper 95% CI of median	98.86	15.16	923.7	16.15	923.7	15.1
Coefficient of variation	35.76%	34.89%	33.08%	89.93%	33.48%	92.89%
Geometric mean	58.66	8.931	587.7	4.628	584.3	4.264
Lower 95% CI of geo. mean	39.53	6.36	393.1	1.297	389.6	1.229
Upper 95% CI of geo. mean	87.06	12.54	878.6	16.51	876.3	14.8
Skewness	1.769	1.32	0.864	1.027	0.8975	1.061
Kurtosis	3.607	1.743	0.8145	0.2047	0.7852	-0.2507

	AUMClas t h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	6	5	5	5	5	5
Minimum	6.523	95.18	94.86	0.9289	0.9111	-1
25% Percentile	9.673	101	99.89	0.9543	0.9403	-1
Median	13.1	118.3	115.5	0.9871	0.9828	-0.9935
75% Percentile	28.68	141.3	140.7	1	0.9999	-0.9768
Maximum	28.75	163.1	163.1	1	1	-0.9638
Mean	16.81	120.6	119.3	0.9791	0.9727	-0.9894
Std. Deviation	9.524	25.73	26.17	0.0294	0.03671	0.01498
Std. Error of Mean	3.888	11.51	11.7	0.01315	0.01642	0.006699
Lower 95% CI of mean	6.812	88.66	86.85	0.9426	0.9271	-1.008
Upper 95% CI of mean	26.8	152.6	151.8	1.016	1.018	-0.9708
Lower 95% CI of median	6.523	95.18	94.86	0.9289	0.9111	-1
Upper 95% CI of median	28.75	163.1	163.1	1	1	-0.9638
Coefficient of variation	56.67%	21.34%	21.93%	3.00%	3.77%	1.51%
Geometric mean	14.65	118.6	117.3	0.9788	0.9721	
Lower 95% CI of geo. mean	7.967	92.46	91.03	0.9424	0.9268	
Upper 95% CI of geo. mean	26.93	152.1	151.1	1.017	1.02	
Skewness	0.6772	1.412	1.538	-1.774	-1.615	1.787
Kurtosis	-1.74	2.602	2.858	3.3	2.656	3.345

Doselevel 7

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	30	3.249	180	0.274	236.6	64.92	0.004976	90	180
25% Percentile	30	3.249	180	0.274	236.6	64.92	0.004976	90	180
Median	60	5.032	300	0.292	633.4	111.8	0.01256	120	300
75% Percentile	150	8.053	360	2.392	1404	182.8	0.01366	240	360
Maximum	150	8.053	360	2.392	1404	182.8	0.01366	240	360
Mean	80	5.445	280	0.986	758	119.8	0.0104	150	280
Std. Deviation	62.45	2.428	91.65	1.218	593.5	59.35	0.004729	79.37	91.65
Std. Error of Mean	36.06	1.402	52.92	0.703	342.7	34.27	0.00273	45.83	52.92
Lower 95% CI of mean	-75.13	-0.5879	52.33	-2.039	-716.4	-27.59	-0.001348	-47.17	52.33
Upper 95% CI of mean	235.1	11.48	507.7	4.011	2232	267.3	0.02215	347.2	507.7
Lower 95% CI of median	30	3.249	180	0.274	236.6	64.92	0.004976	90	180
Upper 95% CI of median	150	8.053	360	2.392	1404	182.8	0.01366	240	360
Coefficient of variation	78.06%	44.60%	32.73%	123.50%	78.30%	49.52%	45.47%	52.92%	32.73%
Geometric mean	64.63	5.087	268.9	0.5763	594.8	109.9	0.009487	137.4	268.9
Lower 95% CI of geo. mean	8.698	1.647	110.1	0.02693	64.87	30.36	0.002357	39.25	110.1
Upper 95% CI of geo. mean	480.3	15.71	656.5	12.33	5453	397.8	0.03817	480.7	656.5
Skewness	1.293	0.7426	-0.9352	1.732	0.9028	0.5984	-1.626	1.458	-0.9352
Kurtosis									

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	50.73	3.944	258.5	3.264	258.6	3.23
25% Percentile	50.73	3.944	258.5	3.264	258.6	3.23
Median	55.19	10.56	654.8	8.442	654.6	8.495
75% Percentile	139.3	23.4	1885	25.51	1886	25.56
Maximum	139.3	23.4	1885	25.51	1886	25.56
Mean	81.74	12.63	932.6	12.4	933	12.43
Std. Deviation	49.9	9.892	847.9	11.64	848.7	11.67
Std. Error of Mean	28.81	5.711	489.5	6.72	490	6.74
Lower 95% CI of mean	-42.21	-11.94	-1174	-16.51	-1175	-16.57
Upper 95% CI of mean	205.7	37.2	3039	41.32	3041	41.43
Lower 95% CI of median	50.73	3.944	258.5	3.264	258.6	3.23
Upper 95% CI of median	139.3	23.4	1885	25.51	1886	25.56
Coefficient of variation	61.04%	78.30%	90.92%	93.83%	90.96%	93.92%
Geometric mean	73.07	9.913	683.2	8.891	683.4	8.885
Lower 95% CI of geo. mean	18.16	1.081	57.81	0.6898	57.82	0.6792
Upper 95% CI of geo. mean	294	90.89	8074	114.6	8078	116.2
Skewness	1.716	0.9028	1.316	1.355	1.318	1.344
Kurtosis						

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	4.268	81.36	81.46	0.9945	0.9891	-0.9998
25% Percentile	4.268	81.36	81.46	0.9945	0.9891	-0.9998
Median	19.67	120.3	120.2	0.9945	0.9931	-0.9973
75% Percentile	71.29	279.3	279.5	0.9995	0.999	-0.9972
Maximum	71.29	279.3	279.5	0.9995	0.999	-0.9972
Mean	31.74	160.3	160.4	0.9962	0.9937	-0.9981
Std. Deviation	35.1	104.8	104.9	0.002891	0.004993	0.001448
Std. Error of Mean	20.27	60.53	60.58	0.001669	0.002883	0.0008358
Lower 95% CI of mean	-55.46	-100.1	-100.3	0.989	0.9813	-1.002
Upper 95% CI of mean	118.9	420.8	421.1	1.003	1.006	-0.9945
Lower 95% CI of median	4.268	81.36	81.46	0.9945	0.9891	-0.9998
Upper 95% CI of median	71.29	279.3	279.5	0.9995	0.999	-0.9972
Coefficient of variation	110.59%	65.39%	65.42%	0.29%	0.50%	0.15%
Geometric mean	18.16	139.8	139.9	0.9962	0.9937	
Lower 95% CI of geo. mean	0.5473	29.22	29.24	0.989	0.9814	
Upper 95% CI of geo. mean	602.3	669.2	669.4	1.003	1.006	
Skewness	1.364	1.467	1.47	0	0	0
Kurtosis						

Doselevel 8

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	30	3.161	240	0.233	339	78.89	0.01338	120	240
25% Percentile	30	3.161	240	0.233	339	78.89	0.01338	120	240
Median	90	3.739	300	0.256	528.7	106.4	0.0136	180	300
75% Percentile	150	5.539	300	0.414	583.6	169.7	0.01743	180	300
Maximum	150	5.539	300	0.414	583.6	169.7	0.01743	180	300
Mean	90	4.146	280	0.301	483.8	118.3	0.0148	160	280
Std. Deviation	60	1.24	34.64	0.09853	128.3	46.56	0.002277	34.64	34.64
Std. Error of Mean	34.64	0.716	20	0.05689	74.09	26.88	0.001315	20	20
Lower 95% CI of mean	-59.05	1.065	193.9	0.05623	165	2.687	0.009147	73.95	193.9
Upper 95% CI of mean	239	7.227	366.1	0.5458	802.6	234	0.02046	246.1	366.1
Lower 95% CI of median	30	3.161	240	0.233	339	78.89	0.01338	120	240
Upper 95% CI of median	150	5.539	300	0.414	583.6	169.7	0.01743	180	300
Coefficient of variation	66.67%	29.91%	12.37%	32.74%	26.53%	39.34%	15.38%	21.65%	12.37%
Geometric mean	73.99	4.03	278.5	0.2912	471.2	112.5	0.01469	157.2	278.5
Lower 95% CI of geo. mean	9.59	1.971	202.2	0.1354	229.6	43.13	0.01017	87.9	202.2
Upper 95% CI of geo. mean	570.8	8.24	383.5	0.6264	966.8	293.6	0.02123	281.3	383.5
Skewness	0	1.319	-1.732	1.626	-1.382	1.076	1.713	-1.732	-1.732
Kurtosis									

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	39.76	5.651	370	2.703	368.6	2.705
25% Percentile	39.76	5.651	370	2.703	368.6	2.705
Median	50.96	8.812	543.4	2.851	543.4	2.74
75% Percentile	51.81	9.727	600.8	8.363	600.1	8.024
Maximum	51.81	9.727	600.8	8.363	600.1	8.024
Mean	47.51	8.063	504.7	4.639	504	4.49
Std. Deviation	6.72	2.139	120.2	3.226	120.6	3.061
Std. Error of Mean	3.88	1.235	69.37	1.863	69.65	1.767
Lower 95% CI of mean	30.82	2.75	206.2	-3.375	204.3	-3.114
Upper 95% CI of mean	64.2	13.38	803.2	12.65	803.7	12.09
Lower 95% CI of median	39.76	5.651	370	2.703	368.6	2.705
Upper 95% CI of median	51.81	9.727	600.8	8.363	600.1	8.024
Coefficient of variation	14.14%	26.53%	23.81%	69.54%	23.94%	68.17%
Geometric mean	47.17	7.853	494.3	4.009	493.5	3.903
Lower 95% CI of geo. mean	32.64	3.827	261.8	0.8231	260.3	0.8282
Upper 95% CI of geo. mean	68.17	16.11	933.4	19.53	935.7	18.4
Skewness	-1.701	-1.382	-1.298	1.728	-1.312	1.732
Kurtosis						

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	11.59	84.8	84.81	0.9906	0.9812	-0.9994
25% Percentile	11.59	84.8	84.81	0.9906	0.9812	-0.9994
Median	15.98	114	113.7	0.9925	0.985	-0.9962
75% Percentile	17.25	186.8	186.1	0.9989	0.9983	-0.9953
Maximum	17.25	186.8	186.1	0.9989	0.9983	-0.9953
Mean	14.94	128.6	128.2	0.994	0.9882	-0.997
Std. Deviation	2.974	52.55	52.2	0.004322	0.008966	0.002167
Std. Error of Mean	1.717	30.34	30.14	0.002496	0.005177	0.001251
Lower 95% CI of mean	7.553	-1.973	-1.44	0.9832	0.9659	-1.002
Upper 95% CI of mean	22.33	259.1	257.9	1.005	1.01	-0.9916
Lower 95% CI of median	11.59	84.8	84.81	0.9906	0.9812	-0.9994
Upper 95% CI of median	17.25	186.8	186.1	0.9989	0.9983	-0.9953
Coefficient of variation	19.90%	40.87%	40.71%	0.43%	0.91%	0.22%
Geometric mean	14.73	121.8	121.5	0.994	0.9881	
Lower 95% CI of geo. mean	8.713	45.19	45.3	0.9833	0.9662	
Upper 95% CI of geo. mean	24.9	328.3	326.1	1.005	1.011	
Skewness	-1.382	1.148	1.153	0	0	0
Kurtosis						

4.3.5 non-compartmental analysis (NCA)-DFUR

Tabelle 18: NCA-Ergebnisse DFUR

DL	Pat_ID	No_points_lambda_z	MRTlast min	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL
1	1	7	163.0	60	11.76	360	2.458	1444.6	0.0018	90	360	394.4	24.1
1	2	7	156.2	60	11.66	360	2.684	1381.7	0.0025	90	360	279.9	23.0
1	3	0	67.4	60	4.42	120	2.640	368.9	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	6.1
1	4	0	161.3	150	3.74	240	2.384	505.8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	8.4
1	5	3	104.8	90	2.76	240	0.143	259.5	0.0184	150	240	37.6	4.3
1	6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	7	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	9	4	146.9	90	9.89	360	2.323	1499.6	0.0017	180	360	406.7	25.0
2	10	0	112.6	90	2.78	180	2.000	331.2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	5.5
2	11	3	67.7	60	7.76	180	0.489	607.6	0.0203	120	180	34.1	10.1
2	12	5	80.7	60	7.14	240	0.113	554.1	0.0268	90	240	25.8	9.2
2	13	3	133.2	120	8.95	360	0.240	1082.6	0.0130	240	360	53.2	18.0
3	14	5	148.9	90	4.67	300	2.309	663.3	0.0032	120	300	219.8	11.1
3	15	3	174.6	150	10.95	300	1.512	1077.5	0.0140	180	300	49.4	18.0
3	17	5	135.5	120	3.87	360	0.154	460.6	0.0129	150	360	53.9	7.7
3	18	6	63.0	30	6.76	240	0.062	426.7	0.0232	60	240	29.9	7.1
3	19	5	149.8	120	4.52	360	0.131	467.9	0.0141	150	360	49.3	7.8
3	20	3	99.9	90	6.43	240	0.284	597.6	0.0249	150	240	27.8	10.0
3	21	3	70.3	30	3.66	180	0.347	279.1	0.0211	120	180	32.8	4.7
4	22	3	61.6	30	5.26	150	0.443	405.9	0.0307	90	150	22.6	6.8
4	23	3	94.8	90	7.47	240	0.388	703.8	0.0149	150	240	46.5	11.7
4	24	3	52.1	30	12.71	180	0.254	593.0	0.0187	120	180	37.1	9.9
4	27	4	113.7	90	4.25	300	0.046	518.1	0.0336	150	300	20.6	8.6
4	28	3	146.4	90	9.42	360	1.283	1221.4	0.0059	240	360	117.6	20.4
4	29	3	145.5	120	4.34	240	1.083	467.5	0.0135	150	240	51.2	7.8
7	30	4	104.1	60	2.48	240	0.167	287.5	0.0224	120	240	31.0	4.8
7	31	3	153.1	150	3.49	360	0.054	371.5	0.0243	240	360	28.6	6.2
7	32	5	63.3	30	3.88	180	0.212	272.1	0.0211	60	180	32.8	4.5
8	33	5	106.3	60	2.79	300	0.099	393.9	0.0181	120	300	38.4	6.6
8	34	4	87.7	90	7.48	240	0.197	616.5	0.0216	120	240	32.1	10.3
8	35	4	138.4	120	5.03	300	0.131	525.4	0.0166	150	300	41.6	8.8

DL	Pat_ID	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
1	1	2843.1	49.19	2915.5	50.45	65.4	539.8	549.5	0.5435	0.4522	-0.7372
1	2	2465.4	43.96	2323.9	40.54	60.0	423.3	402.5	0.5123	0.4148	-0.7158
1	3	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	6.9	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	4	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	22.7	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	5	267.3	2.90	267.3	2.90	7.6	110.3	110.3	0.9897	0.9794	-0.9948
1	6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
1	7	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	9	2862.5	47.61	2882.6	47.98	61.2	527.7	530.6	0.9471	0.9207	-0.9732
2	10	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	10.4	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	11	631.6	3.81	631.7	3.82	11.4	73.8	73.8	0.9987	0.9975	-0.9994
2	12	558.3	0.75	558.3	0.76	12.4	82.2	82.2	0.9881	0.9842	-0.9940
2	13	1101.0	1.67	1101.0	1.67	40.1	138.3	138.3	1.0000	1.0000	-1.0000
3	14	1395.6	52.47	1183.9	43.98	27.4	394.6	354.8	0.3479	0.1305	-0.5898
3	15	1185.2	9.09	1175.1	8.31	52.3	192.5	191.0	0.9606	0.9212	-0.9801
3	17	472.5	2.53	471.0	2.21	17.3	143.2	142.2	0.9863	0.9817	-0.9931
3	18	429.4	0.62	429.4	0.62	7.5	64.4	64.4	0.9981	0.9976	-0.9991
3	19	477.2	1.95	477.2	1.96	19.5	155.3	155.4	0.9887	0.9850	-0.9943
3	20	609.0	1.87	609.0	1.87	16.6	103.3	103.3	0.9975	0.9951	-0.9988
3	21	295.6	5.56	295.7	5.61	5.5	79.0	79.1	0.9877	0.9755	-0.9939
4	22	420.3	3.43	420.4	3.45	6.9	65.8	65.8	0.9925	0.9850	-0.9962
4	23	729.8	3.56	729.7	3.55	18.5	102.4	102.4	0.9963	0.9925	-0.9981
4	24	606.6	2.24	606.7	2.25	8.6	56.1	56.1	0.9995	0.9991	-0.9998
4	27	519.5	0.26	519.5	0.26	16.4	114.2	114.2	0.9869	0.9804	-0.9934
4	28	1439.2	15.13	1439.6	15.15	49.7	204.3	204.4	0.9996	0.9993	-0.9998
4	29	547.5	14.62	548.2	14.73	18.9	170.1	170.3	0.9637	0.9273	-0.9817
7	30	295.0	2.53	295.0	2.54	8.3	108.7	108.7	0.9794	0.9691	-0.9897
7	31	373.7	0.60	373.7	0.60	15.8	154.6	154.6	0.9928	0.9857	-0.9964
7	32	282.2	3.56	282.1	3.53	4.8	69.1	69.1	0.9959	0.9946	-0.9980
8	33	399.4	1.37	399.4	1.39	11.6	109.8	109.8	0.9940	0.9920	-0.9970
8	34	625.6	1.46	625.6	1.46	15.0	90.6	90.6	1.0000	1.0000	-1.0000
8	35	533.3	1.48	533.2	1.47	20.2	141.7	141.7	0.9848	0.9772	-0.9924

4.3.6 deskriptive Statistik (NCA)-DFUR

Tabelle 19: Deskriptive Statistik NCA-DFUR pro DL

Doselevel 1

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	5	5	5	5	5	5	3	3	3
Minimum	60	2.759	120	0.143	259.5	67.4	0.001758	90	240
25% Percentile	60	3.249	180	1.264	314.2	86.11	0.001758	90	240
Median	60	4.416	240	2.458	505.8	156.2	0.002477	90	360
75% Percentile	120	11.71	360	2.662	1413	162.1	0.01842	150	360
Maximum	150	11.76	360	2.684	1445	163	0.01842	150	360
Mean	84	6.867	264	2.062	792.1	130.5	0.007551	110	320
Std. Deviation	39.12	4.461	100.4	1.08	574	42.74	0.009418	34.64	69.28
Std. Error of Mean	17.49	1.995	44.9	0.4829	256.7	19.12	0.005437	20	40
Lower 95% CI of mean	35.43	1.328	139.3	0.721	79.31	77.47	-0.01584	23.95	147.9
Upper 95% CI of mean	132.6	12.41	388.7	3.403	1505	183.6	0.03095	196.1	492.1
Lower 95% CI of median	60	2.759	120	0.143	259.5	67.4	0.001758	90	240
Upper 95% CI of median	150	11.76	360	2.684	1445	163	0.01842	150	360
Coefficient of variation	46.57%	64.96%	38.03%	52.37%	72.47%	32.74%	124.73%	31.49%	21.65%
Geometric mean	78.16	5.743	245.7	1.428	626.7	123.7	0.004312	106.7	314.5
Lower 95% CI of geo. mean	47.3	2.494	140.7	0.2888	238.3	76.59	0.0001843	51.28	175.8
Upper 95% CI of geo. mean	129.1	13.23	429.1	7.06	1648	199.9	0.1009	222	562.6
Skewness	1.714	0.5289	-0.5122	-2.163	0.512	-1.007	1.721	1.732	-1.732
Kurtosis	2.664	-3.208	-0.6122	4.736	-3.15	-0.9677			

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	3	5	3	3	3	3
Minimum	37.64	4.325	267.3	2.905	267.3	2.897
25% Percentile	37.64	5.237	267.3	2.905	267.3	2.897
Median	279.9	8.429	2465	43.96	2324	40.54
75% Percentile	394.4	23.55	2843	49.19	2915	50.45
Maximum	394.4	24.08	2843	49.19	2915	50.45
Mean	237.3	13.2	1859	32.02	1836	31.3
Std. Deviation	182.1	9.567	1391	25.35	1390	25.09
Std. Error of Mean	105.2	4.279	803.1	14.63	802.5	14.49
Lower 95% CI of mean	-215.2	1.322	-1597	-30.95	-1617	-31.03
Upper 95% CI of mean	689.8	25.08	5314	94.98	5288	93.62
Lower 95% CI of median	37.64	4.325	267.3	2.905	267.3	2.897
Upper 95% CI of median	394.4	24.08	2843	49.19	2915	50.45
Coefficient of variation	76.76%	72.47%	74.84%	79.17%	75.73%	80.16%
Geometric mean	160.8	10.44	1233	18.45	1219	18.1
Lower 95% CI of geo. mean	6.87	3.971	45.75	0.3448	46.01	0.3481
Upper 95% CI of geo. mean	3762	27.47	33218	987.3	32292	940.6
Skewness	-0.9943	0.512	-1.59	-1.649	-1.386	-1.433
Kurtosis		-3.15				

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsqr	Rsqr_adjusted	Corr_XY
Number of values	5	3	3	3	3	3
Minimum	6.906	110.3	110.3	0.5124	0.4148	-0.9948
25% Percentile	7.231	110.3	110.3	0.5124	0.4148	-0.9948
Median	22.66	423.3	402.5	0.5435	0.4522	-0.7372
75% Percentile	62.69	539.8	549.5	0.9897	0.9794	-0.7158
Maximum	65.42	539.8	549.5	0.9897	0.9794	-0.7158
Mean	32.5	357.8	354.1	0.6818	0.6155	-0.8159
Std. Deviation	28.34	222.1	223.6	0.2671	0.3157	0.1553
Std. Error of Mean	12.67	128.2	129.1	0.1542	0.1823	0.08966
Lower 95% CI of mean	-2.686	-193.9	-201.2	0.01844	-0.1688	-1.202
Upper 95% CI of mean	67.69	909.5	909.4	1.345	1.4	-0.4302
Lower 95% CI of median	6.906	110.3	110.3	0.5124	0.4148	-0.9948
Upper 95% CI of median	65.42	539.8	549.5	0.9897	0.9794	-0.7158
Coefficient of variation	87.19%	62.07%	63.13%	39.17%	51.30%	19.03%
Geometric mean	21.54	293.2	290	0.6508	0.5685	
Lower 95% CI of geo. mean	5.627	35.03	34.97	0.2633	0.1755	
Upper 95% CI of geo. mean	82.46	2454	2406	1.609	1.841	
Skewness	0.4238	-1.211	-0.9293	1.706	1.705	-1.695
Kurtosis	-3.021					

Doselevel 2

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	5	5	5	5	5	5	4	4	4
Minimum	60	2.783	180	0.113	331.2	67.65	0.001705	90	180
25% Percentile	60	4.959	180	0.1765	442.7	74.2	0.004537	97.5	195
Median	90	7.761	240	0.489	607.6	112.6	0.01668	150	300
75% Percentile	105	9.42	360	2.162	1291	140	0.02519	225	360
Maximum	120	9.892	360	2.323	1500	146.9	0.02682	240	360
Mean	84	7.304	264	1.033	815	108.2	0.01547	157.5	285
Std. Deviation	25.1	2.742	90.99	1.045	470.5	33.69	0.01077	66.52	90
Std. Error of Mean	11.22	1.226	40.69	0.4675	210.4	15.07	0.005383	33.26	45
Lower 95% CI of mean	52.83	3.899	151	-0.2649	230.8	66.39	-0.001661	51.65	141.8
Upper 95% CI of mean	115.2	10.71	377	2.331	1399	150.1	0.0326	263.3	428.2
Lower 95% CI of median	60	2.783	180	0.113	331.2	67.65	0.001705	90	180
Upper 95% CI of median	120	9.892	360	2.323	1500	146.9	0.02682	240	360
Coefficient of variation	29.88%	37.54%	34.47%	101.19%	57.73%	31.13%	69.59%	42.24%	31.58%
Geometric mean	81.06	6.714	251.6	0.5727	710.5	103.8	0.01049	147	273.5
Lower 95% CI of geo. mean	55.95	3.573	163.4	0.1116	340.5	68.89	0.001442	73.76	159.7
Upper 95% CI of geo. mean	117.4	12.62	387.3	2.938	1483	156.3	0.07633	292.8	468.5
Skewness	0.5122	-1.425	0.3154	0.5883	0.8004	-0.153	-0.5601	0.4816	-0.3704
Kurtosis	-0.6122	2.389	-3.081	-2.929	-0.7029	-2.269	-0.335	-1.7	-3.901

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	4	5	4	4	4	4
Minimum	25.85	5.52	558.3	0.7547	558.3	0.7566
25% Percentile	27.91	7.378	576.7	0.9842	576.7	0.9856
Median	43.64	10.13	866.3	2.74	866.3	2.746
75% Percentile	318.3	21.52	2422	36.66	2437	36.94
Maximum	406.7	24.99	2862	47.61	2883	47.98
Mean	129.9	13.58	1288	13.46	1293	13.56
Std. Deviation	184.8	7.842	1077	22.8	1086	22.98
Std. Error of Mean	92.41	3.507	538.3	11.4	543.2	11.49
Lower 95% CI of mean	-164.2	3.847	-424.8	-22.82	-435.3	-23.01
Upper 95% CI of mean	424	23.32	3001	49.75	3022	50.13
Lower 95% CI of median	25.85	5.52	558.3	0.7547	558.3	0.7566
Upper 95% CI of median	406.7	24.99	2862	47.61	2883	47.98
Coefficient of variation	142.24%	57.73%	83.56%	169.39%	83.99%	169.54%
Geometric mean	66.07	11.84	1027	3.89	1029	3.902
Lower 95% CI of geo. mean	9.081	5.675	314	0.2234	313	0.2231
Upper 95% CI of geo. mean	480.8	24.71	3357	67.73	3380	68.25
Skewness	1.977	0.8004	1.721	1.981	1.726	1.981
Kurtosis	3.921	-0.7029	2.903	3.936	2.924	3.936

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsqr	Rsqr_adjusted	Corr_XY
Number of values	5	4	4	4	4	4
Minimum	10.36	73.81	73.82	0.9471	0.9207	-1
25% Percentile	10.89	75.91	75.92	0.9574	0.9366	-0.9998
Median	12.43	110.2	110.2	0.9934	0.9908	-0.9967
75% Percentile	50.62	430.3	432.5	0.9997	0.9994	-0.9784
Maximum	61.19	527.7	530.6	1	1	-0.9732
Mean	27.09	205.5	206.2	0.9835	0.9756	-0.9917
Std. Deviation	22.76	216.7	218.1	0.02482	0.03723	0.01258
Std. Error of Mean	10.18	108.3	109.1	0.01241	0.01862	0.006291
Lower 95% CI of mean	-1.165	-139.3	-140.9	0.944	0.9163	-1.012
Upper 95% CI of mean	55.35	550.3	553.3	1.023	1.035	-0.9716
Lower 95% CI of median	10.36	73.81	73.82	0.9471	0.9207	-1
Upper 95% CI of median	61.19	527.7	530.6	1	1	-0.9732
Coefficient of variation	84.00%	105.45%	105.77%	2.52%	3.82%	1.27%
Geometric mean	20.48	145.1	145.3	0.9833	0.975	
Lower 95% CI of geo. mean	7.382	34.46	34.37	0.9441	0.9166	
Upper 95% CI of geo. mean	56.83	610.7	614	1.024	1.037	
Skewness	1.066	1.899	1.901	-1.742	-1.802	1.747
Kurtosis	-0.7023	3.627	3.632	2.984	3.243	3.006

Doselevel 3

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Minimum	30	3.657	180	0.062	279.1	63.03	0.003153	60	180
25% Percentile	30	3.865	240	0.131	426.7	70.31	0.01287	120	240
Median	90	4.666	300	0.284	467.9	135.5	0.01407	150	300
75% Percentile	120	6.755	360	1.512	663.3	149.8	0.02316	150	360
Maximum	150	10.95	360	2.309	1077	174.6	0.02493	180	360
Mean	90	5.833	282.9	0.6856	567.5	120.3	0.01619	132.9	282.9
Std. Deviation	45.83	2.551	66.76	0.8731	256.4	42.95	0.007522	38.17	66.76
Std. Error of Mean	17.32	0.9642	25.23	0.33	96.91	16.24	0.002843	14.43	25.23
Lower 95% CI of mean	47.62	3.474	221.1	-0.1219	330.4	80.58	0.009235	97.55	221.1
Upper 95% CI of mean	132.4	8.192	344.6	1.493	804.7	160	0.02315	168.2	344.6
Lower 95% CI of median	30	3.657	180	0.062	279.1	63.03	0.003153	60	180
Upper 95% CI of median	150	10.95	360	2.309	1077	174.6	0.02493	180	360
Coefficient of variation	50.92%	43.74%	23.60%	127.35%	45.18%	35.70%	46.45%	28.73%	23.60%
Geometric mean	76.79	5.443	275.7	0.3305	524.8	112.9	0.01385	126.7	275.7
Lower 95% CI of geo. mean	41.46	3.807	218.6	0.09804	355.7	77.99	0.007214	90.92	218.6
Upper 95% CI of geo. mean	142.2	7.782	347.6	1.114	774.2	163.4	0.02659	176.6	347.6
Skewness	-0.3928	1.586	-0.2489	1.464	1.447	-0.3192	-0.629	-1.137	-0.2489
Kurtosis	-1.114	2.605	-0.9444	0.8469	2.724	-1.648	0.1185	1.947	-0.9444

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	7	7	7	7	7	7
Minimum	27.8	4.652	295.6	0.6235	295.7	0.6208
25% Percentile	29.93	7.112	429.4	1.871	429.4	1.872
Median	49.26	7.798	477.2	2.533	477.2	2.21
75% Percentile	53.87	11.05	1185	9.09	1175	8.308
Maximum	219.8	17.96	1396	52.47	1184	43.98
Mean	66.13	9.459	694.9	10.59	663	9.222
Std. Deviation	68.6	4.274	421.4	18.69	364.5	15.55
Std. Error of Mean	25.93	1.615	159.3	7.066	137.8	5.879
Lower 95% CI of mean	2.688	5.506	305.2	-6.704	325.9	-5.164
Upper 95% CI of mean	129.6	13.41	1085	27.87	1000	23.61
Lower 95% CI of median	27.8	4.652	295.6	0.6235	295.7	0.6208
Upper 95% CI of median	219.8	17.96	1396	52.47	1184	43.98
Coefficient of variation	103.73%	45.18%	60.64%	176.60%	54.98%	168.66%
Geometric mean	50.05	8.746	602.5	3.96	587.6	3.745
Lower 95% CI of geo. mean	26.07	5.928	358.1	1.061	362.6	1.054
Upper 95% CI of geo. mean	96.09	12.9	1014	14.78	952.2	13.3
Skewness	2.516	1.447	1.114	2.52	0.9613	2.491
Kurtosis	6.479	2.724	-0.4586	6.464	-1.011	6.341

	AUMClast h* μ g/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rs _q	Rs _q _adjusted	Corr_XY
Number of values	7	7	7	7	7	7
Minimum	5.451	64.4	64.4	0.3479	0.1305	-0.9991
25% Percentile	7.471	79.04	79.11	0.9606	0.9212	-0.9988
Median	17.34	143.2	142.2	0.9877	0.9817	-0.9939
75% Percentile	27.44	192.5	191	0.9975	0.9951	-0.9801
Maximum	52.26	394.6	354.8	0.9981	0.9976	-0.5898
Mean	20.86	161.8	155.7	0.8953	0.8552	-0.9356
Std. Deviation	15.7	112	98.35	0.2417	0.3206	0.1526
Std. Error of Mean	5.934	42.34	37.17	0.09135	0.1212	0.05768
Lower 95% CI of mean	6.341	58.15	64.78	0.6717	0.5587	-1.077
Upper 95% CI of mean	35.38	265.4	246.7	1.119	1.152	-0.7945
Lower 95% CI of median	5.451	64.4	64.4	0.3479	0.1305	-0.9991
Upper 95% CI of median	52.26	394.6	354.8	0.9981	0.9976	-0.5898
Coefficient of variation	75.26%	69.26%	63.15%	27.00%	37.49%	16.31%
Geometric mean	16.46	136.6	134.3	0.85	0.732	
Lower 95% CI of geo. mean	8.143	77.98	78.92	0.5903	0.3622	
Upper 95% CI of geo. mean	33.26	239.3	228.5	1.224	1.479	
Skewness	1.512	1.819	1.614	-2.631	-2.611	2.636
Kurtosis	2.77	3.755	3.004	6.94	6.854	6.961

Doselevel 4

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Minimum	30	4.248	150	0.046	405.9	52.07	0.005893	90	150
25% Percentile	30	4.315	172.5	0.202	452.1	59.22	0.01162	112.5	172.5
Median	90	6.364	240	0.4155	555.6	104.3	0.0168	150	240
75% Percentile	97.5	10.24	315	1.133	833.2	145.7	0.03146	172.5	315
Maximum	120	12.71	360	1.283	1221	146.4	0.03362	240	360
Mean	75	7.241	245	0.5828	651.6	102.3	0.01956	150	245
Std. Deviation	36.74	3.346	76.88	0.4887	297.7	40.42	0.01066	50.2	76.88
Std. Error of Mean	15	1.366	31.38	0.1995	121.5	16.5	0.004352	20.49	31.38
Lower 95% CI of mean	36.44	3.729	164.3	0.06995	339.3	59.92	0.008378	97.32	164.3
Upper 95% CI of mean	113.6	10.75	325.7	1.096	964	144.8	0.03075	202.7	325.7
Lower 95% CI of median	30	4.248	150	0.046	405.9	52.07	0.005893	90	150
Upper 95% CI of median	120	12.71	360	1.283	1221	146.4	0.03362	240	360
Coefficient of variation	48.99%	46.22%	31.38%	83.85%	45.68%	39.50%	54.48%	33.47%	31.38%
Geometric mean	65.47	6.652	234.9	0.3752	607.2	95.03	0.01686	143.5	234.9
Lower 95% CI of geo. mean	34.34	4.167	167.7	0.1063	402.6	60.14	0.008658	102.3	167.7
Upper 95% CI of geo. mean	124.8	10.62	329	1.325	915.9	150.1	0.03283	201.4	329
Skewness	-0.4899	0.9178	0.3665	0.6887	1.837	-0.1269	0.3217	1.153	0.3665
Kurtosis	-1.467	-0.2127	-0.5713	-1.348	3.61	-1.956	-1.295	2.5	-0.5713

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	6	6	6	6	6	6
Minimum	20.62	6.765	420.3	0.2634	420.4	0.2636
25% Percentile	22.07	7.534	494.7	1.747	494.7	1.75
Median	41.78	9.26	577.1	3.496	577.4	3.5
75% Percentile	67.82	13.89	907.2	14.75	907.2	14.83
Maximum	117.6	20.36	1439	15.13	1440	15.15
Mean	49.26	10.86	710.5	6.541	710.7	6.565
Std. Deviation	35.68	4.961	371.3	6.564	371.4	6.595
Std. Error of Mean	14.57	2.025	151.6	2.68	151.6	2.692
Lower 95% CI of mean	11.82	5.654	320.8	-0.3477	320.9	-0.3567
Upper 95% CI of mean	86.71	16.07	1100	13.43	1100	13.49
Lower 95% CI of median	20.62	6.765	420.3	0.2634	420.4	0.2636
Upper 95% CI of median	117.6	20.36	1439	15.13	1440	15.15
Coefficient of variation	72.43%	45.68%	52.26%	100.36%	52.26%	100.47%
Geometric mean	41.11	10.12	651.1	3.418	651.3	3.426
Lower 95% CI of geo. mean	21.11	6.709	415.1	0.7168	415.2	0.7176
Upper 95% CI of geo. mean	80.06	15.26	1021	16.3	1021	16.36
Skewness	1.816	1.837	2.051	0.8243	2.052	0.8246
Kurtosis	3.698	3.61	4.472	-1.815	4.475	-1.82

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsqr	Rsqr_adjusted	Corr_XY
Number of values	6	6	6	6	6	6
Minimum	6.946	56.14	56.15	0.9637	0.9273	-0.9998
25% Percentile	8.17	63.35	63.37	0.9811	0.9671	-0.9998
Median	17.45	108.3	108.3	0.9944	0.9888	-0.9972
75% Percentile	26.58	178.7	178.8	0.9996	0.9991	-0.9905
Maximum	49.66	204.3	204.4	0.9996	0.9993	-0.9817
Mean	19.83	118.8	118.9	0.9898	0.9806	-0.9948
Std. Deviation	15.47	58.27	58.33	0.01365	0.02716	0.00689
Std. Error of Mean	6.316	23.79	23.81	0.005573	0.01109	0.002813
Lower 95% CI of mean	3.592	57.67	57.66	0.9754	0.9521	-1.002
Upper 95% CI of mean	36.06	180	180.1	1.004	1.009	-0.9876
Lower 95% CI of median	6.946	56.14	56.15	0.9637	0.9273	-0.9998
Upper 95% CI of median	49.66	204.3	204.4	0.9996	0.9993	-0.9817
Coefficient of variation	78.03%	49.04%	49.07%	1.38%	2.77%	0.69%
Geometric mean	16.03	107	107	0.9897	0.9803	
Lower 95% CI of geo. mean	7.725	62.75	62.75	0.9753	0.9516	
Upper 95% CI of geo. mean	33.25	182.5	182.6	1.004	1.01	
Skewness	1.858	0.5455	0.5458	-1.837	-2.044	0
Kurtosis	3.955	-1.16	-1.165	3.497	4.435	3.525

Doselevel 7

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	30	2.475	180	0.054	272.1	63.3	0.02113	60	180
25% Percentile	30	2.475	180	0.054	272.1	63.3	0.02113	60	180
Median	60	3.486	240	0.167	287.5	104.1	0.02235	120	240
75% Percentile	150	3.876	360	0.212	371.5	153.1	0.02427	240	360
Maximum	150	3.876	360	0.212	371.5	153.1	0.02427	240	360
Mean	80	3.279	260	0.1443	310.4	106.8	0.02258	140	260
Std. Deviation	62.45	0.7231	91.65	0.0814	53.46	44.96	0.001586	91.65	91.65
Std. Error of Mean	36.06	0.4175	52.92	0.047	30.87	25.96	0.0009155	52.92	52.92
Lower 95% CI of mean	-75.13	1.483	32.33	-0.05788	177.6	-4.858	0.01865	-87.67	32.33
Upper 95% CI of mean	235.1	5.075	487.7	0.3465	443.2	218.5	0.02652	367.7	487.7
Lower 95% CI of median	30	2.475	180	0.054	272.1	63.3	0.02113	60	180
Upper 95% CI of median	150	3.876	360	0.212	371.5	153.1	0.02427	240	360
Coefficient of variation	78.06%	22.05%	35.25%	56.40%	17.22%	42.09%	7.02%	65.47%	35.25%
Geometric mean	64.63	3.222	249.6	0.1241	307.5	100.3	0.02255	120	249.6
Lower 95% CI of geo. mean	8.698	1.799	105.1	0.02021	203.5	33.38	0.01896	21.44	105.1
Upper 95% CI of geo. mean	480.3	5.768	592.9	0.7621	464.5	301.3	0.02682	671.5	592.9
Skewness	1.293	-1.183	0.9352	-1.156	1.573	0.2714	0.6496	0.9352	0.9352
Kurtosis									

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	28.55	4.536	282.2	0.5953	282.1	0.5965
25% Percentile	28.55	4.536	282.2	0.5953	282.1	0.5965
Median	31.01	4.792	295	2.533	295	2.544
75% Percentile	32.81	6.191	373.7	3.556	373.7	3.526
Maximum	32.81	6.191	373.7	3.556	373.7	3.526
Mean	30.79	5.173	316.9	2.228	316.9	2.222
Std. Deviation	2.134	0.891	49.55	1.504	49.58	1.491
Std. Error of Mean	1.232	0.5144	28.61	0.8681	28.62	0.8608
Lower 95% CI of mean	25.49	2.959	193.9	-1.507	193.8	-1.482
Upper 95% CI of mean	36.09	7.386	440	5.963	440.1	5.926
Lower 95% CI of median	28.55	4.536	282.2	0.5953	282.1	0.5965
Upper 95% CI of median	32.81	6.191	373.7	3.556	373.7	3.526
Coefficient of variation	6.93%	17.22%	15.63%	67.49%	15.64%	67.10%
Geometric mean	30.74	5.124	314.5	1.75	314.5	1.749
Lower 95% CI of geo. mean	25.85	3.392	216.1	0.1656	216.1	0.1668
Upper 95% CI of geo. mean	36.56	7.741	457.6	18.5	457.7	18.33
Skewness	-0.462	1.573	1.603	-0.8753	1.601	-0.9262
Kurtosis						

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	4.785	69.13	69.08	0.9794	0.9691	-0.998
25% Percentile	4.785	69.13	69.08	0.9794	0.9691	-0.998
Median	8.315	108.7	108.7	0.9928	0.9857	-0.9964
75% Percentile	15.8	154.6	154.6	0.9959	0.9946	-0.9897
Maximum	15.8	154.6	154.6	0.9959	0.9946	-0.9897
Mean	9.632	110.8	110.8	0.9894	0.9831	-0.9947
Std. Deviation	5.623	42.76	42.79	0.00878	0.01292	0.004418
Std. Error of Mean	3.247	24.69	24.7	0.005069	0.007457	0.002551
Lower 95% CI of mean	-4.336	4.57	4.499	0.9676	0.951	-1.006
Upper 95% CI of mean	23.6	217	217.1	1.011	1.015	-0.9837
Lower 95% CI of median	4.785	69.13	69.08	0.9794	0.9691	-0.998
Upper 95% CI of median	15.8	154.6	154.6	0.9959	0.9946	-0.9897
Coefficient of variation	58.38%	38.60%	38.62%	0.89%	1.31%	0.44%
Geometric mean	8.566	105.1	105.1	0.9894	0.9831	
Lower 95% CI of geo. mean	1.94	38.59	38.54	0.9677	0.9514	
Upper 95% CI of geo. mean	37.82	286.4	286.6	1.011	1.016	
Skewness	0.9966	0.2213	0.2182	0	0	0
Kurtosis						

Doselevel 8

	Tmax min	Cmax ug/mL	Tlast min	Clast ug/mL	AUClast min*ug/mL	MRTlast min	Lambda_z 1/min	Lambda_z_lower min	Lambda_z_upper min
Number of values	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Minimum	60	2.788	240	0.099	393.9	87.69	0.01665	120	240
25% Percentile	60	2.788	240	0.099	393.9	87.69	0.01665	120	240
Median	90	5.027	300	0.131	525.4	106.3	0.01807	120	300
75% Percentile	120	7.483	300	0.197	616.5	138.4	0.02161	150	300
Maximum	120	7.483	300	0.197	616.5	138.4	0.02161	150	300
Mean	90	5.099	280	0.1423	511.9	110.8	0.01877	130	280
Std. Deviation	30	2.348	34.64	0.04997	111.9	25.67	0.002555	17.32	34.64
Std. Error of Mean	17.32	1.356	20	0.02885	64.61	14.82	0.001475	10	20
Lower 95% CI of mean	15.48	-0.7342	193.9	0.01819	233.9	47.06	0.01243	86.97	193.9
Upper 95% CI of mean	164.5	10.93	366.1	0.2665	789.9	174.6	0.02512	173	366.1
Lower 95% CI of median	60	2.788	240	0.099	393.9	87.69	0.01665	120	240
Upper 95% CI of median	120	7.483	300	0.197	616.5	138.4	0.02161	150	300
Coefficient of variation	33.33%	46.05%	12.37%	35.11%	21.86%	23.16%	13.61%	13.32%	12.37%
Geometric mean	86.53	4.716	278.5	0.1367	503.4	108.9	0.01866	129.3	278.5
Lower 95% CI of geo. mean	36.43	1.373	202.2	0.05787	286.4	61.61	0.0134	93.86	202.2
Upper 95% CI of geo. mean	205.5	16.2	383.5	0.3229	884.9	192.4	0.02599	178	383.5
Skewness	0	0.1385	-1.732	0.9681	-0.5346	0.7614	1.149	1.732	-1.732
Kurtosis									

	HL_Lambda_z min	AUCall h*ug/mL	AUCINF_obs min*ug/mL	AUC_%Extrap_obs %	AUCINF_pred min*ug/mL	AUC_%Extrap_pred %
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	32.08	6.565	399.4	1.372	399.4	1.388
25% Percentile	32.08	6.565	399.4	1.372	399.4	1.388
Median	38.36	8.757	533.3	1.457	533.2	1.458
75% Percentile	41.64	10.27	625.6	1.476	625.6	1.468
Maximum	41.64	10.27	625.6	1.476	625.6	1.468
Mean	37.36	8.532	519.4	1.435	519.4	1.438
Std. Deviation	4.858	1.865	113.8	0.05529	113.7	0.04324
Std. Error of Mean	2.805	1.077	65.68	0.03192	65.66	0.02496
Lower 95% CI of mean	25.29	3.899	236.8	1.298	236.9	1.331
Upper 95% CI of mean	49.43	13.17	802	1.572	801.9	1.545
Lower 95% CI of median	32.08	6.565	399.4	1.372	399.4	1.388
Upper 95% CI of median	41.64	10.27	625.6	1.476	625.6	1.468
Coefficient of variation	13.00%	21.86%	21.90%	3.85%	21.89%	3.01%
Geometric mean	37.14	8.39	510.7	1.434	510.8	1.438
Lower 95% CI of geo. mean	26.67	4.773	290.2	1.302	290.3	1.333
Upper 95% CI of geo. mean	51.73	14.75	898.8	1.58	898.7	1.55
Skewness	-0.8896	-0.5346	-0.5406	-1.522	-0.5389	-1.62
Kurtosis						

	AUMClast h*h*ug/mL	MRTINF_obs min	MRTINF_pred min	Rsqr	Rsqr_adjusted	Corr_XY
Number of values	3	3	3	3	3	3
Minimum	11.63	90.58	90.58	0.9848	0.9772	-1
25% Percentile	11.63	90.58	90.58	0.9848	0.9772	-1
Median	15.02	109.8	109.8	0.994	0.992	-0.997
75% Percentile	20.2	141.7	141.7	1	1	-0.9924
Maximum	20.2	141.7	141.7	1	1	-0.9924
Mean	15.62	114	114	0.9929	0.9897	-0.9964
Std. Deviation	4.316	25.83	25.81	0.007655	0.01157	0.003843
Std. Error of Mean	2.492	14.91	14.9	0.004419	0.006678	0.002219
Lower 95% CI of mean	4.896	49.86	49.9	0.9739	0.961	-1.006
Upper 95% CI of mean	26.34	178.2	178.2	1.012	1.018	-0.9869
Lower 95% CI of median	11.63	90.58	90.58	0.9848	0.9772	-1
Upper 95% CI of median	20.2	141.7	141.7	1	1	-0.9924
Coefficient of variation	27.64%	22.65%	22.64%	0.77%	1.17%	0.39%
Geometric mean	15.23	112.1	112.1	0.9929	0.9897	
Lower 95% CI of geo. mean	7.666	64.18	64.2	0.974	0.9613	
Upper 95% CI of geo. mean	30.24	195.8	195.8	1.012	1.019	
Skewness	0.616	0.7214	0.7166	0	0	0
Kurtosis						

4.4 compartmental-analysis (1 CA)-CCB

4.4.1 semi-logarithmische Darstellung der Plasmakonzentrations-/Zeit-Kurven aller Patienten

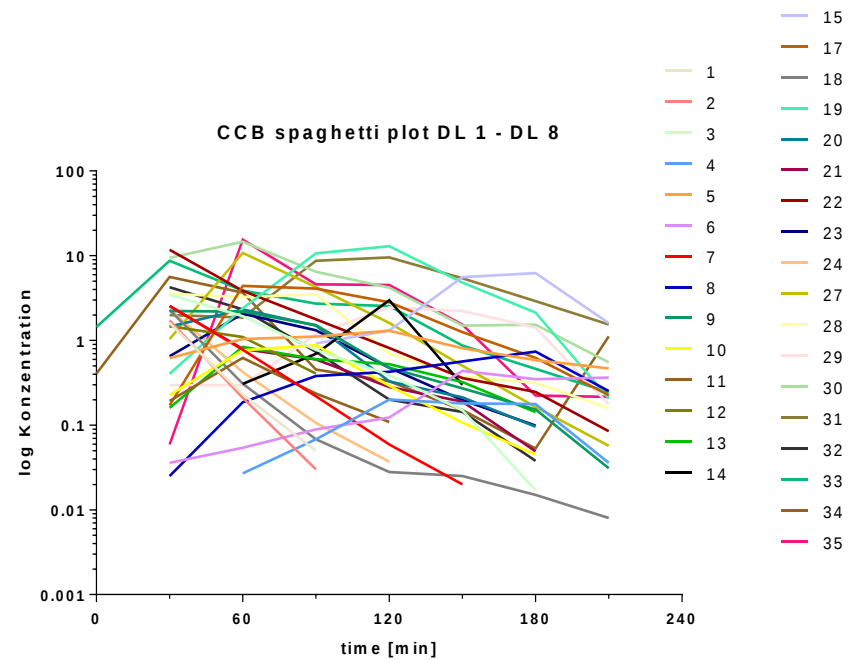


Abbildung 13: Plasmakonzentrations-/Zeitkurven aller Patienten in semi-log Darstellung

4.4.2 lineare und semi-logarithmische Darstellung der Plasmakonzentrations-/Zeit-Kurven per Doselevel

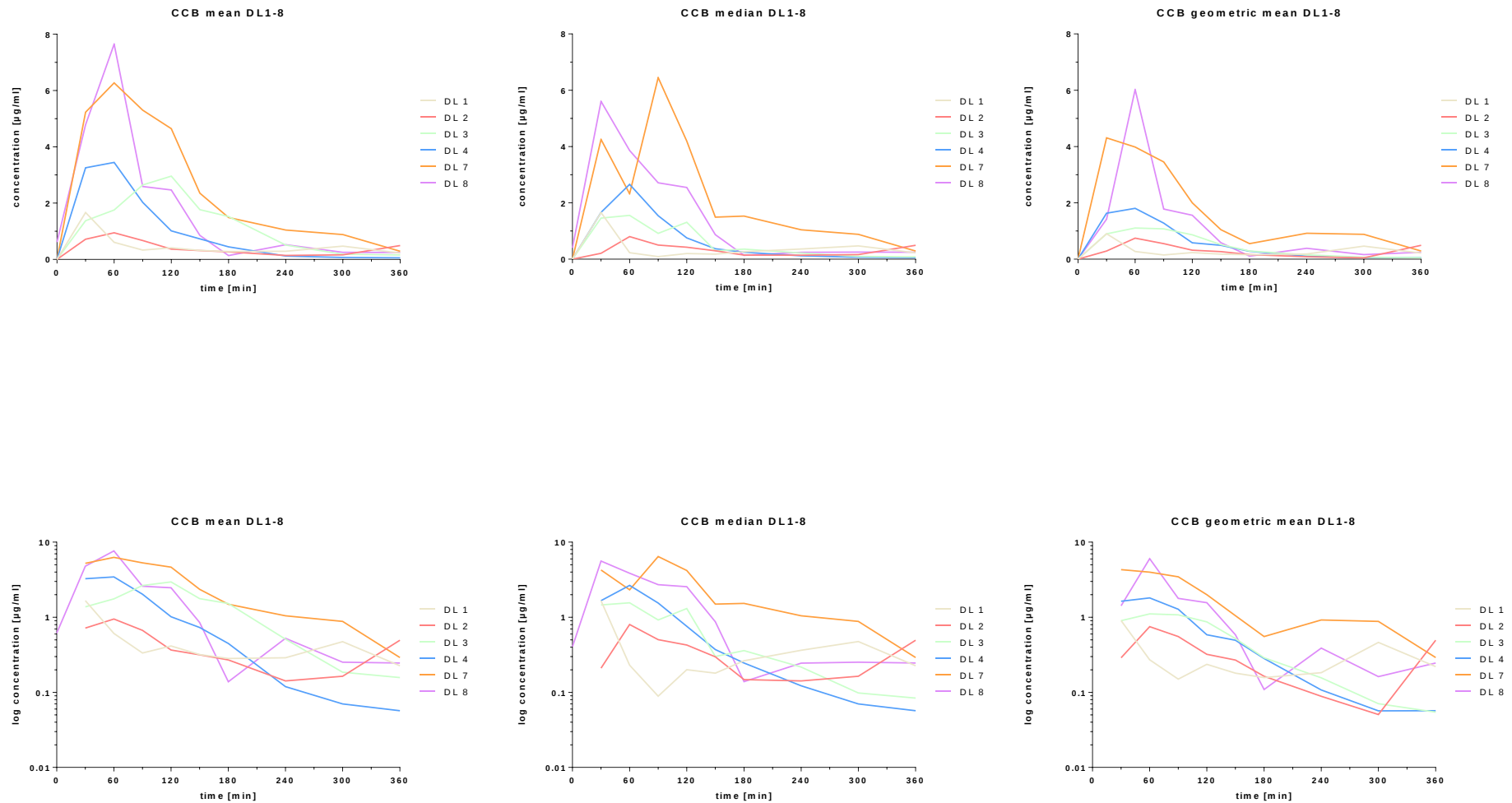


Abbildung 14: Median, Mittelwert, Geometrisches Mittel CCB DL 1-8 log und linear Darstellung

4.4.3 model – fitting

Da davon auszugehen ist, dass die meisten pharmakokinetischen Parameter einer logarithmischen Normalverteilung entstammen, sollte zur weiteren Berechnung das geometrische Mittel der Rohdaten herangezogen werden.

4.4.4 Verwendete Initial Estimates zur weiteren Berechnung

Initial estimates						
Parameter	Dimension	Ausgangswert	-10%	+10%	untere Grenze	obere Grenze
V_F	mg/(ug/ml)	344.2	309.7	378.6	34.4	34416.3
K01	1/min	0.04624	0.04161	0.05086	0.00462	4.62389
K10	1/min	0.01284	0.01156	0.01412	0.00128	1.28401

4.4.5 Algorithmen Vergleich: Nelder-Mead/Gauss-Newton (Levenberg and Hartley)

Tabelle 20: Ergebnisse Nelder-Mead/Gauss-Newton Algorithmus

		Wichtung uniform CV %						
		Nelder-Mead o. bounds	Gauss m. Winonlin bounds	Gauss -10% Initial estimates	Gauss +10% Initial Estimates	Gauss m. fixen bounds	Gauss +10% Initial Estimates	Gauss -10% Initial Estimates
DL	Parameter							
1	AUC	809.5	73256.5	41.2	40.9		7.13E+12	
1	K01_HL	91.8	1618514.8	132.3	132.1		4.33E+14	
1	K10_HL	10174.7	85.5	91.3	91.5		48.4	
1	CL_F	810.3	73329.8	41.2	40.9		7.14E+12	
1	Tmax	7030.9	1176382.3	59.6	59.0		3.35E+14	
1	Cmax	2255.5	240442.0	23.4	23.3		2.99E+13	
2	AUC	41.1	40.8	5.8	5.8	40.8	41.1	40.7
2	K01_HL	132.5	132.2	1836.0	17009.9	132.1	132.3	132.9
2	K10_HL	91.9	92.0	1833.1	17022.2	91.8	91.6	93.1
2	CL_F	41.2	40.8	5.8	5.8	40.8	41.1	40.7
2	Tmax	59.2	58.6	6.4	5.0	58.7	59.3	58.1
2	Cmax	23.4	23.3	3.8	3.8	23.3	23.4	23.3
3	AUC	5.8	5.8	5.5	5.5	5.8	5.8	5.8
3	K01_HL	7459.2	11896.1	725.5	20148.2	5297.5	2581.4	9653.8
3	K10_HL	7471.4	11903.2	733.0	20175.2	5307.6	2579.2	9668.2
3	CL_F	5.8	5.8	5.5	5.5	5.8	5.8	5.8
3	Tmax	10.4	4.2	8.3	17.4	9.4	6.1	11.4
3	Cmax	3.8	3.8	4.0	4.0	3.8	3.8	3.8
4	AUC	5.5	5.9	9.9	9.9	5.6	5.5	5.6
4	K01_HL	1774.2	269.4	45.4	45.4	320.6	1868.5	424.2
4	K10_HL	1782.8	262.5	28.6	28.4	327.8	1877.1	417.8
4	CL_F	5.5	5.9	9.9	9.9	5.6	5.5	5.6
4	Tmax	8.8	8.5	18.2	18.3	8.2	8.8	7.9
4	Cmax	4.0	4.3	7.4	7.4	4.1	4.0	4.1
7	AUC	9.9	9.9	36.0	35.6	9.9	9.9	9.9
7	K01_HL	45.4	45.4	10703.0	2455146.0	45.5	45.2	45.4
7	K10_HL	28.6	28.6	10752.5	2457562.3	28.8	28.0	28.5
7	CL_F	9.9	9.9	36.1	35.7	9.9	10.0	9.9
7	Tmax	18.2	18.2	54.0	1186.9	18.2	18.6	18.3
7	Cmax	7.4	7.4	25.4	25.2	7.4	7.4	7.4
8	AUC	35.6	35.8			35.9	39.1	35.8
8	K01_HL	26309.1	42064.4			14891.1	2835.0	27412.4
8	K10_HL	26374.4	42067.4			14866.8	2880.2	27478.8
8	CL_F	35.7	35.8			35.9	39.1	35.8
8	Tmax	60.7	33.5			43.4	54.9	61.3
8	Cmax	25.2	25.3			25.4	27.6	25.3

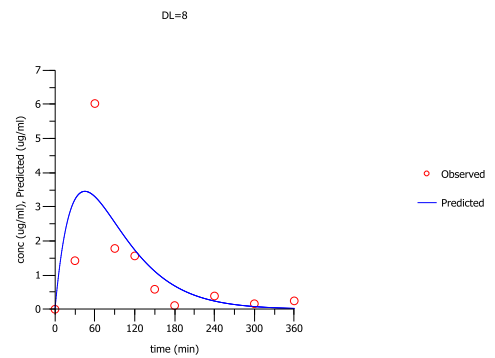
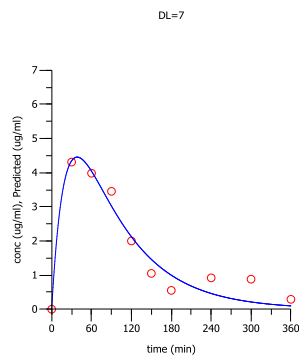
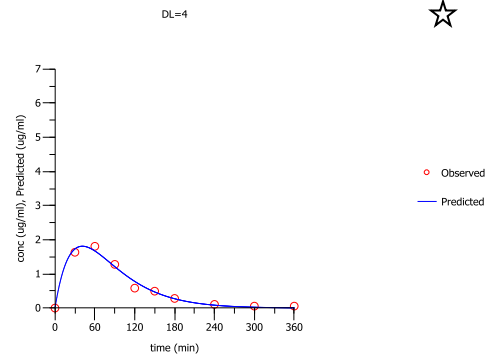
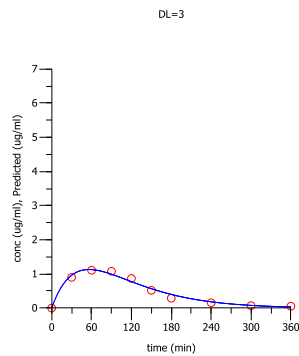
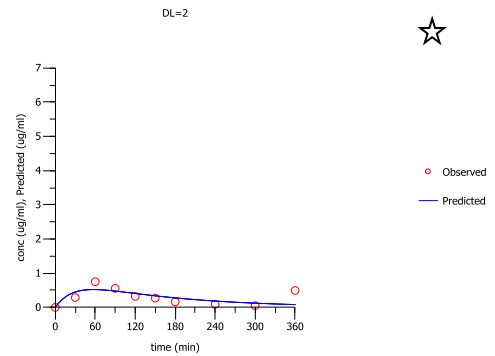
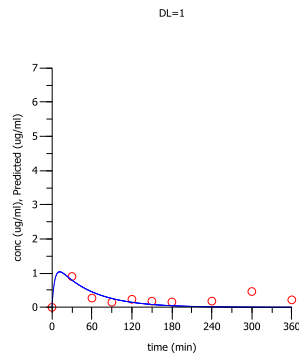
		Wichtung uniform						
		Nelder-Mead o. bounds	Gauss m. Wronolin bounds	Gauss -10% Initial estimates	Gauss +10% Initial Estimates	Gauss m. fixen bounds	Gauss +10% Initial Estimates	Gauss -10% Initial Estimates
DL	Parameter							
1	CSS	2.00763	0.556835	0.520949	0.520949		0.556835	
1	WCSS	2.00763	0.556835	0.520949	0.520949		0.556835	
1	SSR	0.54866	0.37069	0.293815	0.293828		0.37068	
1	WSSR	0.54866	0.37069	0.293815	0.293828		0.37068	
1	S	0.26188	0.215258	0.204874	0.204879		0.215256	
1	DF	8	8	7	7		8	
1	CORR_(OBS,PRED)	0.9465	0.7611	0.6676	0.6681		0.7628	
1	WT_CORR_(OBS,PRED)	0.9465	0.7611	0.6676	0.6681		0.7628	
1	AIC	-0.00275	-3.9239	-6.24805	-6.24762		-3.92415	
1	SBC	0.90501	-3.01615	-5.3403	-5.33986		-3.0164	
2	CSS	0.50795	0.520949	1.79195	1.79195	0.520949	0.520949	0.520949
2	WCSS	0.50795	0.520949	1.79195	1.79195	0.520949	0.520949	0.520949
2	SSR	0.31029	0.29384	0.0363317	0.0363282	0.293837	0.293817	0.293876
2	WSSR	0.31029	0.29384	0.0363317	0.0363282	0.293837	0.293817	0.293876
2	S	0.21054	0.204883	0.0673904	0.0673871	0.204882	0.204875	0.204896
2	DF	7	7	8	8	7	7	7
2	CORR_(OBS,PRED)	0.6247	0.6684	0.9902	0.9902	0.6683	0.6679	0.669
2	WT_CORR_(OBS,PRED)	0.6247	0.6684	0.9902	0.9902	0.6683	0.6679	0.669
2	AIC	-5.70234	-6.24721	-27.15064	-27.15162	-6.24729	-6.24799	-6.24596
2	SBC	-4.79459	-5.33946	-26.24289	-26.24386	-5.33953	-5.34023	-5.33821
3	CSS	3.41918	1.79195	4.28303	4.28303	1.79195	1.79195	1.79195
3	WCSS	3.41918	1.79195	4.28303	4.28303	1.79195	1.79195	1.79195
3	SSR	0.37125	0.036339	0.075878	0.0758659	0.0363282	0.0363441	0.0363339
3	WSSR	0.37125	0.036339	0.075878	0.0758659	0.0363282	0.0363441	0.0363339
3	S	0.2303	0.067397	0.0973897	0.0973819	0.0673871	0.0674018	0.0673924
3	DF	7	8	8	8	8	8	8
3	CORR_(OBS,PRED)	0.9442	0.9903	0.9911	0.9911	0.9902	0.9902	0.9903
3	WT_CORR_(OBS,PRED)	0.9442	0.9903	0.9911	0.9911	0.9902	0.9902	0.9903
3	AIC	-3.90875	-27.14867	-19.78629	-19.78789	-27.1516	-27.14724	-27.15003
3	SBC	-3.00099	-26.24091	-18.87853	-18.88013	-26.24385	-26.23949	-26.24228
4	CSS	7.39994	4.28303	23.0538	23.0538	4.28303	4.28303	4.28303
4	WCSS	7.39994	4.28303	23.0538	23.0538	4.28303	4.28303	4.28303
4	SSR	0.67714	0.076651	1.2631	1.26322	0.0767869	0.0758644	0.0764414
4	WSSR	0.67714	0.076651	1.2631	1.26322	0.0767869	0.0758644	0.0764414
4	S	0.29093	0.104643	0.424786	0.424805	0.0979713	0.097381	0.0977506
4	DF	8	7	7	7	8	8	8
4	CORR_(OBS,PRED)	0.954	0.991	0.9745	0.9744	0.9911	0.9911	0.9911
4	WT_CORR_(OBS,PRED)	0.954	0.991	0.9745	0.9744	0.9911	0.9911	0.9911
4	AIC	2.10119	-19.68489	8.33568	8.3366	-19.66721	-19.78808	-19.71231
4	SBC	3.00895	-18.77714	9.24344	9.24436	-18.75945	-18.88032	-18.80456
7	CSS	38.7363	23.0538	29.4247	29.4247	23.0538	23.0538	23.0538
7	WCSS	38.7363	23.0538	29.4247	29.4247	23.0538	23.0538	23.0538
7	SSR	12.5692	1.26314	11.9357	11.9308	1.26305	1.26392	1.26317
7	WSSR	12.5692	1.26314	11.9357	11.9308	1.26305	1.26392	1.26317
7	S	1.25346	0.424793	1.22146	1.22121	0.424777	0.424923	0.424797
7	DF	8	7	8	8	7	7	7
7	CORR_(OBS,PRED)	0.8219	0.9744	0.7736	0.7733	0.9745	0.9743	0.9745
7	WT_CORR_(OBS,PRED)	0.8219	0.9744	0.7736	0.7733	0.9745	0.9743	0.9745
7	AIC	31.3125	8.33603	30.79538	30.7912	8.33526	8.34216	8.33622
7	SBC	32.2203	9.24379	31.70313	31.69895	9.24302	9.24992	9.24397
8	CSS	32.7903	29.4247			29.4247	29.4247	29.4247
8	WCSS	32.7903	29.4247			29.4247	29.4247	29.4247
8	SSR	1.3381	11.9318			11.933	11.9512	11.9316
8	WSSR	1.3381	11.9318			11.933	11.9512	11.9316
8	S	0.43722	1.22126			1.22132	1.30664	1.22125
8	DF	7	8			8	7	8
8	CORR_(OBS,PRED)	0.9798	0.7732			0.7733	0.7734	0.7733
8	WT_CORR_(OBS,PRED)	0.9798	0.7732			0.7733	0.7734	0.7733
8	AIC	8.91252	30.79207			30.79308	30.80831	30.79191
8	SBC	9.82028	31.69982			31.70083	31.71606	31.69967

4.4.6 Endgültige Berechnung des 1CA-Modells mittels Nelder-Mead Algorithmus

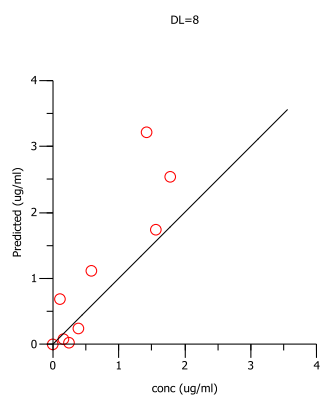
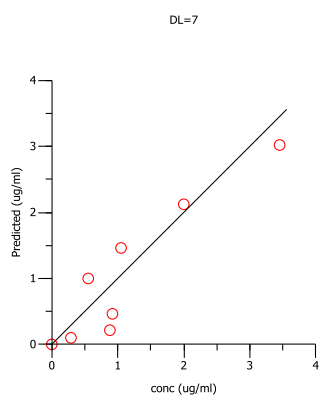
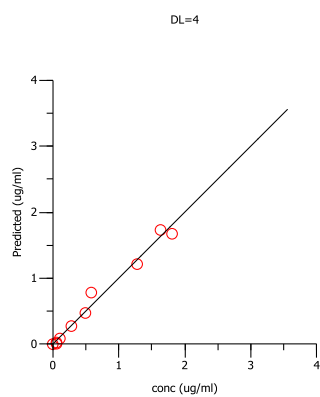
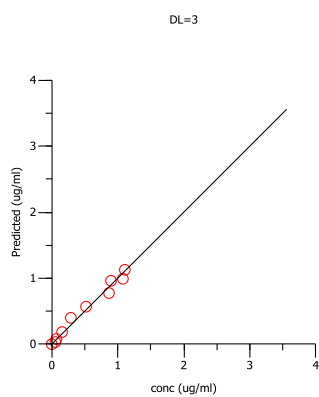
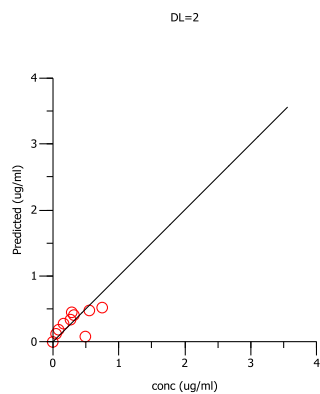
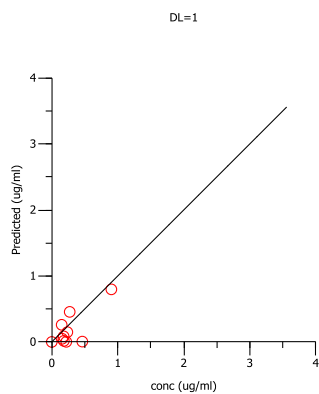
1) Diagnostische Plots

a) Wichtung uniform

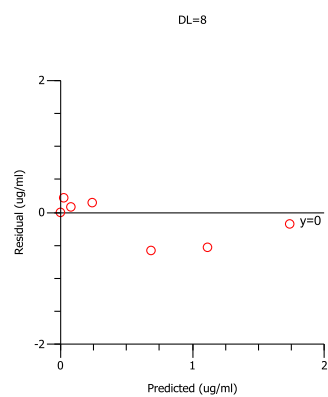
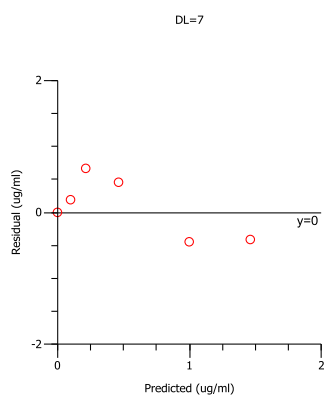
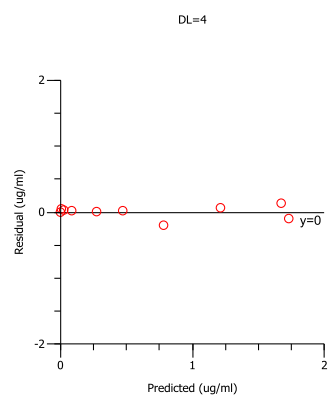
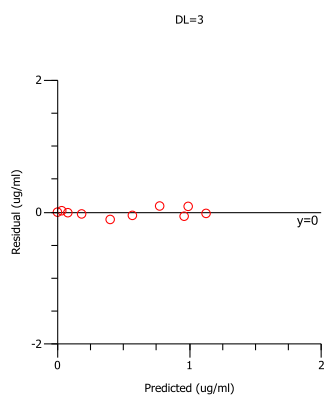
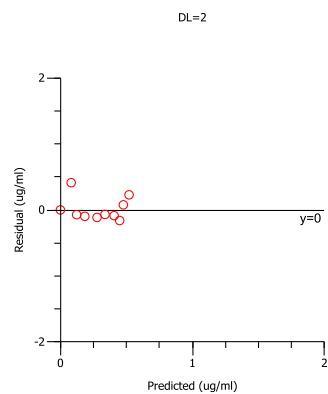
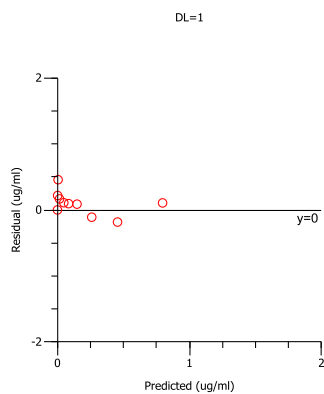
i) Y_{obs} and Y_{pred} vs X



ii) Y_{pred} vs Y_{obs}



iii) Y_{residual} vs Y_{pred}



iv) Y_{residual} vs X

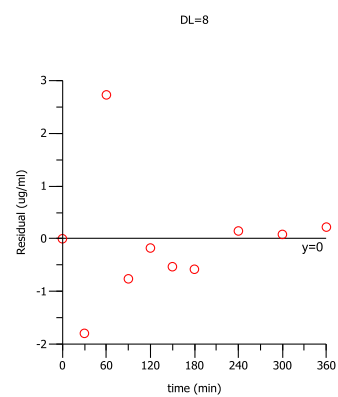
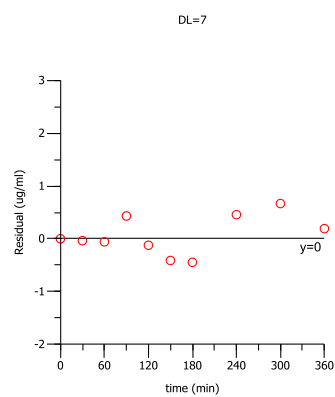
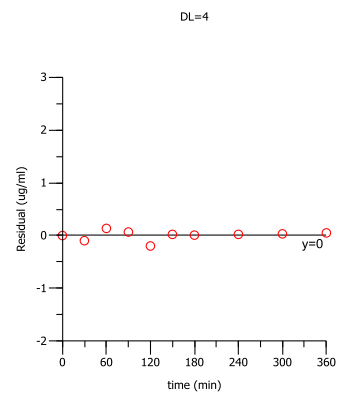
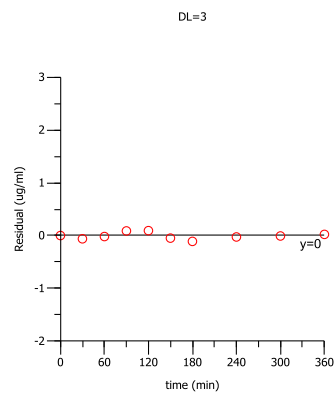
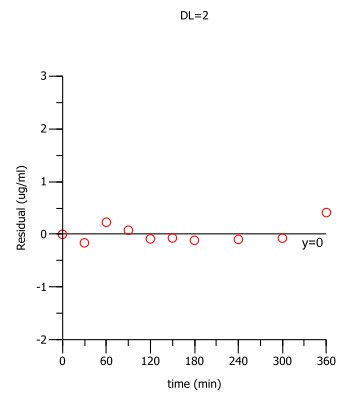
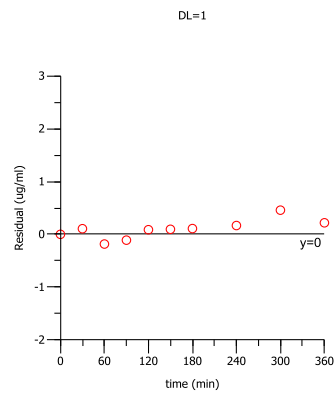
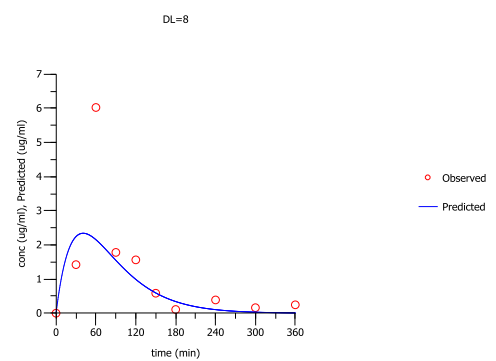
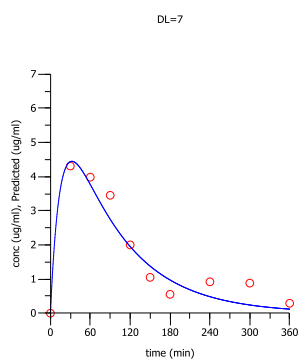
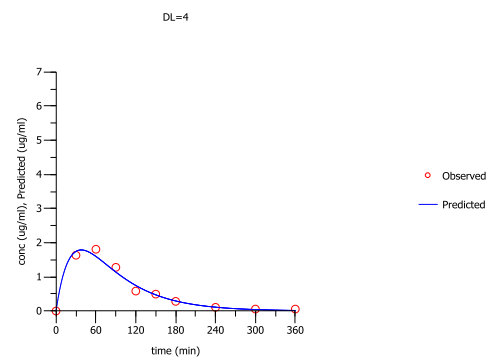
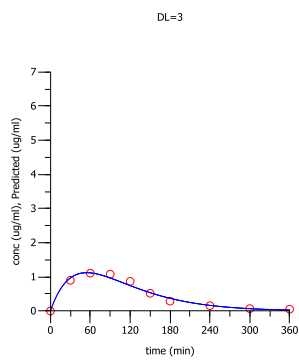
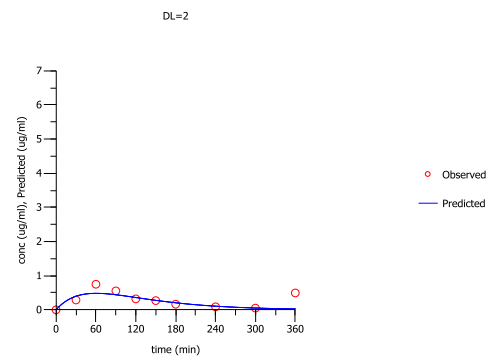
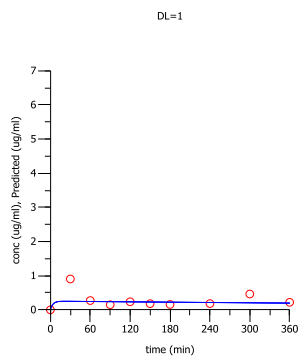


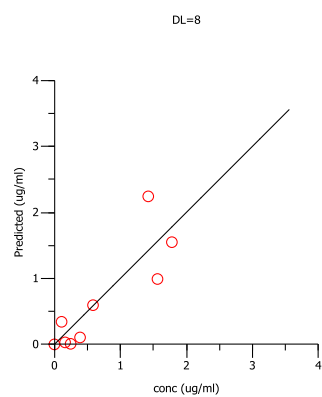
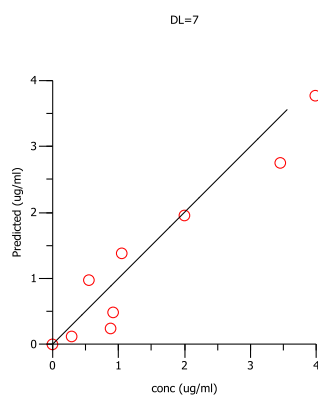
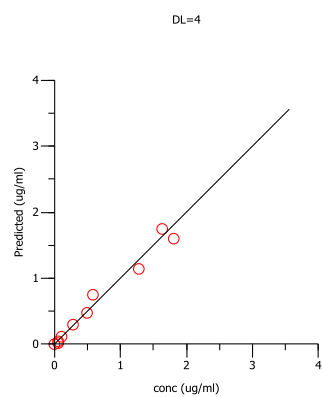
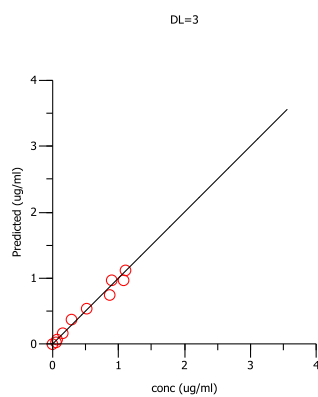
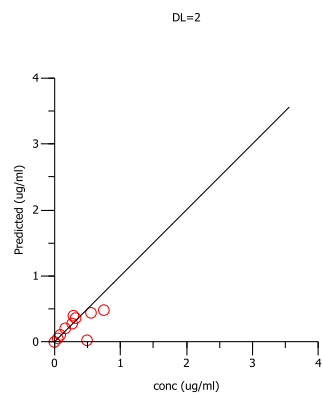
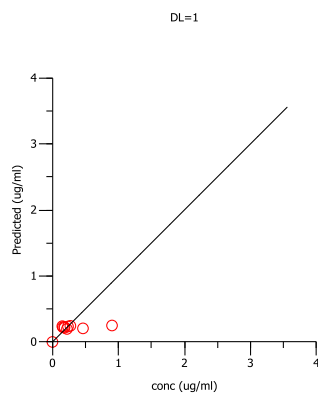
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Wichtung uniform des 1 CA Modells

b) Wichtung 1/Y

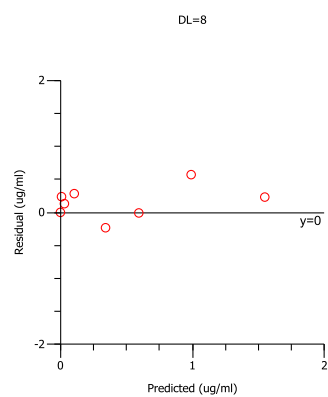
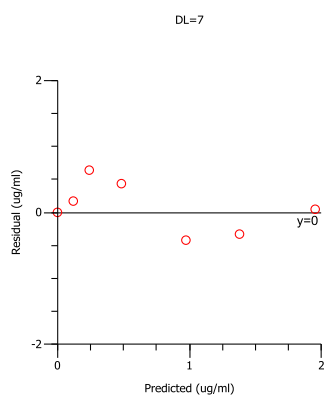
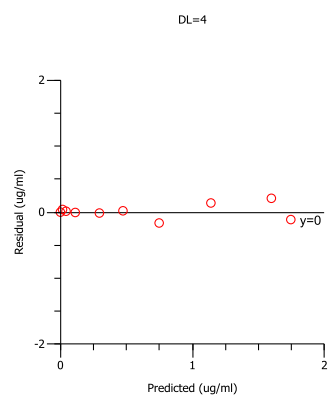
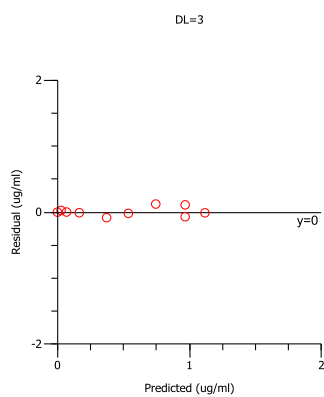
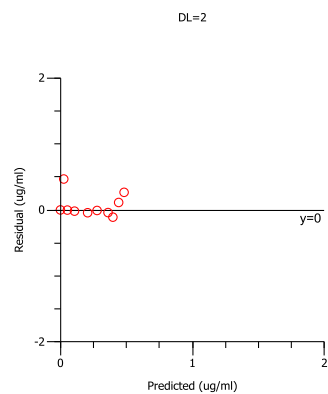
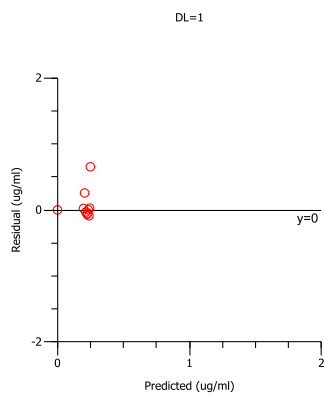
i) Y_{obs} and Y_{pred} vs X



ii) Y_{pred} vs Y_{obs}



iii) Y_{residual} vs Y_{pred}



iv) Y_{residual} vs X

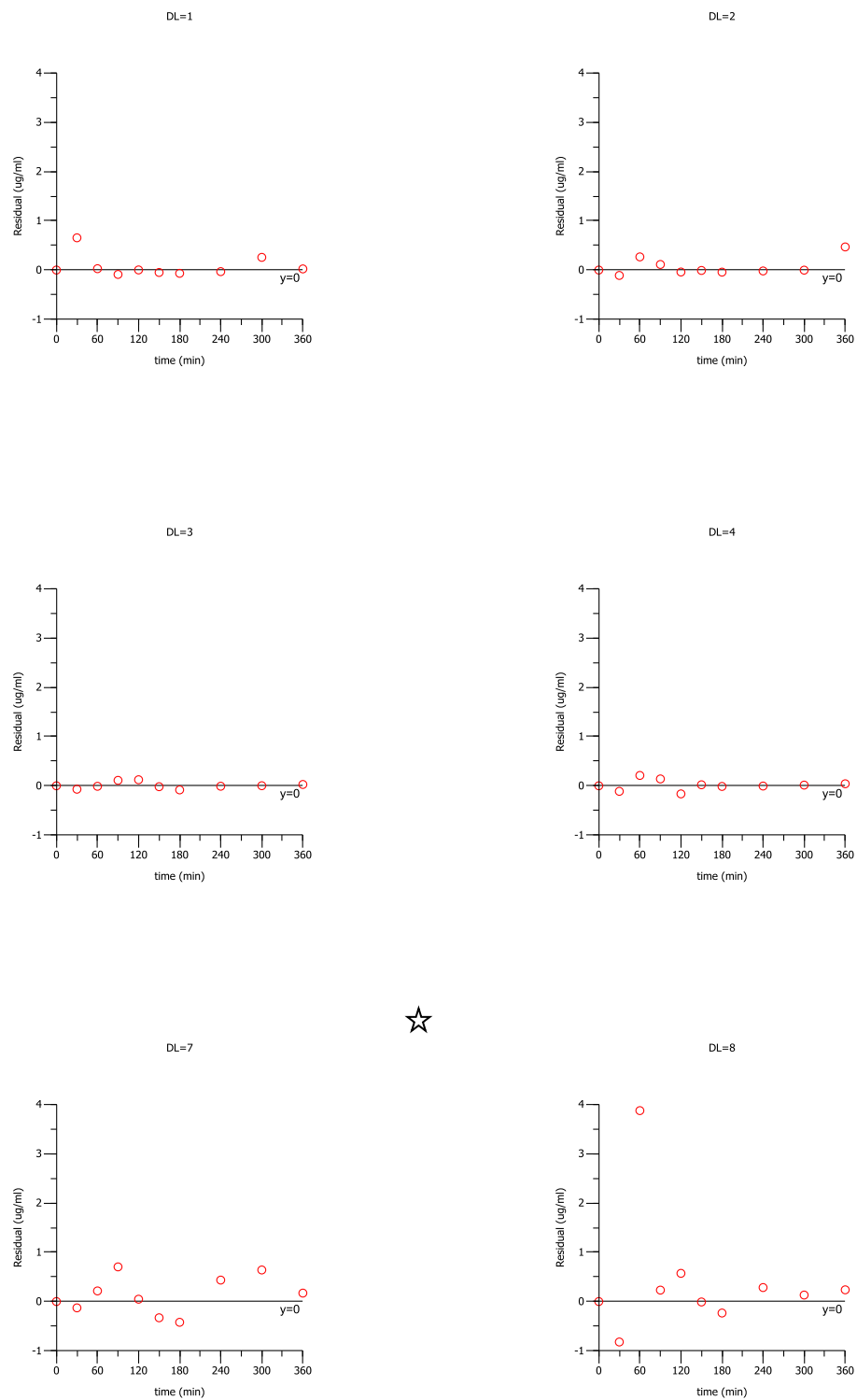
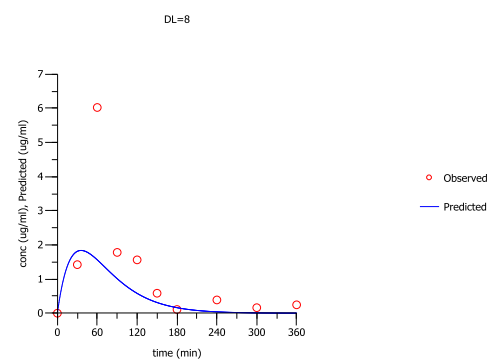
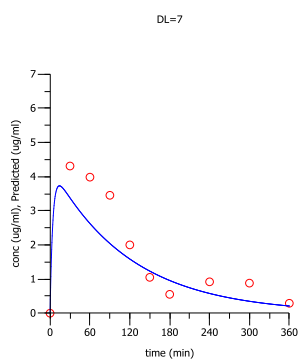
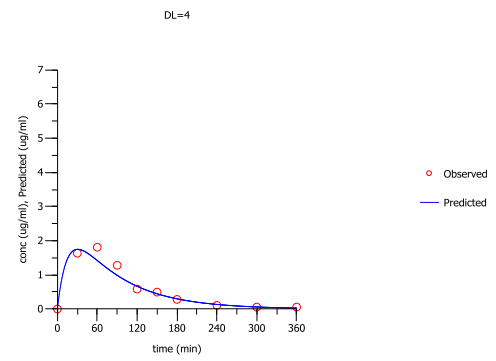
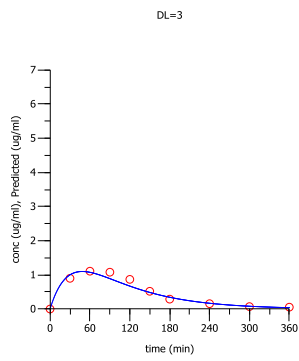
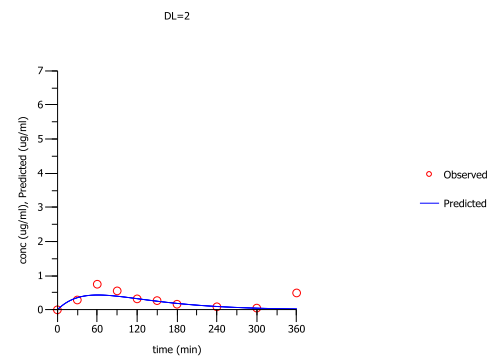
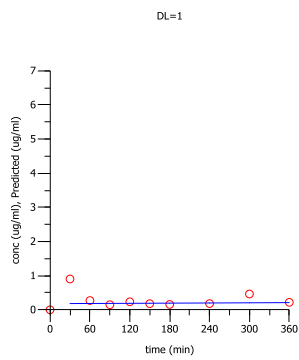


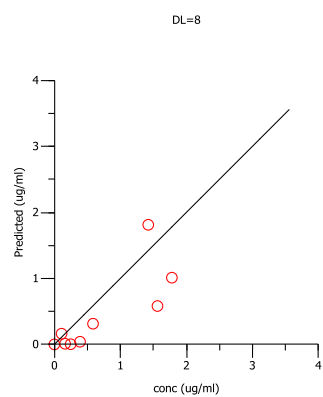
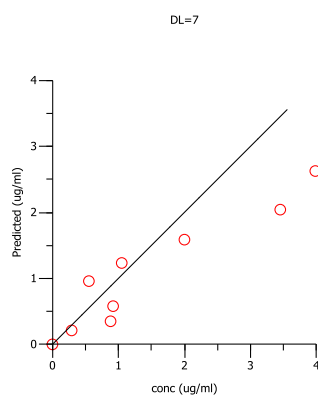
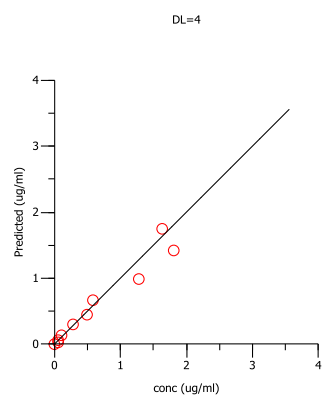
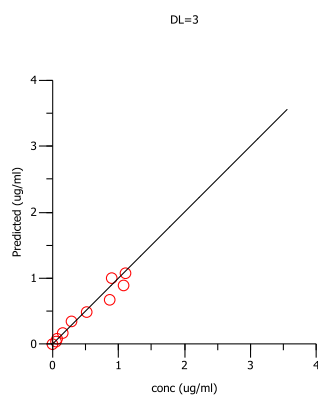
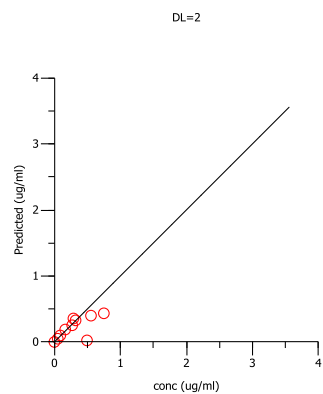
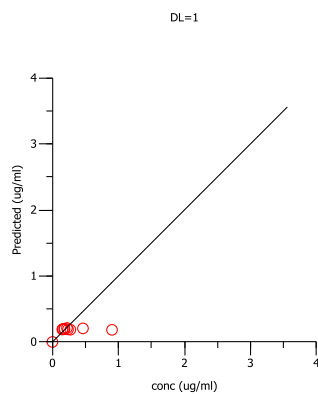
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y$ des 1 CA Modells

c) Wichtung $1/Y^2$

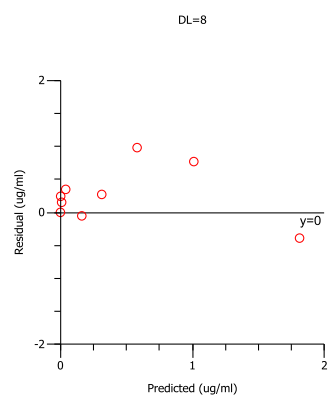
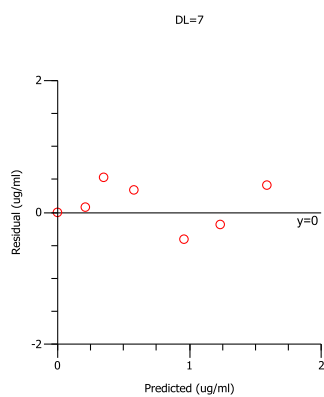
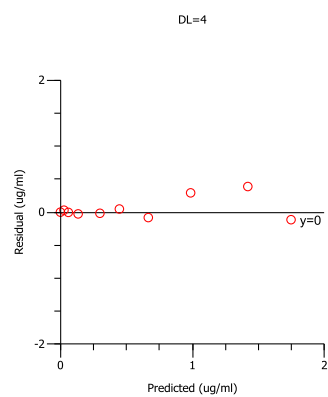
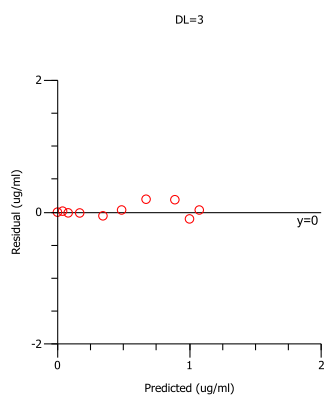
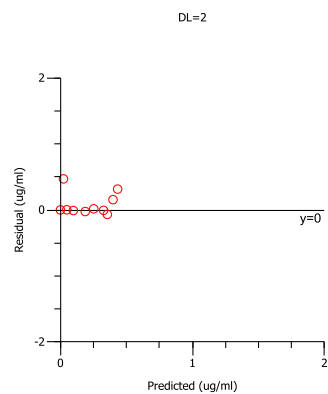
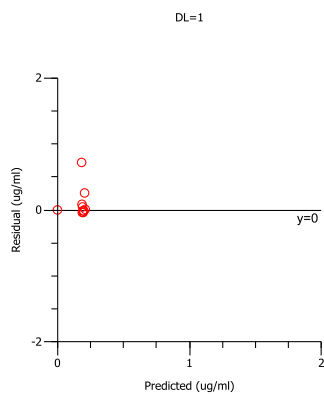
i) Y_{obs} and Y_{pred} vs X



ii) Y_{pred} vs Y_{obs}



iii) Y_{residual} vs Y_{pred}



iv) Y_{residual} vs X

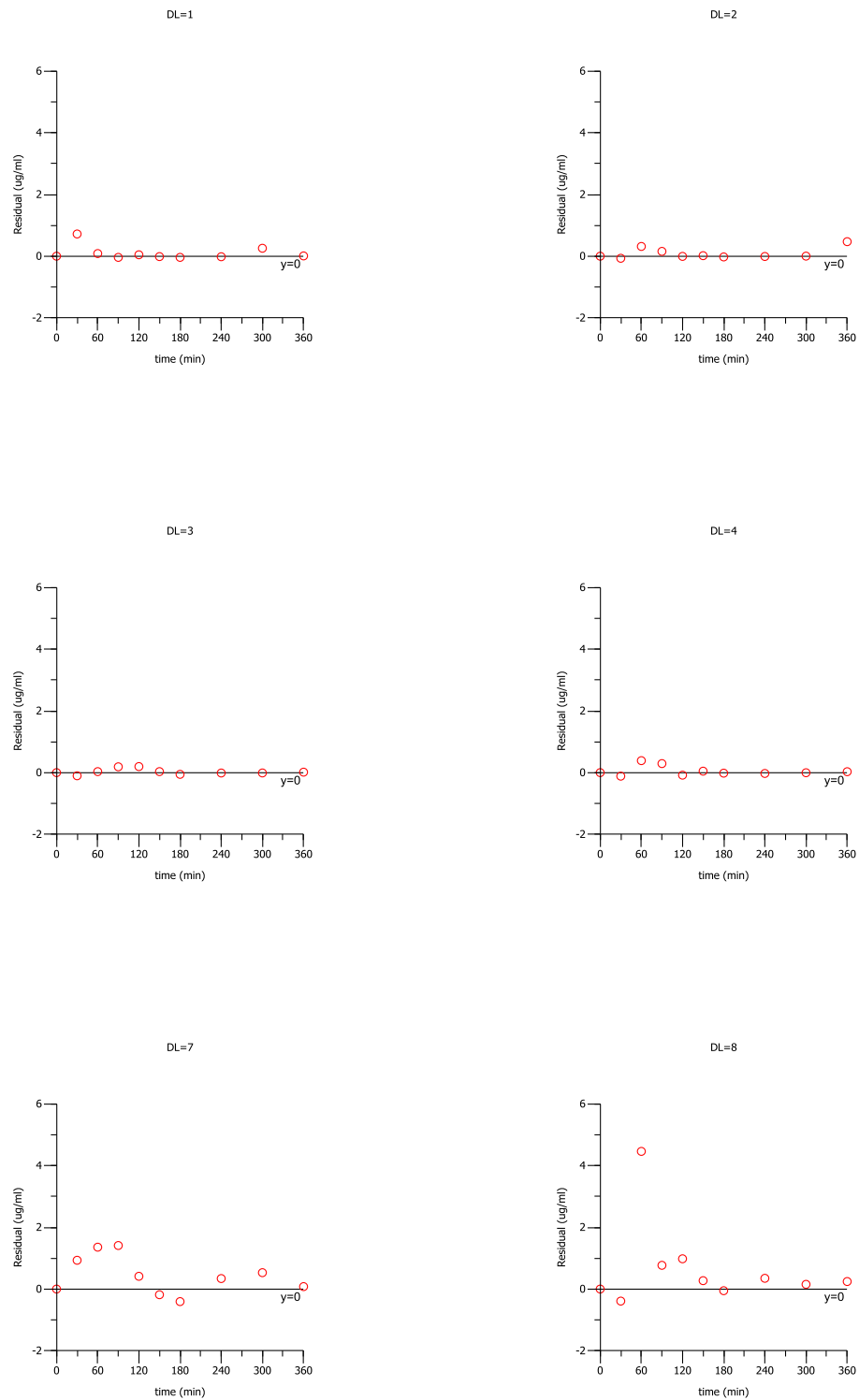
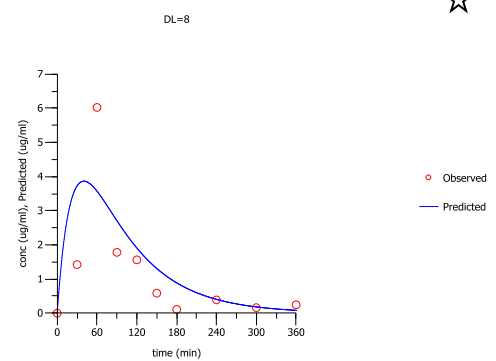
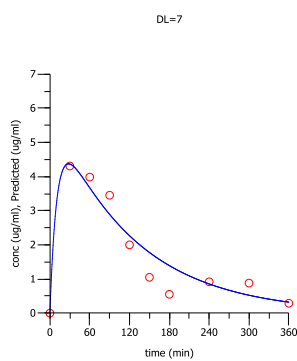
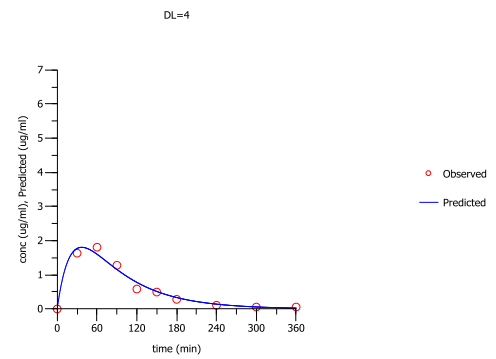
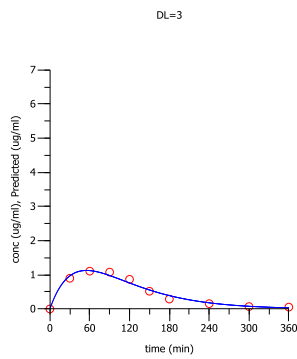
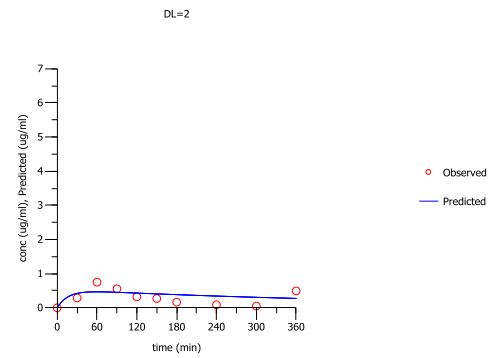
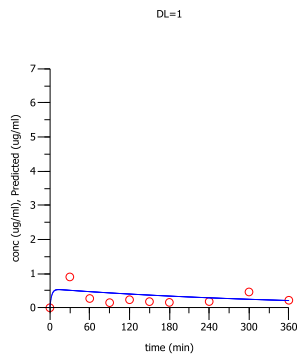


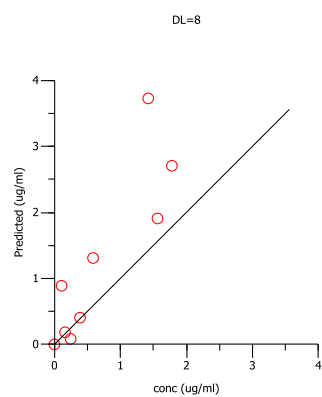
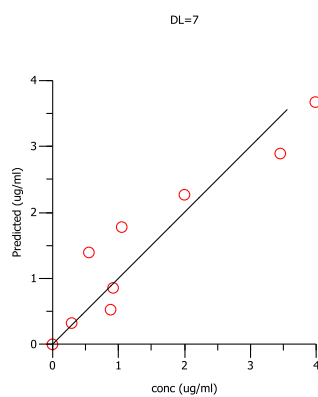
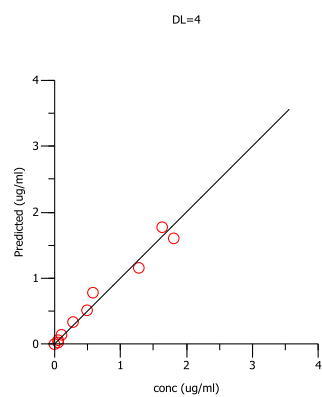
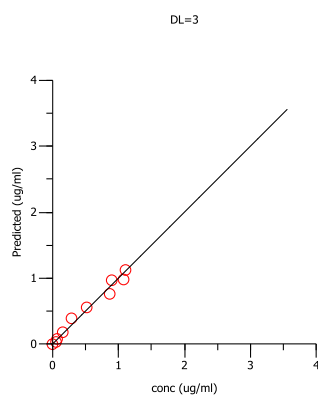
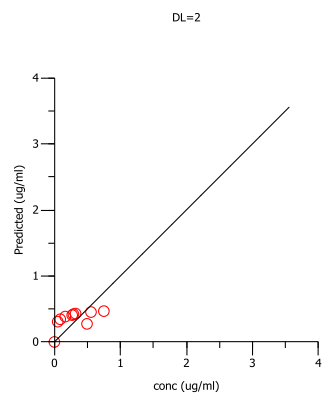
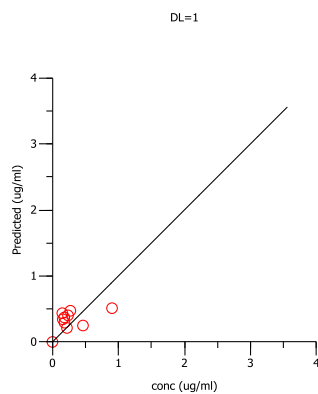
Abbildung 17: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y^2$ des 1 CA Modells

d) Wichtung 1/Yhat

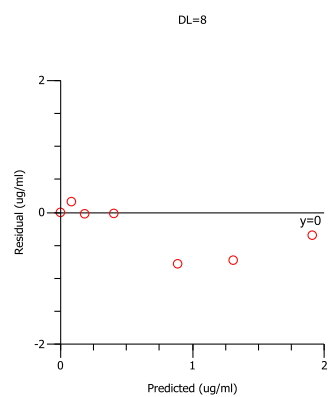
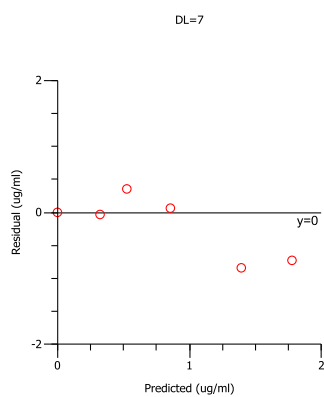
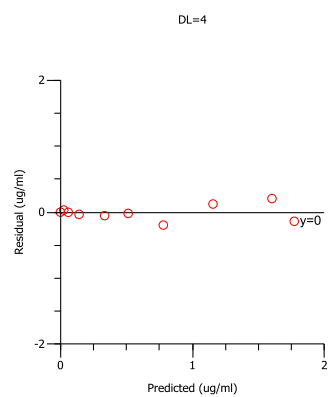
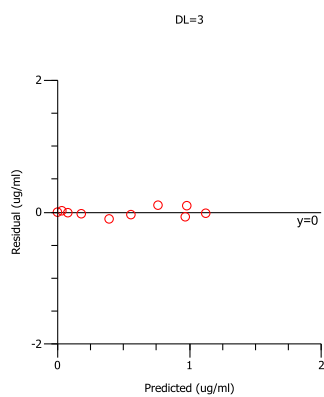
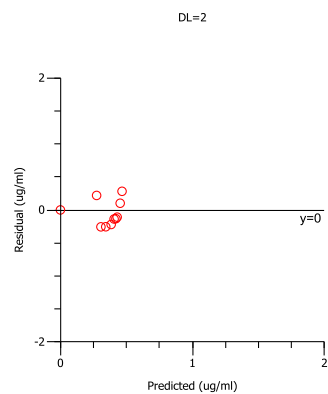
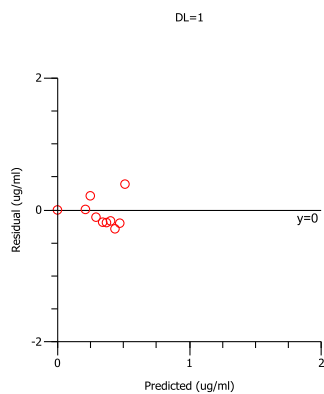
i) Y_{obs} and Y_{pred} vs X



ii) Y_{pred} vs Y_{obs}



iii) Y_{residual} vs Y_{pred}



iv) Y_{residual} vs X

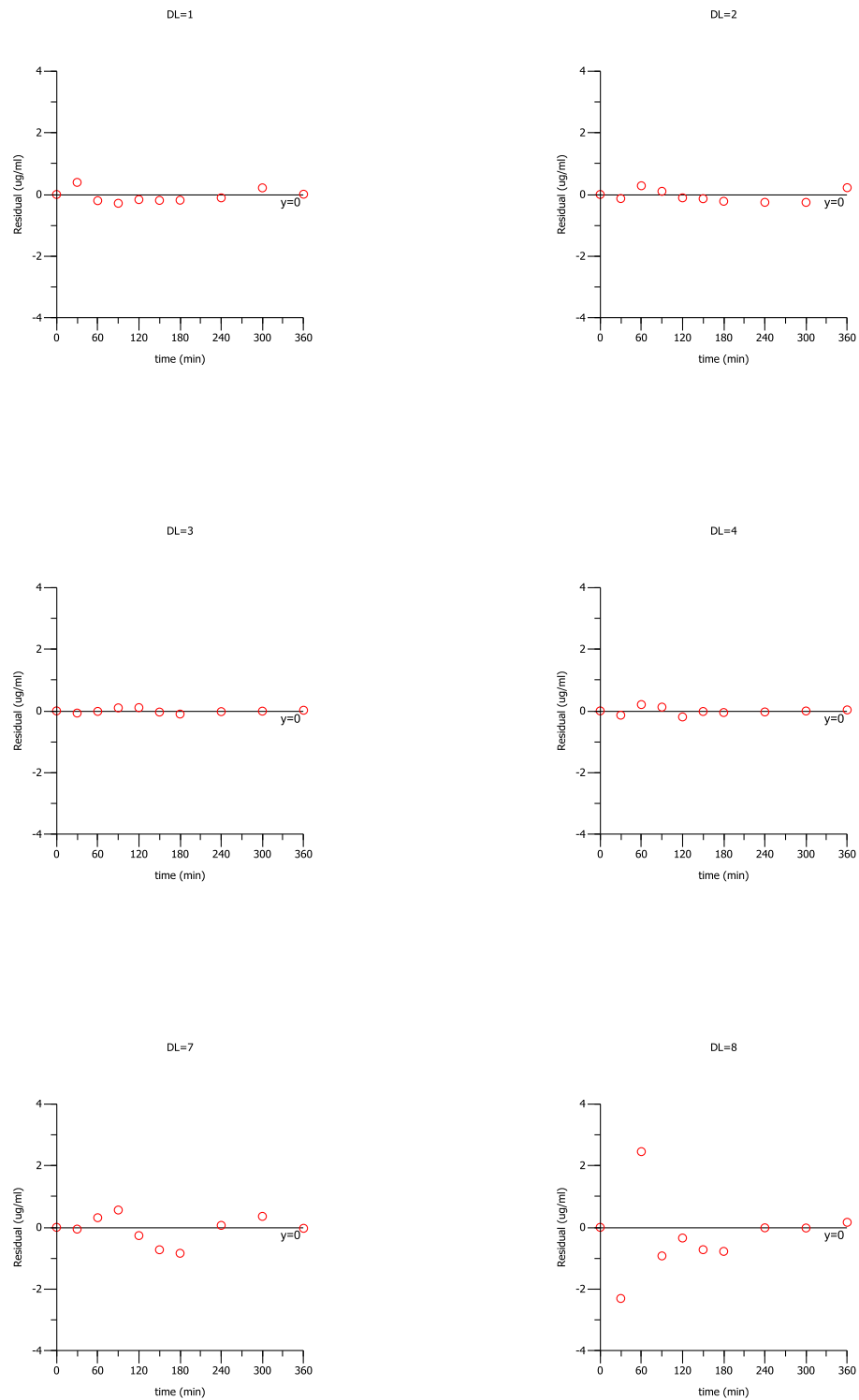
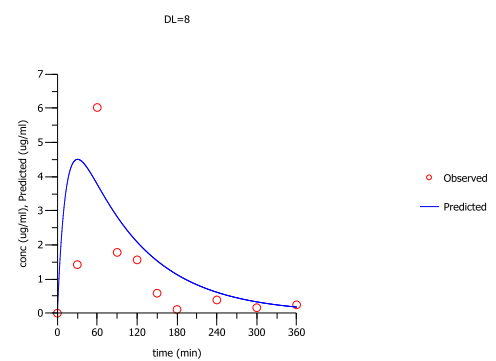
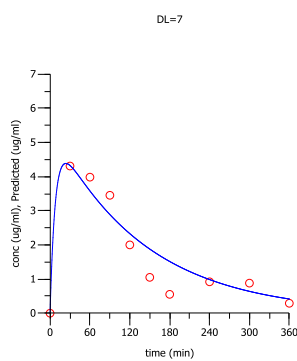
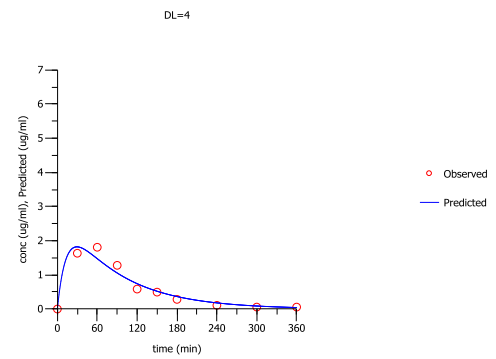
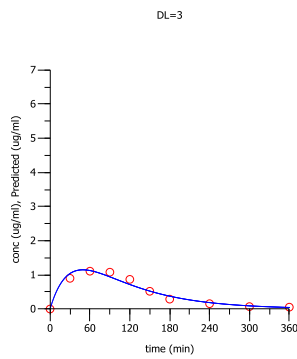
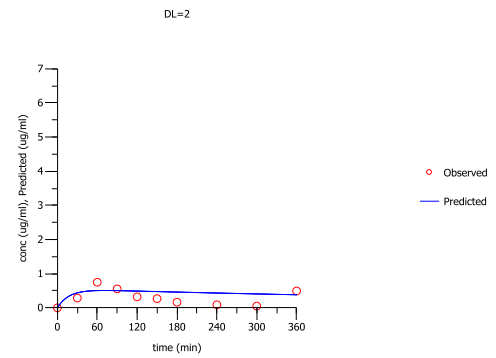
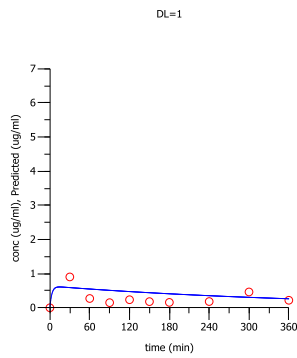


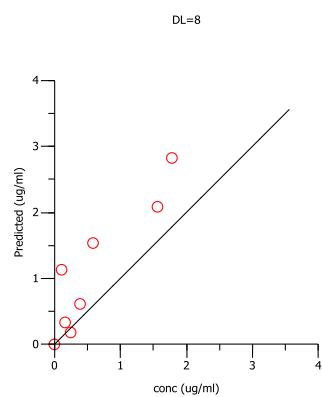
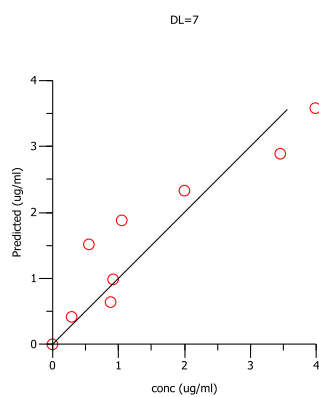
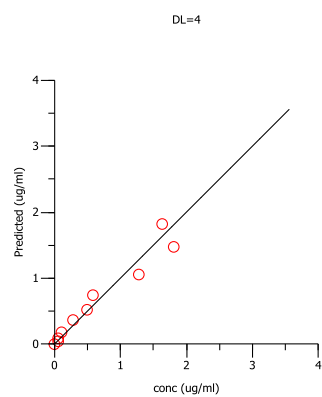
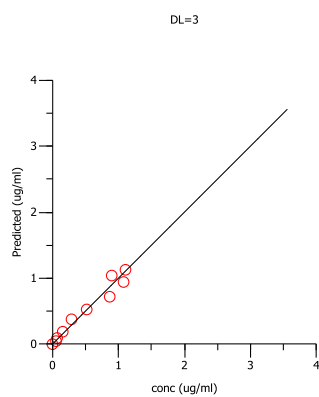
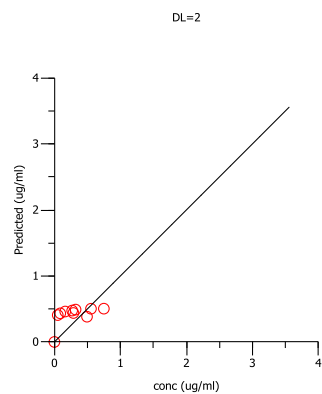
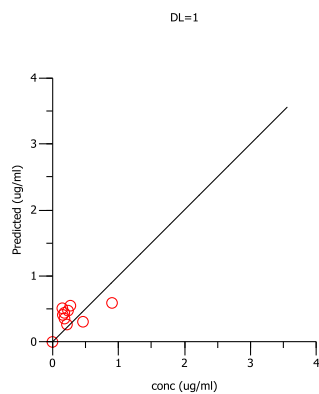
Abbildung 18: Grafische Darstellung der Wichtung $1/\hat{Y}$ des 1 CA Modells

e) Wichtung $1/Y_{\text{hat}}^2$

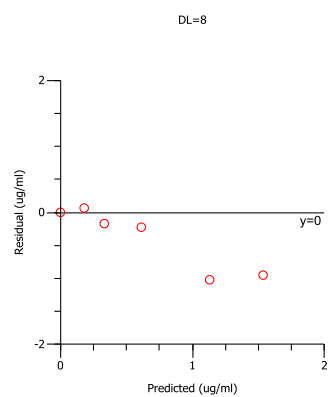
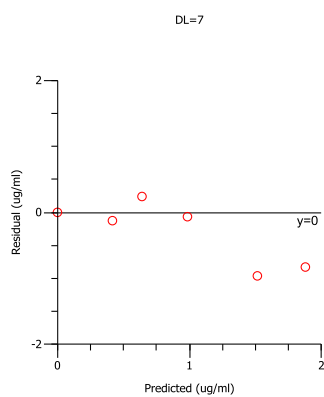
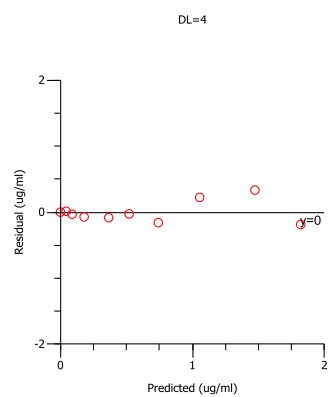
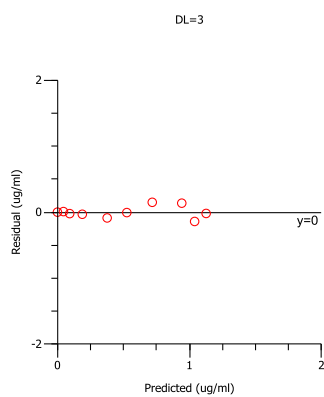
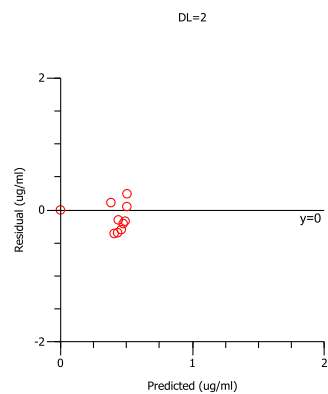
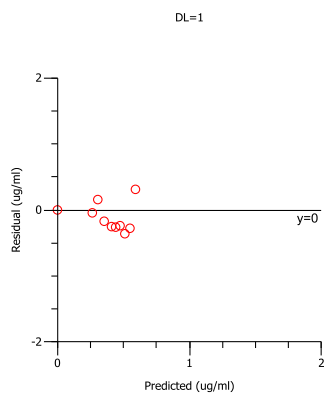
i) Y_{obs} and Y_{pred} vs X



ii) Y_{pred} vs Y_{obs}



iii) Y_{residual} vs Y_{pred}



iv) Y_{residual} vs X

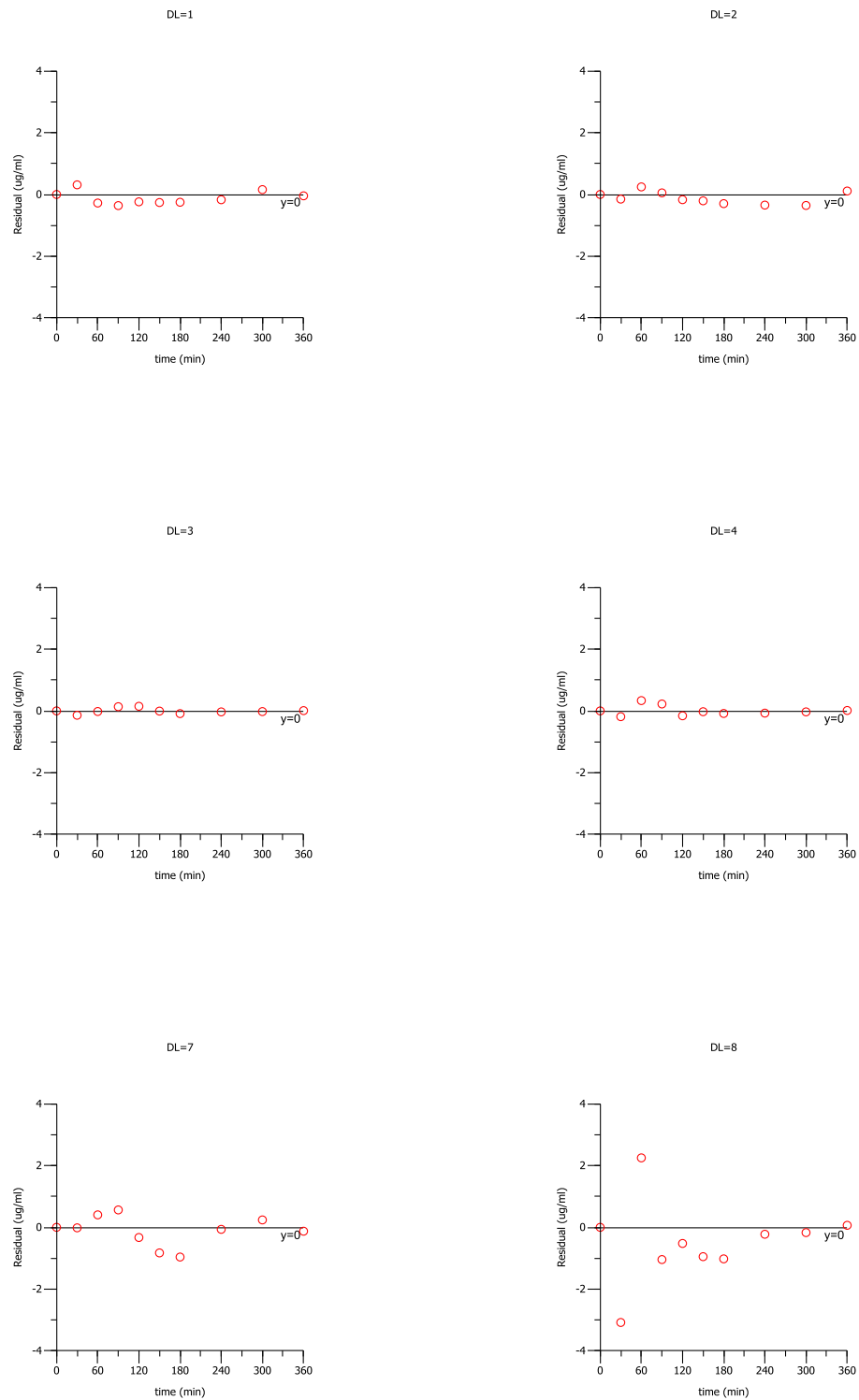


Abbildung 19: Grafische Darstellung der Wichtung $1/\hat{Y}^2$ des 1 CA Modells

Die mit einem ☆ markierten Plots repräsentieren die beste Korrelation zwischen tatsächlich gemessenen und von der Software errechneten Werte. Dies spiegelt sich auch in den dazugehörigen Residuenplots wider.

2) Wichtungsvergleich der nach Nelder-Mead Algorithmus berechneten Daten

Tabelle 21: Wichtungsvergleich des Nelder-Mead Rechenalgorithmus' je Dose Level

DL Parameter	Vergleich der Wichtungen der g_{mean} -Daten (Nelder-Mead Algorithmus)				
	uniform	1/Y	1/Y ²	1/Yhat	1/Yhat ²
1 CSS	2.00763	0.471962	0.471962	0.471962	0.471962
1 WCSS	2.00763	0.164595	0.0544011	1.05407	1.81098
1 SSR	0.54866	0.510608	0.596972	0.431676	0.549076
1 WSSR	0.54866	0.163186	0.0539391	1.06544	2.54256
1 S	0.26188	0.152683	0.0877815	0.390136	0.60268
1 DF	8	7	7	7	7
1 CORR_(OBS,PRED)	0.9465	0.3304	-0.3022	0.3889	0.3821
1 WT_CORR_(OBS,PRED)	0.9465	0.09392	0.09232	0.2893	0.1997
1 AIC	-0.00275	-10.3158	-20.2791	6.57051	14.39855
1 SBC	0.90501	-9.72413	-19.68742	7.16219	14.99023
2 CSS	0.50795	0.42234	0.42234	0.42234	0.42234
2 WCSS	0.50795	0.246245	0.0657934	1.09056	2.00299
2 SSR	0.31029	0.319267	0.350933	0.365871	0.502932
2 WSSR	0.31029	0.106747	0.0188669	1.01528	2.57236
2 S	0.21054	0.133383	0.0560757	0.411356	0.654772
2 DF	7	6	6	6	6
2 CORR_(OBS,PRED)	0.6247	0.6064	0.6045	0.4934	0.4599
2 WT_CORR_(OBS,PRED)	0.6247	0.757	0.8452	0.3938	0.3524
2 AIC	-5.70234	-14.13567	-29.73311	6.1365	14.50341
2 SBC	-4.79459	-13.54399	-29.14143	6.72818	15.09508
3 CSS	3.41918	1.50965	1.50965	1.50965	1.50965
3 WCSS	3.41918	0.626003	0.0764278	3.5924	5.25699
3 SSR	0.37125	0.040262	0.0901611	0.038972	0.070384
3 WSSR	0.37125	0.01349	0.0036767	0.076603	0.26087
3 S	0.2303	0.043899	0.0247546	0.112992	0.208514
3 DF	7	7	6	6	6
3 CORR_(OBS,PRED)	0.9442	0.9871	0.9743	0.9875	0.9767
3 WT_CORR_(OBS,PRED)	0.9442	0.9896	0.9772	0.9896	0.9764
3 AIC	-3.90875	-32.75226	-44.45156	-17.12209	-6.09361
3 SBC	-3.00099	-32.16058	-43.85989	-16.53041	-5.50194

DL Parameter	Vergleich der Wichtungen der g_{mean} -Daten (Nelder-Mead Algorithmus)				
	uniform	1/Y	1/Y ²	1/Yhat	1/Yhat ²
4 CSS	7.39994	3.84178	3.84178	3.84178	3.84178
4 WCSS	7.39994	0.803582	0.0623769	5.07502	5.08603
4 SSR	0.67714	0.105477	0.260222	0.120153	0.236007
4 WSSR	0.67714	0.02146	0.0059212	0.157606	0.595397
4 S	0.29093	0.059805	0.0314144	0.162073	0.315012
4 DF	8	6	6	6	6
4 CORR_(OBS,PRED)	0.954	0.9867	0.9726	0.9847	0.9705
4 WT_CORR_(OBS,PRED)	0.954	0.9881	0.959	0.9856	0.9466
4 AIC	2.10119	-28.57416	-40.16299	-10.62891	1.33325
4 SBC	3.00895	-27.98249	-39.57132	-10.03723	1.92493
7 CSS	38.7363	19.6751	19.6751	19.6751	19.6751
7 WCSS	38.7363	8.43209	1.91825	9.19627	3.86256
7 SSR	12.5692	1.47245	5.47529	1.85224	2.27947
7 WSSR	12.5692	1.2577	0.72261	1.22167	0.907519
7 S	1.25346	0.457839	0.321294	0.451233	0.388913
7 DF	8	6	7	6	6
7 CORR_(OBS,PRED)	0.8219	0.9675	0.9516	0.9544	0.9486
7 WT_CORR_(OBS,PRED)	0.8219	0.9323	0.8042	0.9326	0.8883
7 AIC	31.3125	8.06355	3.07603	7.80195	5.12664
7 SBC	32.2203	8.65523	3.6677	8.39362	5.71831
8 CSS	32.7903	27.7497	27.7497	27.7497	27.7497
8 WCSS	32.7903	3.1905	0.27447	11.2653	3.2839
8 SSR	1.3381	16.2499	21.8838	13.4616	17.9602
8 WSSR	1.3381	1.48204	0.260688	4.90029	2.76076
8 S	0.43722	0.46013	0.19298	0.903723	0.678326
8 DF	7	7	7	6	6
8 CORR_(OBS,PRED)	0.9798	0.7478	0.7171	0.7352	0.6802
8 WT_CORR_(OBS,PRED)	0.9798	0.7352	0.5003	0.783	0.697
8 AIC	8.91252	9.54077	-6.09988	20.30364	15.13955
8 SBC	9.82028	10.13244	-5.50821	20.89532	15.73122

3) Auswirkungen der Wichtung auf die „estimated“ Parameter

Tabelle 22: Verschiedene Wichtungen und die damit verbundene Veränderung der "estimated" Parameter

			uniform			1/Y			1/Y ²			1/Yhat			1/Yhat ²		
DL	Parameter	Units	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%
1	AUC	min*ug/ml	69.00	558.5	809.5	356.50	1339.3	375.7	-429.90	0.0	0.0	206.21	6646.3	3223.1	258.65	3247.9	1255.7
1	K01_HL	min	37.10	34.0	91.8	2.63	1156.8	44034.8	2.69	0.1	2.1	1.84	8263.9	448426.2	2.05	3493.0	170495.6
1	K10_HL	min	2.87	291.7	10174.7	972.76	3580.8	368.1	-1642.26	0.2	0.0	259.73	250.8	96.6	283.93	252.2	88.8
1	CL_F	ml/min	11594.57	93946.6	810.3	2244.02	8438.5	376.0	-1860.91	299.7	16.1	3879.54	125165.4	3226.3	3092.99	38878.2	1257.0
1	Tmax	min	11.48	806.8	7030.9	22.48	8247.5	36695.2	3.88	0.2	4.9	13.25	47838.4	361041.8	14.68	20139.5	137170.2
1	Cmax	ug/ml	1.04	23.5	2255.5	0.25	1.7	693.8	0.18	0.1	71.6	0.53	84.7	15942.9	0.61	37.3	6131.0
2	AUC	min*ug/ml	112.82	46.4	41.1	81.68	19.8	24.2	73.92	12.8	17.3	278.24	303.9	109.2	524.71	1096.5	209.0
2	K01_HL	min	19.52	25.9	132.5	32.91	66.7	202.7	33.63	45.5	135.3	11.54	25.9	224.3	12.15	27.2	223.7
2	K10_HL	min	101.44	93.2	91.9	54.33	89.2	164.2	54.11	53.4	98.6	369.37	554.7	150.2	666.21	1692.7	254.1
2	CL_F	ml/min	9457.19	3892.1	41.2	13062.94	3163.0	24.2	14434.55	2503.1	17.3	3834.82	4192.6	109.3	2033.50	4253.5	209.2
2	Tmax	min	57.46	34.0	59.2	60.37	24.2	40.1	60.97	18.5	30.3	59.58	87.7	147.1	71.48	103.1	144.3
2	Cmax	ug/ml	0.52	0.1	23.4	0.48	0.1	25.8	0.43	0.1	23.9	0.47	0.1	30.9	0.51	0.2	32.6
3	AUC	min*ug/ml	172.43	10.0	5.8	166.63	8.0	4.8	162.47	12.7	7.8	171.32	9.1	5.3	173.63	13.8	8.0
3	K01_HL	min	39.02	2910.6	7459.2	37.96	1035.3	2727.6	21.57	7.2	33.6	32.62	17.9	54.8	21.70	7.6	34.8
3	K10_HL	min	38.91	2907.4	7471.4	37.75	1034.1	2739.5	56.59	7.1	12.5	45.21	20.0	44.3	58.37	6.8	11.6
3	CL_F	ml/min	8658.72	505.1	5.8	8960.18	433.1	4.8	9189.64	720.4	7.8	8714.86	461.1	5.3	8598.88	684.9	8.0
3	Tmax	min	56.22	5.8	10.4	54.61	5.1	9.4	48.50	7.3	15.1	55.16	5.1	9.2	49.32	8.0	16.3
3	Cmax	ug/ml	1.13	0.0	3.8	1.12	0.1	5.7	1.10	0.1	11.7	1.13	0.1	6.3	1.15	0.1	12.5
4	AUC	min*ug/ml	203.15	11.2	5.5	203.85	12.6	6.2	197.07	26.5	13.4	213.43	14.4	6.7	218.15	32.7	15.0
4	K01_HL	min	28.77	510.5	1774.2	17.34	6.0	34.8	10.68	7.9	73.6	15.26	5.5	36.1	9.36	9.5	101.9
4	K10_HL	min	28.44	507.0	1782.8	42.66	7.9	18.6	51.88	5.7	10.9	48.06	7.5	15.5	58.62	6.1	10.5
4	CL_F	ml/min	8284.67	456.9	5.5	8256.11	509.3	6.2	8540.18	1149.0	13.5	7885.47	531.9	6.7	7715.02	1158.3	15.0
4	Tmax	min	41.27	3.6	8.8	37.94	5.1	13.3	30.67	13.3	43.5	37.00	6.1	16.6	29.47	18.8	63.7
4	Cmax	ug/ml	1.81	0.1	4.0	1.79	0.1	8.2	1.75	0.4	25.1	1.81	0.2	9.4	1.82	0.6	31.4
7	AUC	min*ug/ml	567.76	56.3	9.9	556.95	75.8	13.6	499.95	2174.5	434.9	676.88	93.9	13.9	725.16	173.7	23.9
7	K01_HL	min	14.99	6.8	45.4	10.72	10.1	94.0	2.80	355.5	12682.3	7.26	10.4	143.9	5.39	24.8	459.3
7	K10_HL	min	53.98	15.4	28.6	59.59	17.7	29.8	82.52	25.1	30.4	85.36	18.9	22.2	96.65	19.1	19.7
7	CL_F	ml/min	2612.01	259.4	9.9	2662.70	362.8	13.6	2966.28	12914.7	435.4	2190.94	304.3	13.9	2045.08	490.3	24.0
7	Tmax	min	38.36	7.0	18.2	32.34	16.7	51.8	14.16	1327.5	9376.2	28.20	26.8	94.9	23.77	77.2	324.6
7	Cmax	ug/ml	4.45	0.3	7.4	4.45	0.9	19.8	3.73	57.3	1536.2	4.37	1.1	24.3	4.39	3.1	70.8
8	AUC	min*ug/ml	422.07	150.4	35.6	259.93	71.7	27.6	178.15	84.4	47.4	498.24	123.8	24.8	602.34	182.3	30.3
8	K01_HL	min	31.25	8221.0	26309.1	28.30	35985.7	127154.9	24.40	1256.7	5150.2	16.56	21.7	130.9	9.08	22.0	242.4
8	K10_HL	min	31.09	8200.3	26374.4	28.32	36031.9	127214.9	25.04	1258.3	5024.5	52.55	31.1	59.2	67.95	17.6	25.9
8	CL_F	ml/min	3080.08	1098.5	35.7	5001.40	1381.6	27.6	7297.37	3458.9	47.4	2609.16	648.9	24.9	2158.24	653.9	30.3
8	Tmax	min	44.97	27.3	60.7	40.85	9.7	23.8	35.66	31.0	87.0	40.28	23.9	59.4	30.42	47.0	154.5
8	Cmax	ug/ml	3.45	0.9	25.2	2.34	0.8	33.7	1.84	1.0	56.2	3.86	1.3	33.4	4.50	2.9	65.1

4.5 1-CA Modell DL 1-4

4.5.1 semi-logarithmische Darstellung dosis-normalisierter Plasmakonzentrations-/Zeitkurven

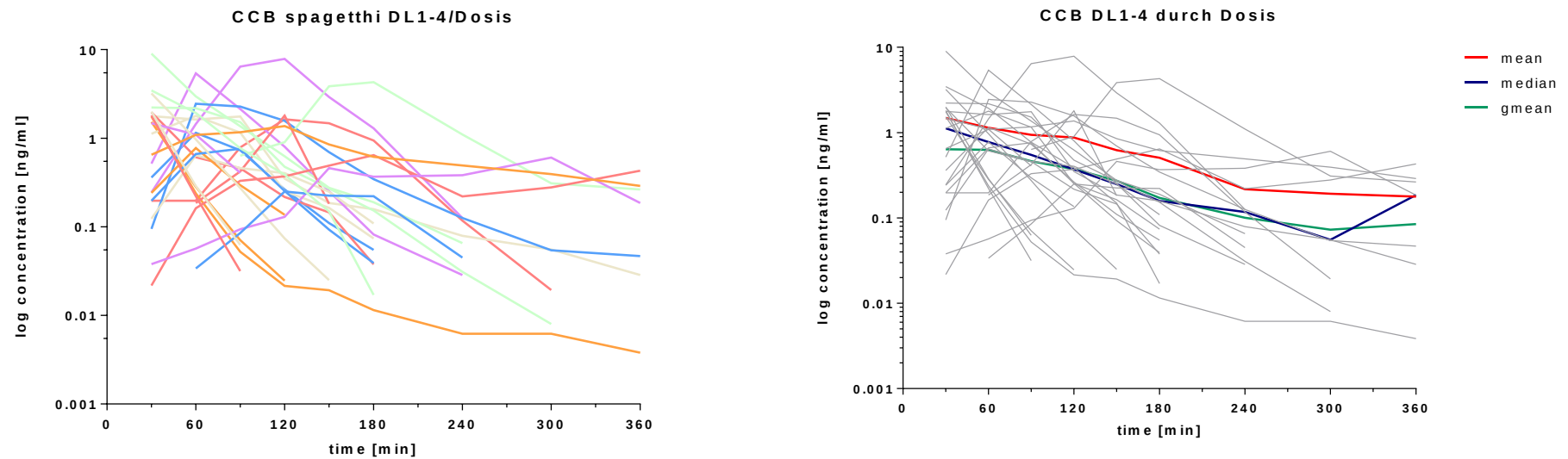


Abbildung 20: semi-log Spagetti Plot der dosis-normalisierten DL 1-4 Daten ohne und mit mean, median und gmean

4.5.2 Berechnung der pharmakokinetischen Parameter mittels Nelder-Mead Algorithmus

1) Diagnostische Plots

a) Wichtung uniform

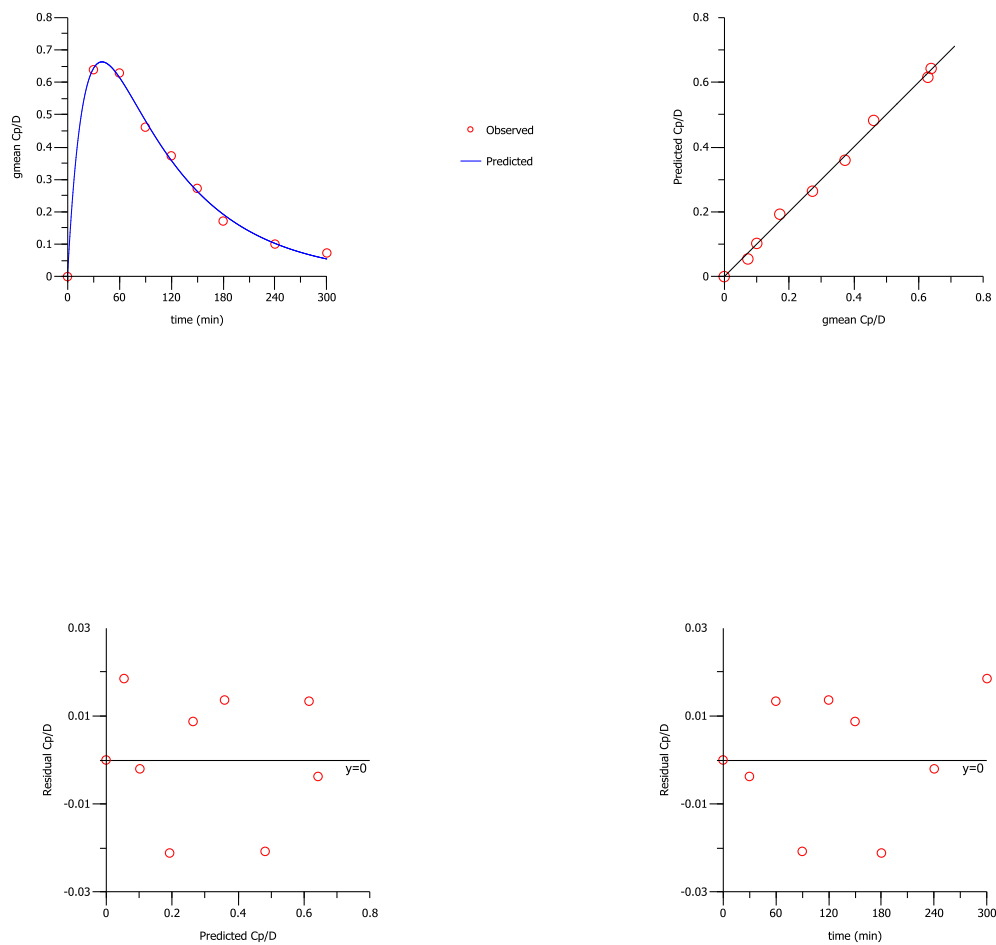


Abbildung 21: Grafische Darstellung der Wichtung uniform des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten

b) Wichtung $1/Y$

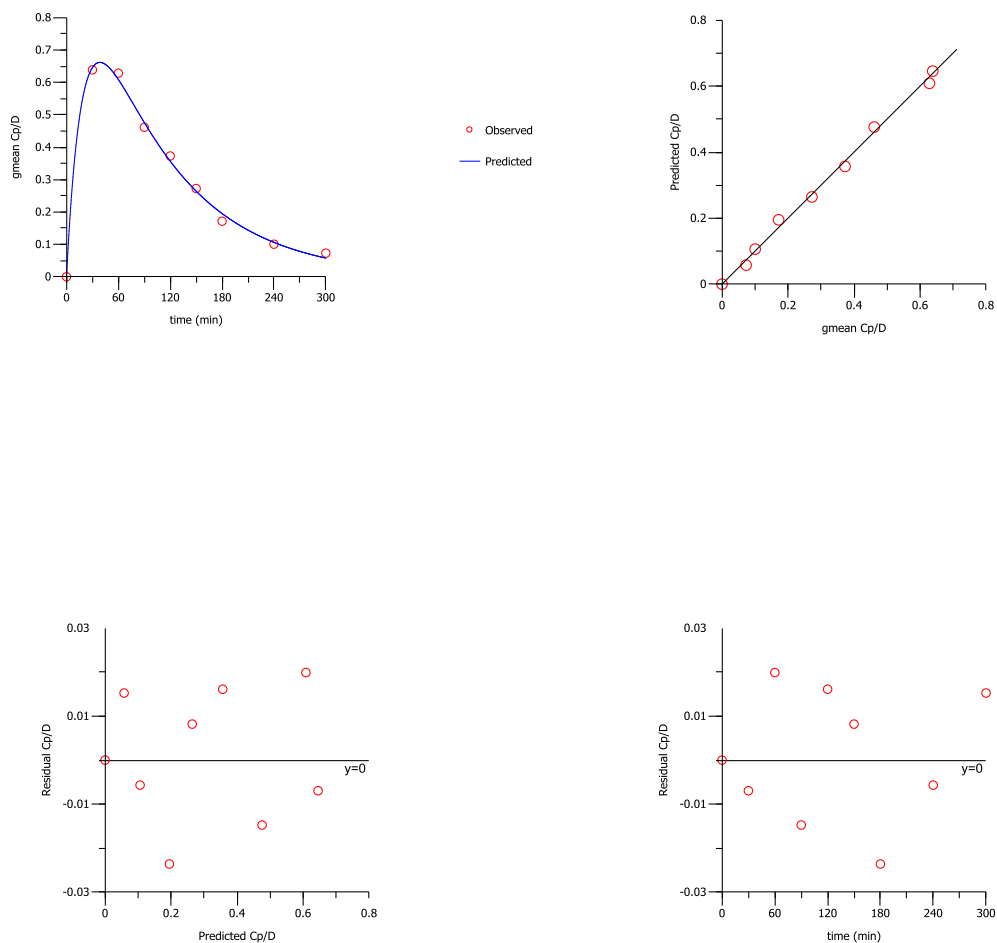


Abbildung 22: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten

c) Wichtung $1/Y^2$

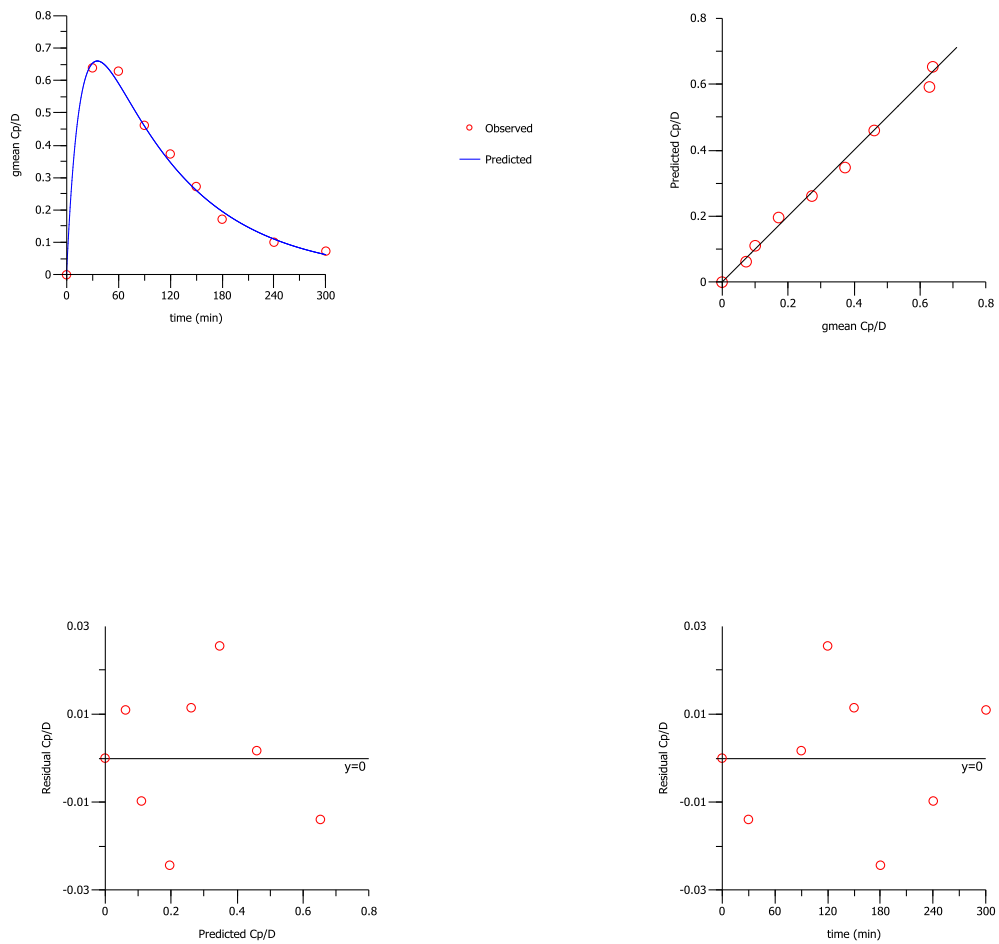


Abbildung 23: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y^2$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten

d) Wichtung $1/Y_{\text{hat}}$

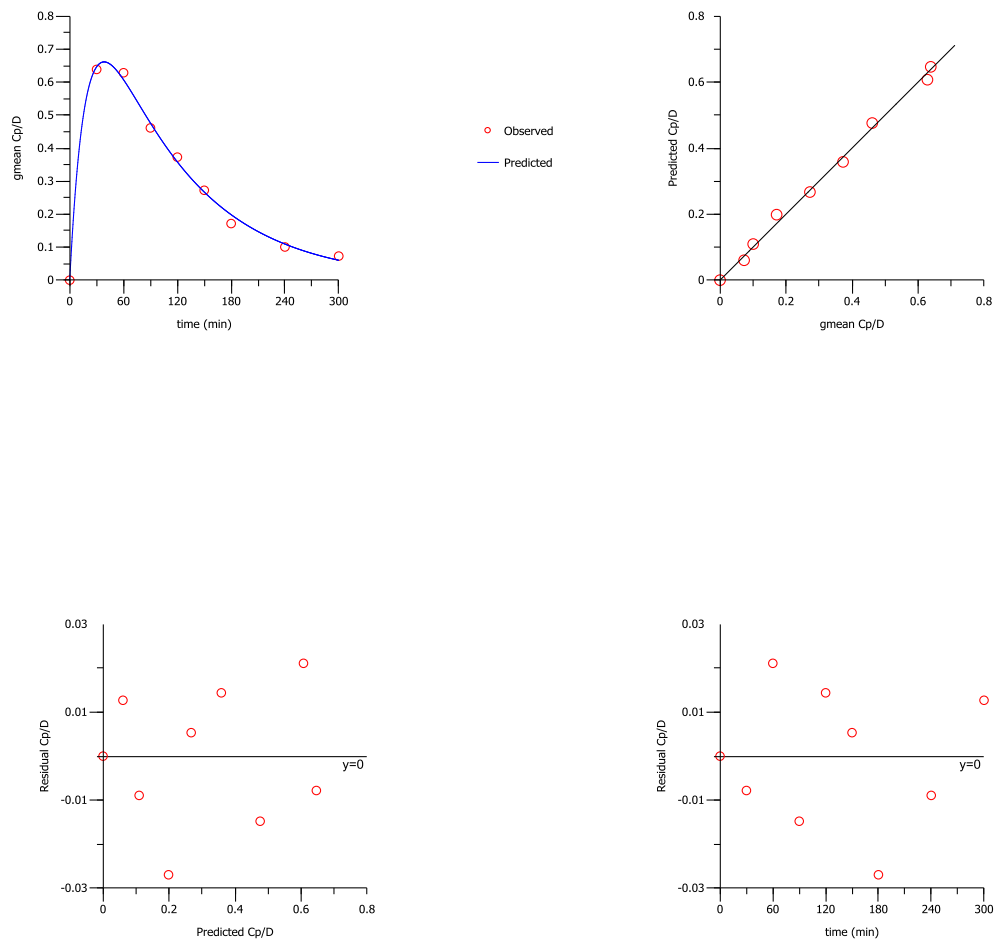


Abbildung 24: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y_{\text{hat}}$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten

e) Wichtung $1/\hat{Y}^2$

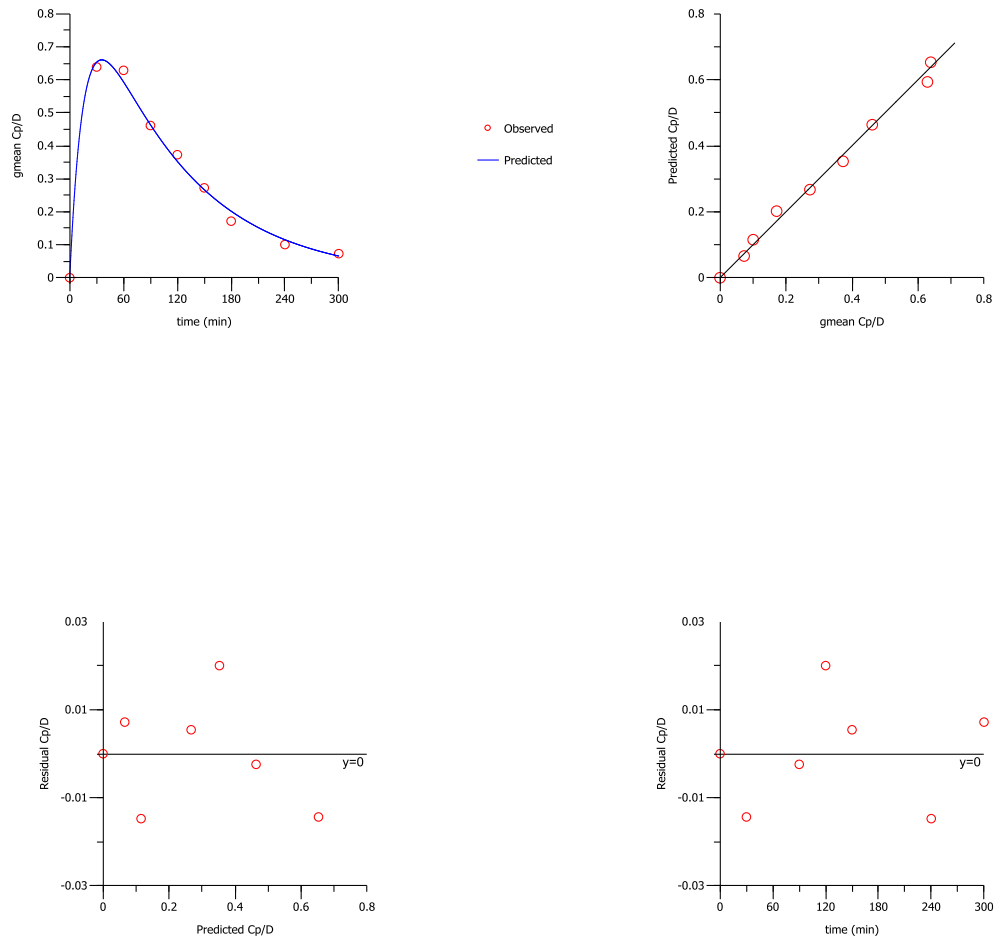


Abbildung 25: Grafische Darstellung der Wichtung $1/\hat{Y}^2$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten

2) Wichtungsvergleich der nach Nelder-Mead Algorithmus berechneten Daten

Tabelle 23: Wichtungsvergleich des Nelder-Mead Rechenalgorithmus' 1

		uniform			1/Y			1/Y ²			1/Yhat			1/Yhat ²		
Parameter	Units	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%	Estimate	SE	CV%
AUC	min*ng/mL	95.78	2.6	2.7	96.531755	2.9	3.0	96.92	4.4	4.6	97.51	3.0	3.1	98.73	4.4	4.4
K01_HL	min	14.09	1.6	11.2	13.129867	2.3	17.4	11.20	3.8	33.6	12.81	2.3	17.7	11.08	3.6	32.8
K10_HL	min	65.84	4.4	6.7	68.30561	4.7	6.9	72.37	5.1	7.1	69.81	4.7	6.7	74.24	4.8	6.5
Tmax	min	39.86	2.0	5.1	38.671467	3.6	9.2	35.66	7.2	20.1	38.38	3.7	9.5	35.74	7.1	19.9

Tabelle 24: Wichtungsvergleich des Nelder-Mead Rechenalgorithmus' 2

Parameter	Vergleich Wichtung gmean Cp/D Nelder-Mead Algorithmus				
	uniform	1/Y	1/Y ²	1/Yhat	1/Yhat ²
CSS	0.45244	0.349789	0.349789	0.349789	0.349789
WCSS	0.45244	0.226174	0.072344	1.20413	3.33626
SSR	0.00167967	0.00181078	0.00316176	0.00192827	0.00306377
WSSR	0.00167967	0.00172526	0.00142412	0.00905143	0.0587141
S	0.0167316	0.0185756	0.0168767	0.0425475	0.108364
DF	6	5	5	5	5
CORR_(OBS,PRED)	0.9982	0.9974	0.996	0.9973	0.996
WT_CORR_(OBS,PRED)	0.9982	0.9963	0.9906	0.9963	0.9914
AIC	-51.5024	-44.899	-46.43362	-31.63866	-16.6806
SBC	-50.91072	-44.66067	-46.19529	-31.40033	-16.44228

4.6 Korrelationsanalysen

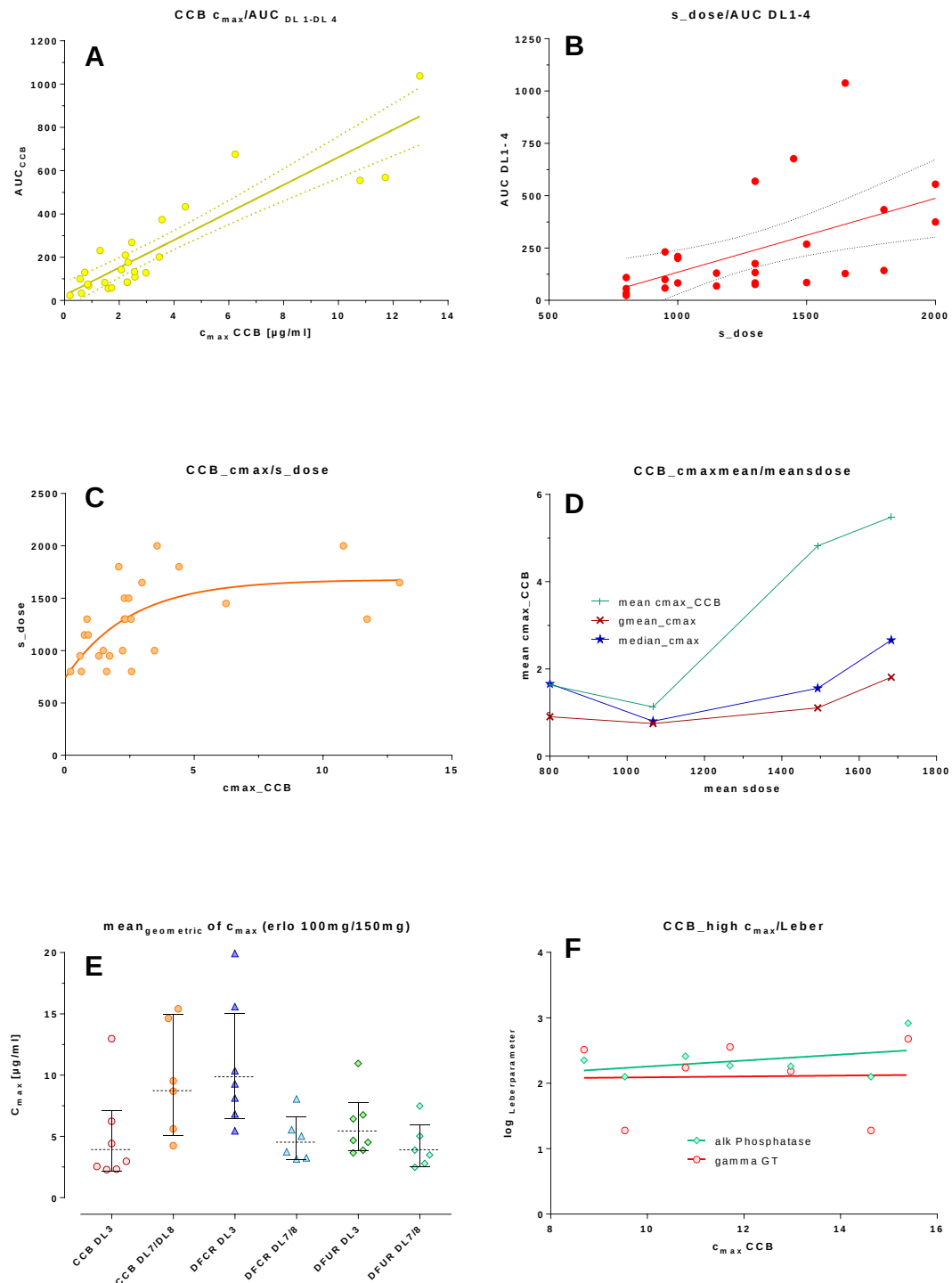
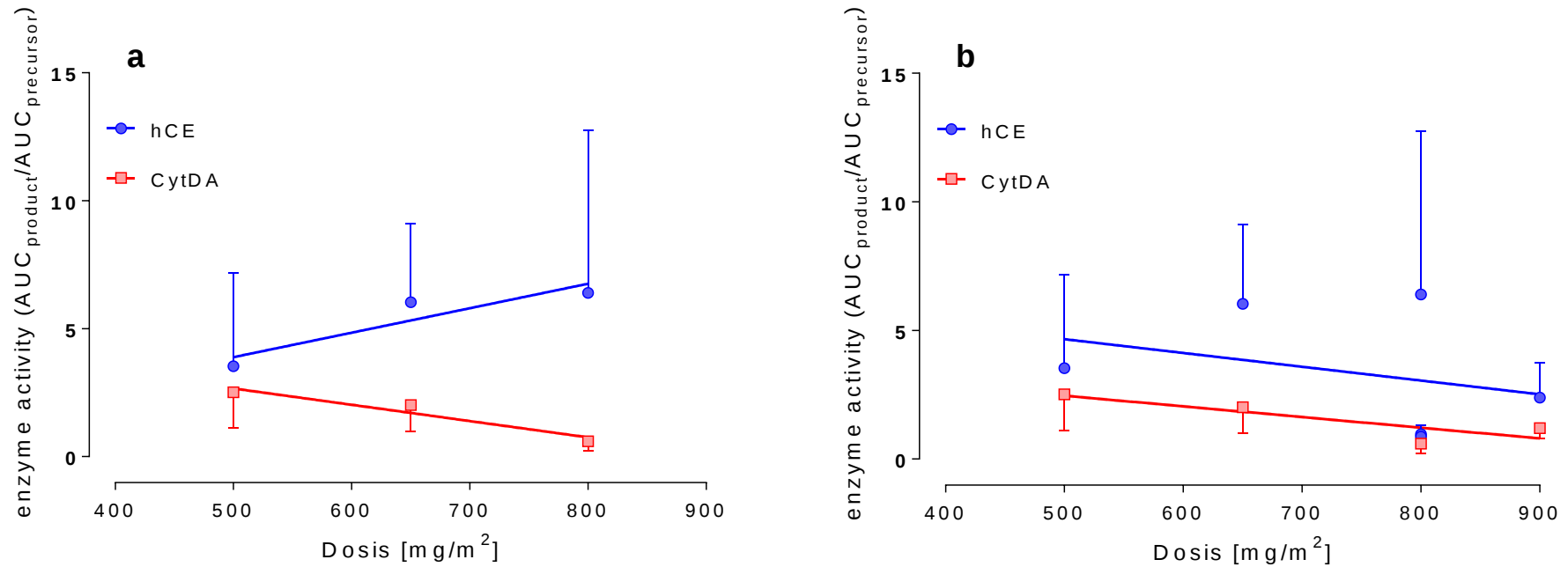


Abbildung 26: Grafische Darstellung der Korrelationsanalysen

4.7 apparent enzyme activity



(Grafik a: Czejka M, 2011)

Abbildung 27: Grafische Darstellung der scheinbaren Enzymaktivität DL 1-4 (a) bzw. DL 1-8 (b)

4.8 PK Sim

4.8.1 Allgemeines

„Klassische“ Pharmakokinetik Software liefert wichtige Informationen darüber wie ein Arzneistoff sich im Körper verhält und kommt daher sowohl in der Entwicklungsphase neuer Wirkstoffe, als auch bei bereits zugelassenen Arzneimitteln im Bereich des Drug-monitorings zum Einsatz.

Obwohl die ermittelten pharmakokinetischen Parameter fundamental sind, sei es um weitere experimentelle Versuche in der prä-klinischen Forschung planen bzw. adaptieren zu können oder um Dosismodifikationen bei Patienten, die unter einer Pharmakotherapie stehen, vornehmen zu können, so sind doch die pharmakokinetischen Modelle (z.B.

1-Kompartiment Modell,...), die der Software zur Berechnung zu Grunde liegen in ihrer Struktur stark vereinfacht und wenig flexibel, wenn man berücksichtigt, wie komplex physiologische Vorgänge im Organismus tatsächlich ablaufen.

Um dem Wunsch noch genauerer Prognosen in Bezug auf das Verhalten eines Arzneistoffes im Körper gerecht zu werden, wurde in neuen „Modellen“ versucht, die im Körper vorherrschenden physiologischen Bedingungen so gut wie möglich mit einzubeziehen. Sogenanntes PBPK-modelling, erlaubt es mittels Simulationen, basierend auf den physiko-chemischen Eigenschaften der Substanz, etwaigen Enzymaktivitäten, Organdurchflussraten sowie dem Potential arzneistoff-metabolisierender und -eliminierender Gewebe, detailliertes Wissen über Freisetzung, Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (LADME) in Erfahrung zu bringen.

4.8.2 Mittelwertskurven DL 1-DL 4 simuliert in PK-Sim

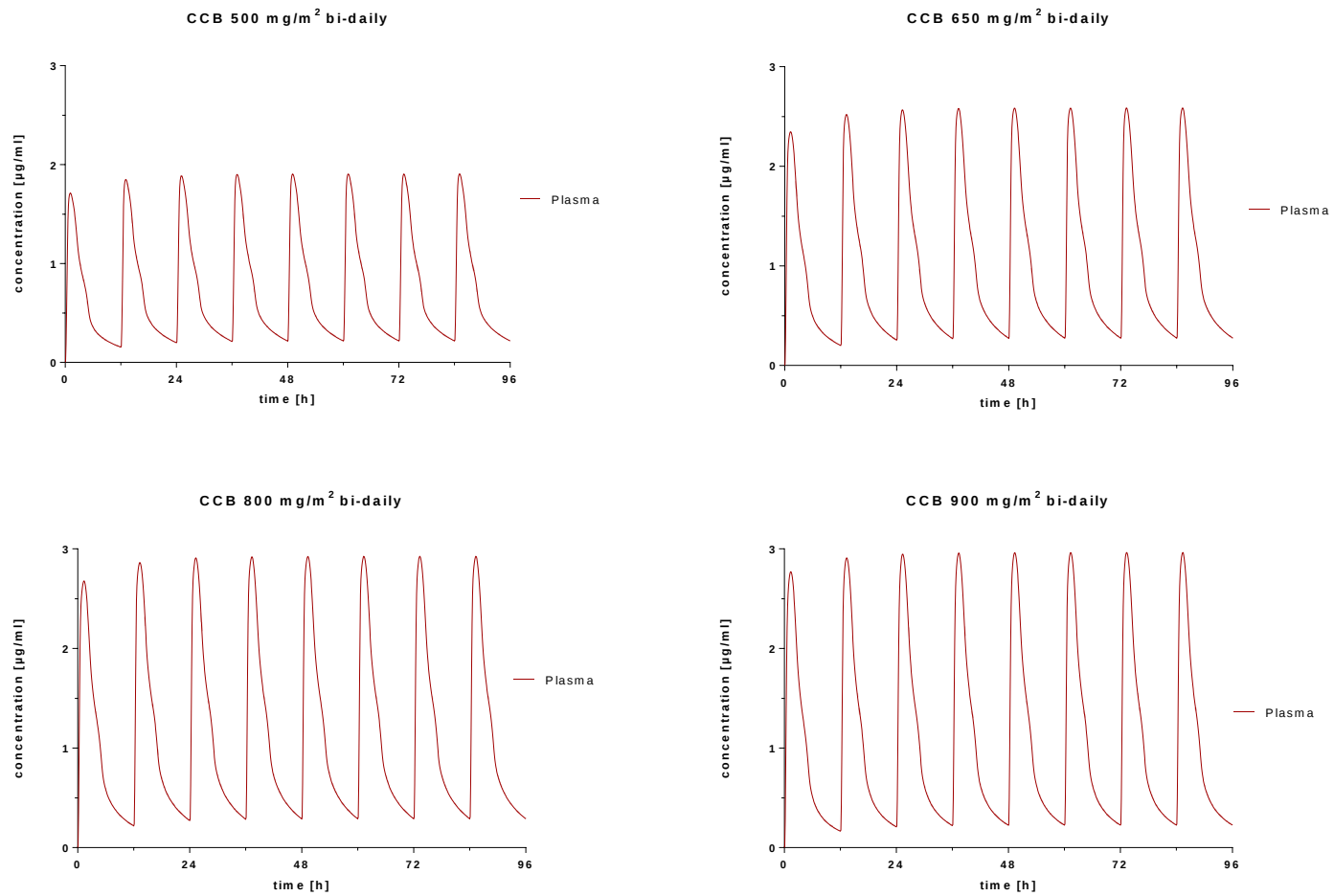


Abbildung 28: Grafische Darstellung einer Simulation mit PK-Sim bei einer Dosis von 2 x täglich 500, 650, 800, und 900 mg/m^2

4.8.3 Plasma- und Gewebeskonzentrationen simuliert in PK-Sim (CCB 1250mg bi-daily)

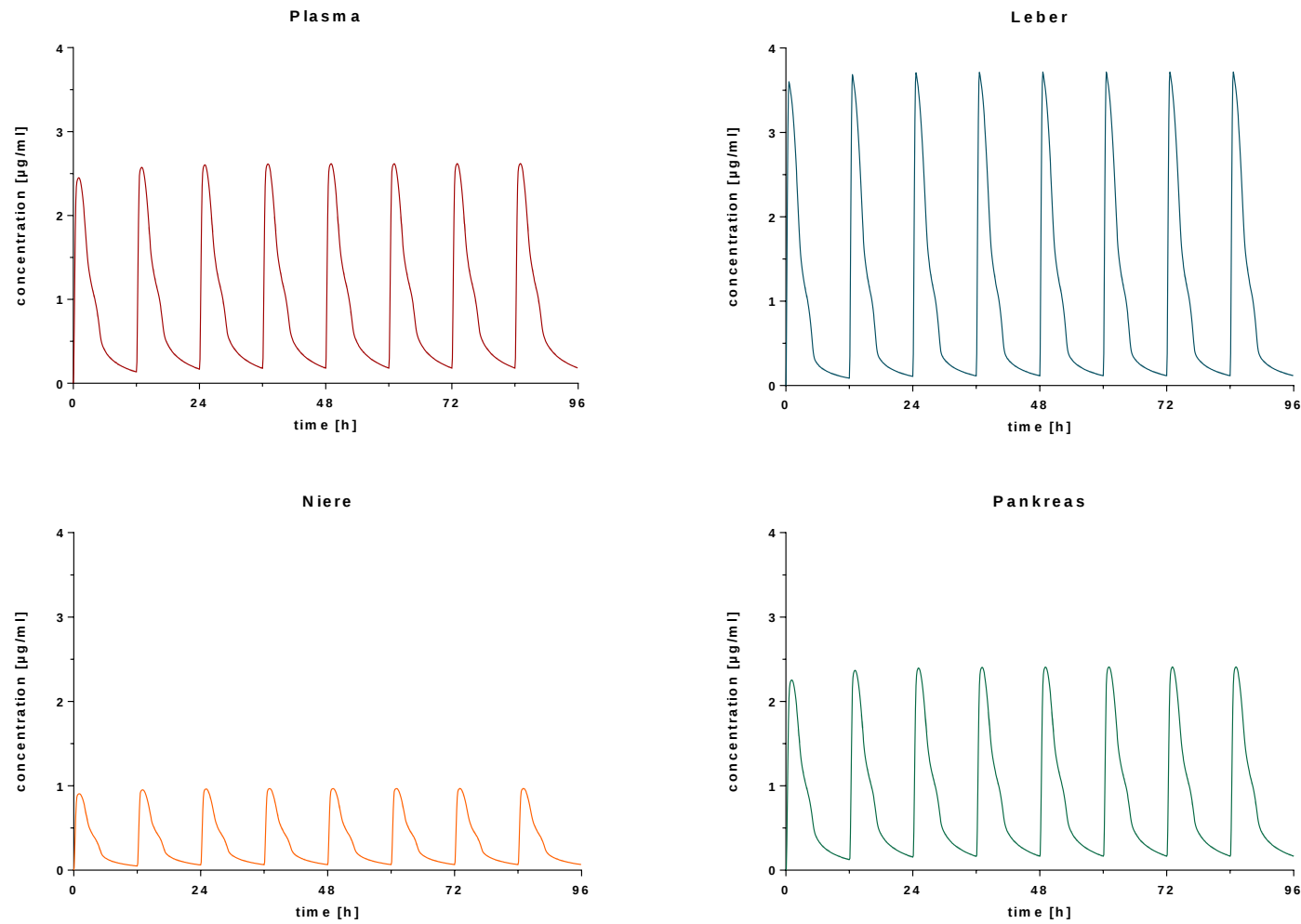


Abbildung 29: Grafische Darstellung einer Simulation mit PK-Sim in Plasma und Gewebe bei einer Dosis von 2 mal täglich 1250mg/m²

5. Diskussion

In dieser Arbeit werden im Rahmen einer Phase Ib klinischen Prüfung die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Capecitabin bei steigender Dosierung (Dosisescalation) untersucht. Hierbei wurden Dreierkohorten von Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und nach entsprechender Medikation auf Ansprechraten und toxische Nebenwirkungen hin ausgewertet.

Die in der vorliegenden Dissertation bearbeitete REBECA Studie, deren therapeutischer Ansatz aus einer völlig neuen Kombination von drei bereits in der Tumorthherapie erfolgreich eingesetzten Wirkstoffen besteht, gliedert sich im Wesentlichen in zwei Teile: Erstens sollte die sogenannte MTD von CCB, ERL, BVZ im Verlauf der Untersuchung ermittelt werden, um dadurch eine vorläufige Dosierung (PRD) für den zweiten Teil der Studie festsetzen zu können.

Da es sich, wie bereits erwähnt, um ein neues Kombinationschemotherapieschema handelt, ist es in derartigen Studien nicht unüblich eine pharmakokinetische Überprüfung (therapeutic drug-monitoring) miteinzubeziehen, um allfällige Nebenwirkungen oder andere Phänomene (z.B. Effekte der Comedikation) abklären zu können.

Aufgrund der Tatsache, dass CCB peroral als sogenanntes Prodrug verabreicht wird und erst im Organismus sukzessive über eine mehrstufige Enzymkaskade zu seinem eigentlich wirksamen Metabolit 5-Fluorouracil biotransformiert wird, ist es naheliegend, nicht nur aufgrund der hohen Anzahl an mitverabreichten Medikamenten (bis zu 15 Präparate) sondern auch bedingt durch die parallele Verabreichung der beiden anderen Chemotherapeutika Erlotinib und Bevacizumab, dass es zu potentiellen Interaktionen und damit zu einer Veränderung des Metabolismus und damit einhergehend zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit kommen kann.

Um diesem möglichen Problem auf den Grund zu gehen und die Sicherheit und Effektivität der Therapie gewährleisten zu können, wurde als sekundärer Endpunkt des ersten Teils der Studie festgelegt, dass die Plasmakonzentrationen der einzelnen Studienteilnehmer von CCB und den unmittelbaren Vorläuferverbindungen von 5'-FU, 5'-DFCR und 5'-DFUR, quantifiziert und im Anschluss daran pharmakokinetisch und statistisch ausgewertet werden.

Ergänzend muss an dieser Stelle hinzugefügt werden, dass der zweite Teil der Studie ausschließlich pharmakologische Aspekte beinhaltet, deren Bearbeitung nicht Teil der vorliegenden Arbeit war, weshalb hier nicht näher darauf eingegangen wird.

Im ersten Teil der vorliegenden Dissertation wurden zwei analytische Methoden zur Quantifizierung von CCB und seinen beiden Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR etabliert und nach den Richtlinien der GLP validiert. Nach Abschluss des Validierungsprozesses wurden die Plasmaproben der Studienpatienten vermessen und mittels externer Standardmethode quantifiziert.

Dabei ist vor allem darauf zu achten, dass insbesondere die Plasmaproben, die zur Analyse der Metaboliten dienen, möglichst rasch aufgearbeitet werden müssen, da sich im Zuge der Validierung herausstellte, dass diese trotz Lagerung bei -80°C nur begrenzt haltbar sind. Um falschen negativen Ergebnissen vorzubeugen ist es daher empfehlenswert, die Proben innerhalb von sieben Tagen zu analysieren. (vgl. Tabelle 8) Werden diese hingegen über mehrere Wochen aufbewahrt, so ist mit einem durchschnittlichen Verlust von etwa 5.6% bei DFCR bzw. 3.6% bei DFUR pro Kalenderwoche zu rechnen.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 32 Personen zusammen, wobei die schlechte physische Verfassung, bedingt durch das fortgeschrittene Krankheitsstadium hervorgehoben werden muss.

Die Tabelle 9 beschreibt die Kenngrößen der einzelnen Studienteilnehmer und Tabelle 10 die wichtigsten Laborparameter (Elektrolyte, Leberenzyme,...). In Tabelle 11 sind der Vollständigkeit halber auch die patientenbezogenen Tumormarker aufgelistet.

Bei einigen Patienten sind die Normalbereiche einzelner Laborwerte extrem überschritten und belegen somit den schlechten Allgemeinzustand der betreffenden Person.

Die Rohdaten der gemessenen Plasmakonzentrationen von CCB, DFCR und DFUR sind – sortiert nach dose level – in Tabelle 12 aufgelistet. Die dose level von Xeloda® reichten von 500 mg/m² bei DL 1 bis 900 mg/m² bei DL 4. Die mittleren Konzentrationen ($c_{\max}$) des Arzneistoffes im Plasma betrugen hier 1.67, 0.95, 2.96, bzw. 3.45 µg/ml. $T_{\max}$ lag abgesehen von DL 1 (30 min) und DL 3 (120 min) bei 60 Minuten.

Erwartungen, dass eine progressive Steigerung der Dosis/m² sukzessive höhere $c_{\max}$ und AUC Werte zur Folge haben müssten, haben sich bestätigt und sind in Abbildung 26 in Form einer Korrelationsanalyse grafisch dargestellt.

In dose level 1, 2 und 4 liegen die Konzentrationen ($c_{\max}$) von 5'-DFUR im Mittel bei 7.32, 5.75 bzw. 5.56 µg/ml und sind daher verglichen mit den Werten von 5'-DFCR höher (3.34, 3.93, 3.94 µg/ml). Dies ist sowohl aus klinischer als auch aus pharmakokinetischer Sicht günstig, da 5'-DFUR der unmittelbare Precursor des Antimetaboliten 5-Fluorouracil ist und hohe Bildungsraten daher wünschenswert sind. Es ist nämlich davon auszugehen, dass die Bildung von 5-FU maßgeblich von der im Plasma vorherrschenden Konzentration von

5'-DFUR abhängt, wobei gilt, je mehr Precursor vorliegt, desto mehr 5-FU entsteht, solange es zu keiner Absättigung des dafür verantwortlichen Enzymsystems kommt.

In dose level 3 waren die gemessenen Plasmaspiegel von 5'-DFCR (6.72 µg/ml) im Vergleich zu DL 1, 2 und 4 zwar deutlich höher, nichtsdestotrotz befanden sich die Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR im therapeutischen Bereich (3.34 µg/ml) und es kam somit zu keinerlei Beeinträchtigung der Wirksamkeit der Chemotherapie.

In dose level 7 wurde die Dosis von Erlotinib auf 150mg erhöht und in dose level 8 wurde die Bevacizumab Dosis auf 10 mg/kg gesteigert, CCB wurde in beiden DL in Höhe von 800 mg/m² verabreicht. Dies hatte zwar zur Folge, dass die mittlere Plasmakonzentration von CCB, bei niedrigerer Dosis im Vergleich zu DL 4 deutlich höher war (6.27 bzw. 7.64 µg/ml). Auf den weiteren Metabolismus allerdings und demzufolge auf die Bildung von 5'-DFCR (3.66 bzw. 4.52 µg/ml) sowie auf die des eigentlich wichtigen 5'-DFUR (2.6 bzw. 5.09 µg/ml) hatte es jedoch keine erkennbaren negativen Auswirkungen. Hingewiesen sei des Weiteren darauf, dass sich sowohl in DL 7 (CV CCB $c_{\max}$ = 115.50%) als auch in DL 8 (CV CCB $c_{\max}$ = 87.83%) lediglich nur je drei Patienten befanden und die Streuung der Daten daher besonders hoch war.

Generell zeichnete sich im Patientenkollektiv eine hohe interindividuelle Variabilität ab, die sich auch in den Variationskoeffizienten der einzelnen DL widerspiegelt (CV CCB $c_{\max}$ DL 1-4 = 71.24-154.62%; CV 5'-DFCR $c_{\max}$ DL 1-4 = 47.75-94.39%; CV 5'-DFUR $c_{\max}$ DL 1-4 = 55.47-93.90%).

Einige Patienten wiesen zwar äußerst hohe Leberwerte auf, eine daraufhin durchgeführte Korrelationsanalyse von γ -GT und AP gegen $c_{\max}$ - grafisch dargestellt in Abbildung 26F - lässt allerdings darauf schließen, dass metabolische Aktivierung und Pharmakokinetik von CCB dadurch nicht beeinflusst wurden.

Nach dem Abschluss der Probenanalytik und der statistischen Auswertungen der daraus resultierenden Rohdaten befasst sich ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit mit deren pharmakokinetischer Berechnung.

Hintergrund der Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter sind einerseits der schlechte Allgemeinzustand der Studienprobanden und andererseits die Vielzahl an mitverabreichten Präparaten. Die beiden soeben erwähnten Umstände bergen theoretisch das Risiko, die Kinetik des Arzneistoffes so zu beeinflussen, dass es zu einer Veränderung des $c_{\max}$, der AUC, der Eliminationshalbwertszeit, des Verteilungsvolumens und der

Clearance kommen könnte. Dies würde sich nicht zuletzt auch auf die Sicherheit und Effektivität der Therapie negativ auswirken.

Zunächst wurde eine Berechnung der Daten mittels eines sogenannten NCA Modells durchgeführt. Dieses Modell ist in seiner Struktur zwar sehr einfach, vermag aber dennoch wichtige PK Parameter mit hinreichender Genauigkeit wiederzugeben.

Als außerordentlich hilfreich erweist es sich im Zusammenhang mit der Berechnung der Kinetik von Metaboliten, da bei diesen, bedingt durch die fehlende Dosis, keine Kalkulationen mit anderen Modellen möglich sind.

T_{max} von CCB lag im Median in allen sechs dose levels unabhängig von der Dosierung zwischen 30 und 60 Minuten (CV 43.30-106.21%). Die Maximalkonzentration des Arzneistoffes (c_{max}) in DL 1-4 betrug zwischen 3.35 und 11.59 nmol/ml (CV 54.25-82.29%) und nahm somit gleichsam wie die AUC (227-711 min*nmol/ml) mit steigender Dosierung zu. Bei der mittleren Verweildauer (MRT) ergaben sich Werte zwischen 73 und 89 Minuten. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\text{ el}}$) lag in einem Bereich zwischen 27 und 38 Minuten. Die zum Teil sehr hohen Verteilungsvolumina (370 l, 435 l, 291 l, 310 l) resultieren aus dem bereits weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dessen Folge Organdysfunktionen auftreten können, wodurch es zu derartig hohen Parametern kommen kann. Die Clearance lag zwischen 86.7 und 183.5 ml/h.

Die Durchführung einer „Kompartiment-freien“ pharmakokinetischen Analyse der Metabolitenrohdaten von DL 1-4 ergab eine Bandbreite bei t_{max} von 45 bis 90 Minuten bei 5'-DFCR bzw. 60 bis 90 Minuten bei 5'-DFUR. c_{max} (DL 1,2 und 4) im Fall von 5'-DFCR bewegte sie sich zwischen 9.44 und 24.55 nmol/ml und lag damit zwei- bis fünfmal höher als das c_{max} von CCB aus dem dazu korrespondierenden dose level. So verhielt es sich auch mit den Ergebnissen für die AUC, die von 750 bis 2185 min*nmol/ml reichten und drei- bis siebenmal über der des Arzneistoffes lagen. Mit Ausnahme von DL 3 waren die ermittelten Werte von 5'-DFCR mit der steigenden CCB Dosis von anfangs 500 auf bis zu 900 mg/m² korrelierbar.

Obwohl in dose level 3 die Dosis mit 800mg/m² festgesetzt war, lag die AUC (4364 min*nmol/ml) und das c_{max} (40.20 nmol/ml) von DFCR am höchsten, was aber, wie sich in weiterer Folge zeigen wird, keinerlei Auswirkungen auf die Bildungsrate von 5'-DFUR und somit auf die letztendlich antitumorale Wirkung von Xeloda[®] hatte.

Positiv hervorzuheben ist, dass schon bei einer Dosierung in DL 1 von 500 mg/m² c_{max} Werte (23.33 nmol/ml) von DFUR erreicht wurden, die in derselben Größenordnung lagen wie jene in den noch folgenden dose levels mit teilweise deutlich höherer CCB Dosierung

(DL 2: 27.27; DL 3: 22.11; DL 4: 27.02 nmol/ml). Auch die AUC's unterschieden sich nur marginal voneinander und lagen zwischen 2132 und 2886 min*nmol/ml.

In DL 7 und 8 (800mg/m²), die sich durch Erhöhung eines oder beider mitverabreichter Zytostatika von DL 1-4 unterscheiden, lagen sowohl $c_{\max}$ (23.28 bzw. 25.28 nmol/ml) als auch die AUC (1809 bzw. 1571 min*nmol/ml) von CCB in etwa doppelt so hoch wie bei DL 4 (900mg/m²). Sowohl $c_{\max}$ (20.75 bzw. 16.43 nmol/ml) als auch die AUC (2426 bzw. 1922 min*nmol/ml) waren im Falle von 5'-DFCR zwar deutlich niedriger als jene in DL 3 (40.20 nmol/ml; 4364 min*nmol/ml) in dem ebenfalls 800mg/m² CCB verabreicht wurden. Allerdings führte dies aus pharmakokinetischer Sicht zu keiner Beeinträchtigung der Bildung von 5'-DFUR, da sowohl das $c_{\max}$ mit 13.09 bzw. 19.16 nmol/ml und die AUC's mit 1249 bzw. 2045 min*nmol/ml eine ähnliche Größenordnung aufwiesen wie jene in DL 3 (22.11 nmol/ml; 2132 min*nmol/ml) (vgl. Abbildung 26 E).

Es sei aber an dieser Stelle abermals auf die eingangs erwähnte hohe Streuung der Daten hingewiesen, die sich ebenfalls auf die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter auswirkte. Außerdem befanden sich im Gegensatz zu den anderen dose levels in 7 und 8 nur jeweils drei Patienten, was einen direkten Vergleich zusätzlich erschwerte und deren Aussagekraft deutlich einschränkt.

Um noch verlässlichere Ergebnisse in der Berechnung der pharmakokinetischen Kenngrößen zu erzielen, wurde – abgesehen von der bereits im Detail erwähnten „Kompartiment-freien“ Berechnungsmethode – ein „Ein-Kompartiment Modell“ zur Berechnung der Daten herangezogen. Dieses simuliert weitaus genauer die Prozesse, die ein Arzneistoff nach Verabreichung durchläuft, ist aber in seiner Natur – sowohl was seine mathematischen Grundlagen betrifft – als auch von seinen Möglichkeiten, die ausgeworfenen Ergebnisse zu optimieren, wesentlich komplexer.

Bevor in weiterer Folge auf die Erstellung, die Struktur, die Optimierung und die Ergebnisse des Modells eingegangen wird, muss festgehalten werden, dass ein einzig richtiges Modell nicht existiert. Es hängt immer davon ab, welche Aussagen damit getroffen werden sollen. Das bedeutet aber in weiterer Folge auch, dass ein pharmakokinetisches Modell, das einen bestimmten Datensatz abbildet, nur für einen bestimmten Zweck Gültigkeit hat und nicht universal einsetzbar ist.

In der vorliegenden Arbeit lag das Hauptaugenmerk darauf, ein besonders robustes Modell hinsichtlich der berechneten pharmakokinetischen Parameter zu erstellen und dieses durch sogenanntes „wichten“ zu optimieren. Zur Überprüfung, ob die erhaltenen Ergebnisse

valide sind, wurde eine optische Residuenanalyse sowie eine Analyse der Anpassung der Kurve an die gemessenen Datenpunkte (goodness of fit) durchgeführt.

Zunächst wurden alle Patientenprofile in einer Grafik mit halb-logarithmischer Darstellung ($Y = \log C$) zusammengeführt, um den vorherrschenden Fehlertrend im vorliegenden Kollektiv feststellen zu können und mit einer entsprechenden Anpassung durch späteres „wichten“ darauf reagieren zu können.

Die hohe interindividuelle Variabilität und die Tatsache, dass bestenfalls sechs Patientenprofile pro dose level zur Verfügung standen, sowie der Umstand, dass in einigen wenigen Fällen Plasmaproben mit nicht quantifizierbaren Arzneistoffmengen vorlagen, veranlasste dazu, die Kinetik mit den Mittelwertskurven, die zuvor aus jedem dose level ermittelt wurden, zu berechnen. Wie in Abbildung 26 D ersichtlich ist, divergieren das arithmetische Mittel, der Median und das geometrische Mittel teils exorbitant. Da davon auszugehen ist, dass die meisten PK-Parameter einer logarithmischen Normalverteilung entstammen, wurde zur weiteren Berechnung das geometrische Mittel herangezogen.

Geeignete „initial estimates“ (siehe Punkt 4.5.3.1) um den „model-fitting“ Prozess zu starten, konnten durch die vorangegangene NCA Berechnung vorläufig festgesetzt und durch „trial and error“ weiter verfeinert werden.

Sodann wurden zwei der am häufigsten verwendeten Algorithmen (Nelder Mead Simplex; Gauss-Newton) miteinander verglichen um herauszufinden, ob die Ergebnisse hinsichtlich ihrer mathematischen Berechnung robust und vor allem konsistent sind.

Werden die beiden Algorithmen unter Berücksichtigung der in den Lehrbüchern angegebenen Ratschläge eingesetzt, sollten sie nahezu gleiche Ergebnisse liefern, was sich auch im Variationskoeffizient sowie in den Residuen widerspiegelt, ersichtlich in Tabelle 22 bzw. Tabelle 21. Die Variation der „initial estimates“ bei Anwendung des Gauss-Newton Algorithmus um $\pm 10\%$ sowie das Festsetzen fixer Grenzen sollte die Verlässlichkeit der Ergebnisse zusätzlich absichern. Im Idealfall sollte es hier keinerlei Veränderung des CV, was auf richtiges Setzen der Grenzen sowie auf optimale Konvergenz schließen lässt.

Natürlich hängt eine gute Anpassung der Kurve an die gemessenen Werte nicht zuletzt von der Qualität der Daten an sich ab. Dadurch lassen sich die teilweise sehr hohen CV's erklären.

Nachdem nun auf rein rechnerischer Seite eine konfidente Basis geschaffen wurde, konnte der Datensatz nach dem „Ein-Kompartiment Modell“ berechnet werden und anschließend versucht werden, durch Wichtung die Anpassung zu optimieren. Um verlässlich

entscheiden zu können, ob und wenn ja, welche Wichtung zu einer sinnvollen Verbesserung beiträgt, müssen im Wesentlichen drei Dinge beachtet werden:

Goodness of fit von observed/predicted Datenpunkten	$Y_{\text{observed}} \& Y_{\text{predicted}} \text{ vs } X$
Abweichung (Residuen) der Datenpunkte von der „line of unity“ (45% Gerade)	$Y_{\text{predicted}} \text{ vs } Y_{\text{observed}}$
Verteilung und Größe der Residuen sowie Anzahl der Vorzeichenwechsel (Runs)	$Y_{\text{residual}} \text{ vs } Y_{\text{predicted}}$ $Y_{\text{residual}} \text{ vs } X$

X...Zeit; Y...Konzentration

Jetzt hängt es davon ab, worauf das Hauptaugenmerk des Modells gerichtet ist, da es nicht möglich ist, ein Modell so zu konzipieren, dass zu gleicher Zeit die Residuen minimal und gleichmäßig verteilt sind; die Korrelation zwischen gemessenen und von der Software berechneten Werten maximal ist und die ermittelten PK Parameter möglichst geringe CV's und SE's aufweisen. Dies wird deutlich, wenn man die betreffenden „goodness of fit“- und die Residuenplots der jeweiligen Wichtung mit den dazu gehörigen Residuen in Zahlen mit den kalkulierten PK Parametern und deren Standarderror (SE) bzw. deren CV vergleicht. Da das Interesse vor allem der möglichst genauen Abschätzung pharmakokinetischer Parameter galt, rückten makellose Residuen und ein besonders hohes „goodness of fit“-Kriterium in den Hintergrund.

In Folge der Auswertung ergaben sich für CCB durchwegs ähnliche Werte für die AUC und die Eliminationshalbwertszeit, die Konzentrationen von c_{max} im 1-CA-Modell waren hingegen zum Teil deutlich niedriger.

	NCA	1CA	NCA	1CA	NCA	1CA	
	c_{max}		AUC		HL λ_z	K01	K10
	$\text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$		$\text{min} \cdot \text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$			min	
DL1	3.35	0.70	227	192	32	37	nb
DL2	2.83	1.20	232	206	27	34	54
DL3	10.92	3.12	673	462	38	38	38
DL4	11.59	5.01	711	565	34	17	43
DL7	23.38	12.38	1809	1581	38	15	54
DL8	25.28	10.74	1571	1386	39	17	53

Da in DL 1 – 4 die Dosis von Erlotinib und Bevacizumab konstant war, wurden die Plasmakonzentrations-/Zeitkurven der einzelnen Patientenprofile zunächst durch deren jeweilige Dosis normalisiert.

Eigentlich sollten alle Kurven nach Division durch ihre individuelle Dosis zu einer zusammenfallen (vgl. Abbildung 20) da CCB an und für sich einer linearen Kinetik unterliegt. Erkennbar ist dies daran, dass sowohl die AUC ($R=0.54$) als auch das $c_{\max}$ ($R=0.52$) mit steigender Dosierung (siehe Abbildungen 26 B/C) zunehmen. (Rosenbaum S, 2011)

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen sind unter Umständen das stark fortgeschrittene Krankheitsstadium, die Vielzahl an mitverabreichten Medikamenten sowie die insgesamt geringe Fallzahl. Auch eine verminderte Compliance der Patienten, welche sich negativ auf die Plasmakonzentrationen und somit auf die Kinetik insgesamt auswirken würde, wäre denkbar.

Zur Berechnung eines 1-CA Modells wurde daher auch in diesem Fall das geometrische Mittel aus allen Kurven herangezogen.

Auf den ersten Blick scheinen alle Wichtungen zum annähernd gleichen Ergebnis zu führen, denn auch die in Tabelle 24 abgebildeten Residuen sind allesamt sehr klein. Die genauesten Werte hinsichtlich der PK Parameter liefert in diesem Fall die uniforme Wichtung da hier nicht nur der Variationskoeffizient sondern auch der Standarderror am geringsten sind (siehe Tabelle 23). Für DL 1-4 ergeben sich somit eine AUC von 95.75 min*ng/ml, ein $t_{\max}$ von etwa 40 Minuten, sowie ein Invasionshalbwertszeit von 14 Minuten bzw. eine Eliminationshalbwertszeit von circa 66 Minuten.

Eine Gesamtauswertung aller Pharmakokinetikdaten (AUC, $c_{\max}$, Cl,...) mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, obwohl die Daten einer Normalverteilung unterlagen, da die Fallzahl zu gering war um eine statistisch robuste Aussage treffen zu können. Auch der Vergleich der einzelnen DL gegeneinander im t-test lieferte aufgrund der hohen Streuung keine signifikanten Unterschiede.

Abgesehen von der bisher ausführlichst beschriebenen Kinetik kann für die am Metabolismus von CCB beteiligten Enzyme Carboxylesterase (hCE) bzw. Cytidineaminase (CytDA) eine scheinbare Aktivität errechnet werden. Dabei wird die AUC des vom Enzym gebildeten Produktes durch die des Precursors dividiert (die AUC's müssen in der gleichen Dimension vorliegen) und man erhält eine dimensionslose Zahl, die vor allem bei Vergleichen verschiedener Dose level wiedergibt, ob es bereits zu einer

Absättigung des enzymatischen Systems gekommen ist und daher seine Umsetzungsgrenze erreicht ist oder nicht.

Abbildung 27 macht allerdings deutlich, dass unüberlegtes Extrapolieren mit Vorsicht zu genießen ist, da Abbildung 27 a zunächst eine starke Aktivitätszunahme der hCE von DL 1 ($500\text{mg}/\text{m}^2$) hin zu DL 3 ($800\text{mg}/\text{m}^2$) und zugleich eine deutliche Abnahme der Aktivität für CytDA suggeriert. Da eine verminderte CytDA mit einer ebenfalls geringeren Bildung von 5'-DFUR einhergehen würde, wäre dies eine denkbar ungünstige Entwicklung.

Durch einen weiteren Dose level (DL 4; $900\text{mg}/\text{m}^2$) und Fortführung der Korrelationsanalyse konnte diese Befürchtung jedoch entkräftet werden. Abbildung 27 b zeigt bei DL 4 in etwa dieselbe Aktivität von hCE wie in DL 1, die Aktivität von CytDA stieg gegenüber DL 3 sogar wieder leicht an.

Abschließend wurde mit Hilfe der Simulationssoftware PK-Sim® die in DL 1-4 verabreichte CCB Dosis für einen „Durchschnittspatienten“ (170 cm, 67 kg, 65 Jahre) aus der REBECA-Studie simuliert, nachdem der Software sowohl die chemischen als auch die physiko-chemischen Eigenschaften (Tsukamoto Y et al. 2001; Drug bank) von CCB zugeführt wurden. Die c_{max} Werte für CCB (1.8, 2.6, 2.9, $3.1\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$) waren mit den jeweils in den DL 1-4 gemessenen vergleichbar. (siehe Abbildung 28)

Außerdem wurde die aus der Studie errechnete Durchschnittsdosis von $1250\text{mg}/\text{m}^2$ nicht nur im Plasma sondern auch in wichtigen Geweben wie Leber bzw. Niere und im Zielgewebe, der Pankreas, simuliert – basierend auf 100 Simulationen mit einer eigens aus den Patientenkenndaten erstellten Population – durchgeführt, dargestellt in Abbildung 29. Dabei zeigte sich, dass die Konzentration des Arzneistoffes im Lebergewebe mit ca. $3.7\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ am höchsten und erfreulicherweise in der Pankreas annähernd gleich hoch wie im Plasma ist (ca. $2.4\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$).

Grundsätzlich stellt der Einsatz dieser Software eine sinnvolle Ergänzung zu herkömmlichen PK-Berechnungsprogrammen dar, da diese einerseits keine Prognosen der Arzneistoffkonzentration in verschiedenen Geweben zulassen und andererseits keinerlei Transportprozesse bzw. sowie enzymatische Prozesse berücksichtigen. Man gelangt dadurch an zusätzliche Informationen und wäre so in der Lage, den ADME Prozess noch detaillierter zu beschreiben.

Natürlich wären daher derartig konstruierte Modelle grundsätzlich wünschenswert und in Bezug auf ihre Aussagekraft zu bevorzugen, leider steht und fällt ein aussagekräftiges und verlässliches Ergebnis mit der Ermittlung geeigneter Parameter sowohl in Bezug auf die

chemischen Eigenschaften der zu untersuchenden Verbindung als auch auf etwaig stattfindende Transport- bzw. Enzymprozesse.

6. Conclusio

In der vorliegenden Arbeit wurde ein erfolgreiches therapeutisches Drug-monitoring von Capecitabin durchgeführt.

Unabhängig von dose level oder mitverabreichter Prä-Medikation wird CCB ausreichend in 5'-DFUR metabolisiert.

Weiters konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, dass weder der monoklonale Antikörper Bevacizumab noch der EGFR-Rezeptor Inhibitor Erlotinib einen Einfluss auf die Aktivierung von CCB besitzen.

Somit kann dieses neue Dreierkombinationsschema aus pharmakokinetischer Sicht als sicher und effizient bewertet werden.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurden die Pharmakokinetik und der Metabolismus des Prodrug Capecitabin (CCB) in einer neuen Dreierkombination bei der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms untersucht. Insgesamt waren 32 Patienten in diese klinische Phase IB Untersuchung einbezogen. In sechs verschiedenen Dosierungen erhielten die Patienten Capecitabin, Erlotinib und Bevacizumab und die Konzentration des Prodrugs und seiner beiden Metabolite DFCR und DFUR wurden im Blut quantifiziert. Dabei zeigte sich, dass die Konzentrationen im Blut – wie zu erwarten – mit steigender Dosis zunahmen. Allerdings war die Streuung der Daten relativ hoch, sodass die Zunahme nicht linear verlief. Die pharmakokinetische und statistische Auswertung zeigte eine rasche Anflutung von Capecitabin im Blut mit Maximalkonzentrationen zwischen 2.8 und 11.6 nmol/ml in DL 1-4 bzw. 23.4 und 25.3 nmol/ml in DL 7 und 8. Beide Metabolite wurden rasch und in hoher Konzentration gebildet 9.4 – 24.6 nmol/ml für 5'-DFCR respektive 23.3 – 27 nmol/ml für 5'-DFUR in DL 1-4 sowie 20.8 und 16.4 (DFCR) bzw. 13.1 und 19.2 nmol/ml (DFUR) in DL 7 und 8. Die Elimination verlief ebenfalls rasch mit einer Halbwertszeit von rund einer Stunde. Das Verteilungsvolumen deutet mit 200 – 400 Liter auf eine hohe Affinität zur Gewebsbindung bzw. Metabolisierung hin. Obwohl den Patienten eine hohe Zahl an Medikamenten krankheitsbedingt mitverabreicht werden musste, wurde weder bei der Analytik noch in der Pharmakokinetik ein Anhaltspunkt zu Wechselwirkungen der einzelnen Arzneistoffe gefunden. Weiters kann eine pharmakokinetische Interaktion zwischen CCB und Erlotinib bzw. Bevacizumab ausgeschlossen werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein drug monitoring bei verschiedenen Dosierungen eines Arzneistoffs sehr wichtig ist, um ein allfälliges nichtlineares Verhalten des Arzneistoffs aufzuzeigen. Nur mit derartigen Untersuchungen kann eine neue Therapie als sicher, zuverlässig und effizient beurteilt werden.

8. Abstract

The presented thesis focused on the pharmacokinetics and the metabolism of Capecitabine (CCB), a prodrug of 5-Flourouracil, that was administered together with Erlotinib and Bevacizumab in a triple-combination of a new chemotherapeutic approach for the treatment of patients suffering from advanced metastatic pancreatic adenocarcinoma. Within this clinical phase Ib trial recruitment of 32 eligible patients who matched the selection criteria was carried out, who were put in six separate dose levels, receiving increasing doses of CCB, Erlotinib and Bevacizumab.

Thereupon, collected patients' plasma samples were analyzed to quantify CCB and its two metabolites 5'-DFCR and 5'-DFUR, showing a constant increase in peak plasma concentrations with escalating doses of CCB, which we anticipated from the very beginning.

Linearity of increase did not occur without exception due to the very high inter-individual variability. According to pharmacokinetic analysis and the statistics, CCB is rapidly absorbed and distributed within the organism leading to peak plasma concentrations between 2.8 and 11.6 nmol/ml in DL 1-4 or 23.4 and 25.2 nmol/ml for DL 7 and 8, respectively. Formation of the two metabolites was fast, resulting in high peak plasma levels in DL 1-4 between 9.4 – 24.6 nmol/ml with regard to 5'-DFCR and 20.8 and 16.4 in DL 7 and 8, respectively. Concerning 5'-DFUR, the investigation yielded 23.3 – 27 nmol/ml in DL 1-4 and 13.1 and 19.2 nmol/ml in case of DL 7 and 8. CCB's elimination half-life turned out to be quick, taking values of approximately 60 minutes into account. A substantial tissue binding as well as an extensive metabolism might be the reason for a volume of distribution ranging from 200 – 400 liters. However, no interactions referring to the analysis and to the pharmacokinetics of Capecitabine could be observed, although a huge number of other drugs were administered simultaneously. Furthermore a pharmacokinetic interaction between CCB and Erlotinib or rather Bevacizumab is to be excluded.

The presented thesis revealed the importance of drug-monitoring to investigate a possible non-linearity conduct of a drug, especially when administered in various doses. Such investigations are essential, if safety, efficiency and reliability of new treatment regimens are to be assessed.

9. Abkürzungsverzeichnis

NF-κB	Nuclear factor- κB
NFAT	Nuclear factor of activated T cells
Nrf2	Nuclear factor-E2-related factor-2
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
TTP	Time to progression
OR	Objective response rate
PRD	Preliminary recommended dose
MTD	Maximum tolerable dose
DLT	Dose limiting toxicity
DRD	Definite recommended dose
FFP	Percentage free from progression
DCR	Disease control rate
DFS	Disease-free survival
GLP	Good laboratory practice
5-FU	5-Fluorouracil
CV	Variationskoeffizient
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
NCA	Non-compartmental analysis
1CA	1-compartmental analysis
CSS	Corrected sum of squared observations
WCSS	Weighted corrected CSS
SSR	Sum of squared residuals
WSSR	Weighted sum of squared residuals
S	Estimate of residual standard deviation
DF	Degrees of freedom
CORR_(OBS, PRED)	Correlation between observed and predicted Y
WT_CORR_(OBS, PRED)	Weighted correlation
AIC	Akaike Information Criterion
SBC	Schwarz Bayesian Criterion

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierungsschema des Karnofskyindex.....	9
Tabelle 2: Verabreichungsschema der chemotherapeutischen Medikation	22
Tabelle 3: Liste der verwendeten Laborgeräte	25
Tabelle 4: Eckdaten des chromatographischen Systems von Capecitabin	30
Tabelle 5: Eckdaten des chromatographischen Systems von 5'-DFCR und 5'-DFUR.....	30
Tabelle 6: Eigenschaften der Kalibrationsgeraden von 5'-DFCR und 5'-DFUR	35
Tabelle 7: Recovery von 5'-DFCR und 5'-DFUR bei 0.156, 1.25, 5 µg	36
Tabelle 8: Stabilität von 5'-DFCR und 5'-DFUR bei Raumtemperatur und bei –80°C	37
Tabelle 9: Patientenkenndaten.....	40
Tabelle 10: Patientenbezogene Laborparameter.....	42
Tabelle 11: Tumormarker	47
Tabelle 12: Plasmakonzentrationsrohdaten	48
Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Patientenrohdaten	67
Tabelle 14: NCA-Ergebnisse CCB.....	85
Tabelle 15: Deskriptive Statistik NCA-CCB pro DL	87
Tabelle 16: NCA-Ergebnisse DFCR	105
Tabelle 17: Deskriptive Statistik NCA-DFCR pro DL	107
Tabelle 18: NCA-Ergebnisse DFUR	125
Tabelle 19: Deskriptive Statistik NCA-DFUR pro DL	127
Tabelle 20: Ergebnisse Nelder-Mead/Gauss-Newton Algorithmus	147
Tabelle 21: Wichtungsvergleich des Nelder-Mead Rechenalgorithmus' je Dose Level ...	170
Tabelle 22: Verschiedene Wichtungen und die damit verbundene Veränderung der "estimated" Parameter	172
Tabelle 23: Wichtungsvergleich des Nelder-Mead Rechenalgorithmus' 1	179
Tabelle 24: Wichtungsvergleich des Nelder-Mead Rechenalgorithmus' 2	179

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genetisches Progressionsmodell bei Bauchspeicheldrüsenkrebs.....	2
Abbildung 2: Grafische Darstellung einer Pankreatoduodenektomie	5
Abbildung 3: Grafische Darstellung einer distalen Pankreatektomie	5
Abbildung 4: Schematische Darstellung zukünftiger Angriffspunkte im Rahmen einer „targeted therapy“ beim Pankreaskarzinom	11
Abbildung 5: Grafische Darstellung der metabolischen Aktivierung von Capecitabin	13
Abbildung 6: Grafische Darstellung der metabolischen Aktivierung von Erlotinib	16
Abbildung 7: Schematische und fotografische Darstellung der Festphasenextraktion	28
Abbildung 8: Chromatographische Trennung von Plasmaproben	35
Abbildung 9: Plasmakonzentrations-/Zeitkurven DL 1 - DL 8.....	63
Abbildung 10: Mittelwertskurven CCB DL 1 - DL 8	64
Abbildung 11: Mittelwertskurven DFCR DL 1 - DL 8.....	65
Abbildung 12: Mittelwertskurven DFUR DL 1 - DL 8.....	66
Abbildung 13: Plasmakonzentrations-/Zeitkurven aller Patienten in semi-log Darstellung	145
Abbildung 14: Median, Mittelwert, Geometrisches Mittel CCB DL 1-8 log und linear Darstellung	146
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Wichtung uniform des 1 CA Modells	152
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y$ des 1 CA Modells.....	156
Abbildung 17: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y^2$ des 1 CA Modells.....	160
Abbildung 18: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y_{\text{hat}}$ des 1 CA Modells	164
Abbildung 19: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y_{\text{hat}}^2$ des 1 CA Modells.....	168
Abbildung 20: semi-log Spagetti Plot der dosis-normalisierten DL 1-4 Daten ohne und mit mean, median und gmean.....	173
Abbildung 21: Grafische Darstellung der Wichtung uniform des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten.....	174
Abbildung 22: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten.....	175
Abbildung 23: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y^2$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten.....	176
Abbildung 24: Grafische Darstellung der Wichtung $1/Y_{\text{hat}}$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten.....	177

Abbildung 25: Grafische Darstellung der Wichtung $1/\hat{Y}^2$ des 1 CA Modells der DL 1-4 Daten.....	178
Abbildung 26: Grafische Darstellung der Korrelationsanalysen.....	180
Abbildung 27: Grafische Darstellung der scheinbaren Enzymaktivität DL 1-4 (a) bzw. DL 1-8 (b)	181
Abbildung 28: Grafische Darstellung einer Simulation mit PK-Sim bei einer Dosis von 2 x täglich 500, 650, 800, und 900mg/m ²	183
Abbildung 29: Grafische Darstellung einer Simulation mit PK-Sim in Plasma und Gewebe bei einer Dosis von 2 mal täglich 1250mg/m ²	184

12. Literaturverzeichnis

Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Arnheim N and Perucho M: Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-Kras genes. *Cell* 53: 549-554, 1988.

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, July 2012.

American Joint Committee on Cancer TNM Staging of Pancreatic Cancer, 2010.

Arlt A, Schäfer H and Kalthoff H: The 'N-factors' in pancreatic cancer: functional relevance of NF- κ B, NFAT and Nrf2 in pancreatic cancer. *Oncogenesis* 1, e35; 2012.

Austria Codex Fachinformation Österreichischer Apothekerverlag, Version 2012.

Bardeesy N and DePinho R: Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* (2): 897-909, 2002.

Bärlocher F: Biostatistik. 2. Auflage, Thieme-Verlagsgruppe, 2008.

Bonate P: Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. First Edition, Springer Science + Business Media Inc., 2006.

Buchner P, Mihola E, Sahmanovic A, Steininger T, Dittrich Ch and Czejka M: Validation of a Simple Assay for the Quantification of the Capecitabine Metabolites 5'-DFCR and 5'-DFUR for Drug Monitoring in Patients Receiving Outpatient Chemotherapy. *Anticancer Res* 33 (3): 881-886, 2013.

Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, Chen YM, Szatrowski TP, Cox JV, Schulz JJ: A phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20: 160-164, 2002.

Cawello W et al: Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics. First Edition, Shaker Verlag, 1999.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 28 (suppl_7s): Abstract 4010, 2010.

Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL et al: Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **24** (7): 1145-1151, 2006.

Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al: Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **27**: 5513-5518, 2009.

Czejka M, Buchner P, Sahmanovic A, Terkola R, Steininger T, Dittrich C: Pharmacokinetics and metabolic activation of capecitabine in advanced pancreatic cancer patients when given concomitantly with erlotinib and bevacizumab. *P-0129, WCGICT 2011*.

Dhananjeyana M R, Liua J, Bykowskia C, Trendela J, Sarvera GJ, Andob H and Erhardta PW: Rapid and simultaneous determination of capecitabine and its metabolites in mouse plasma, mouse serum, and in rabbit bile by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* **1138** (1-2): 101-108, 2007.

Diaso R B and Harris B E: Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Pharmacokinetics* **16**: 215-237, 1989.

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. www.drugbank.ca/drugs/DB01101

Duffy M J, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec L, Klapdor R, Nicolini A, Topolcan O and Heinemann V: Tumor markers in pancreatic cancer: A European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol* **21**: 441–447, 2010.

Farkouh A, Ettlinger D, Schueller J, Georgopoulos A, Scheithauer W and Czejka M: A Rapid and Simple HPLC Assay for Quantification of Capecitabine for Drug Monitoring Purposes. *Anticancer Res* **30** (12): 5207-5211, 2010.

Fine RL, Fogelman DR, Schreiber S M, et al: The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* **61**: 167-175, 2008.

Gabrielsson J and Weiner D: Pharmacokinetic & Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications. Fourth Edition, Taylor & Francis Group, 2006.

Greer JB, Whitcomb DC and Brand RE: Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. *Am J Gastroenterol* 102 (11): 2564-9, 2007.

Grunwald V and Hidalgo M: Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 95: 851–867, 2003.

Hahn SA and Kern SE: Molecular genetics of exocrine pancreatic neoplasms. *Surg Clin North Am* 75 (5): 857-69, 1995.

Hermann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, et al: Gemcitabine (G) plus Capecitabine versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomized Phase III study of the Swiss Group for Cancer Research (SAKK) and the Central European cooperative Oncology Group (CECOG). *J Clin Oncol* 25 (16): 2212-7, 2007.

Hess V, Salzberg M, Borner M, Morant R, Roth AD, Ludwig C and Herrmann R: Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 21 (1): 66-68, 2003.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf

http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf

Iovanna J, Mallmann MC, Gonçalves A, Turrini O and Dagorn J-C: Current knowledge on pancreatic cancer. *Front Oncol* 2: 6, 2012.

Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al: Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321 (5897): 1801-6, 2008.

Khor S P, Amyx H, Davis S T, Nelson D, Baccanari D P, and Spector T: Dihydropyrimidine dehydrogenase inactivation and 5-fluorouracil pharmacokinetics: Allometric scaling of animal data, pharmacokinetics and toxicokinetics of 5-fluorouracil in humans. *Cancer Chemother Pharmacol* 39: 233-238, 1997.

Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison T, Dachman A, Stadler WM and Vokes EE: Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22: 8033-8040, 2005.

Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag D, Hurwitz H, McLeod HL, Mulcahy MF, Schilsky RL and Goldberg RM: A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, Abstract 108*, 2007.

Kong X, Li L, Li Z and Xie K: Targeted destruction of the orchestration of the pancreatic stroma and tumor cells in pancreatic cancer cases. *Cytokine Growth Factor Rev* 23 (6): 343–356, 2012.

Kono A, Hara Y, Sugata S, Karube Y, Matsushima Y and Ishitsuka H: Activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumours. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 31: 175-178, 1983.

Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Meyerhardt JA, Zhu AX, Enzinger PC, Kwak EL, Muzikansky A, Lawrence C and Fuchs CS: Capecitabine plus Erlotinib in Gemcitabine Refractory Advanced Pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 25 (30): 4787-4792, 2007.

Lucci P, Pacetti D, Núñez O and Frega N G: Current Trends in Sample Treatment Techniques for Environmental and Food Analysis. <http://dx.doi.org/10.5772/47736>

Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, and Negri E: European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol* 23 (4): 1044-1052, 2012.

Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, and Ishitsuka H: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate. Capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and tumour tissue. *Eur J Cancer* 34: 1274-1281, 1998.

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht J R, Gallinger S, et al.: Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic

Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25 (15): 1960–1966, 2007.

Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A, DiOrio C, Doty J, Morin MJ, Moyer MP, Neveu M, Pollack VA, Pustilnik LR, Reynolds MM, Sloan D, Theleman A, Miller P et al.: Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358.774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 57: 4838–4848, 1997.

Nachtnebel J: Normalwerte unseres Körpers. Weltbild Verlag, 1997.

National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 2.2012: Pancreatic Adenocarcinoma

Neoptolemus J, Buchler M, Stocken DD, Bassi C, et al.: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection. *JAMA* 304: 1073-1081, 2010.

Neuhaus P, Riess H. et al.: CONKO-001 Final results of the randomized. prospective. multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008. (May 20 suppl) Abstract LBA 4504.

Oliver GR, Sugar E, Laheru D, et al: Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. *Presented at: 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; January 22-24, 2010; Orlando, Florida, Abstract 180.*

Pelzer U, Kubica K, et al: A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl), Abstract 4508, 2008.

Phoenix WinNonlin User Manual Version 6.2

PK-Sim User Manual Version 4.2.5

Pollack VA, Savage DM, Baker DA, Tsaparikos KE, Sloan DE, Moyer JD, Barbacci EG, Pustilnik LR, Smolarek TA, Davis JA, Vaidya MP, Arnold LD, Doty JL, Iwata KK, Morin

MJ: Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine phosphorylation in human carcinomas with CP-358.774: dynamics of receptor inhibition in situ and antitumor effects in athymic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 739–748, 1999.

Porterfield BW, Dragovich T, Patnaik A, Rowinsky E, Huberman M, Clinebell T, Hamilton M, Zitelli A, Nadler P and Wood D: Erlotinib + gemcitabine in patients with unresectable pancreatic carcinoma: Results from phase IB trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: A 4110, 2004.

Regine WF, Winter KA, Abrams RA et al.: Fluorouracil vs. gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation after resection of pancreatic adenocarcinoma. A randomized controlled trial. *JAMA* 299: 1019-1026, 2008.

Ritschel W and Kearns G: Handbook of Basic Pharmacokinetics. Seventh Edition, American Pharmacists Association Washington DC, 2009.

Rosenbaum S. E.: Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. John Wiley & Sons Inc., 2011.

Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S and Banken L: Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 45: 291-297, 2000.

Shi C, Daniels JA and Hruban RH: Molecular characterization of pancreatic neoplasms. *Adv Anat Pathol* 15 (4): 185-95, 2008.

Siewert J, Rothmund M und Schumpelick V: Onkologische Chirurgie-Praxis der Viszeralchirurgie. 3. Auflage, Springer Medizinverlag Heidelberg, 2010.

Soto JL, Barbera VM, Saceda M and Carrato A: Molecular biology of exocrine pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol* 8: 306-12, 2006.

The Johns Hopkins University Homepage:

https://gi.jhsps.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=AF793A59-B736-42CB-9E1F-E79D2B9FC358&GDL_Disease_ID=0ADCFD83-7DE7-4D53-82F5-6F0C9BFB7F14

Tsukamoto Y, Kato Y, Ura M, et al: Investigation of 5-FU disposition after oral administration of capecitabine, a triple-prodrug of 5-FU, using a physiologically based pharmacokinetic model in a human cancer xenograft model: comparison of the simulated 5-FU exposures in the tumour tissue between human and xenograft model. *Biopharm Drug Dispos* 22 (1): 1-14, 2001.

Van Hoff DD, Ramanathan R, Borad M, et al: SPARC correlation with response to gemcitabine plus nab-paclitaxel in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study [abstract]. *J Clin Oncol* 27 (suppl_15s): Abstract 4525, 2009.

Vervenne W, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Moore MJ, van Laethem J, Shang A, Cosaert J, Verslype C and van Cutsem E: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab to erlotinib and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *ASCO Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer Symposium, Abstract* 4507, 2008.

Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban R and Goggins M: Pancreatic cancer. *The Lancet* 378 (9791): 607-620, 2011.

www.drugbank.ca/drugs/DB00112

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf

Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al: A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (Xelox) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 113: 2046–2052, 2008.

Zufía L, Aldaz A and Giráldez J: Simple determination of capecitabine and its metabolites by liquid chromatography with ultraviolet detection in a single injection. *J Chromatogr B* 809 (1): 51-58, 2004.

13. Curriculum vitae

Persönliche Angaben:

Name: Mag. pharm. Philipp Buchner
Geburtsdatum: 22.07.1983
Geburtsort: Oberpullendorf
Staatsangehörigkeit: Österreich
Eltern: Doris Buchner; Werner Buchner

Ausbildung:

- Mai 2010 – Oktober 2013: Dissertation am Department f. klinische Pharmazie und Diagnostik
- Mai 2010: Aspirantenprüfung
- Mai 2009 – Mai 2010: Aspirantenjahr Apotheke „Zur Mariahilf“, 1230 Wien
- Diplomarbeit im SMZ Ost: Erhebung der Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei der Eingangsmedikation von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- WS 2003 – SS 2009: Diplomstudium Pharmazie
- WS 2002 – SS 2003: Präsenzdienst
- WS 2001 – SS 2002: Diplomstudium Pharmazie
- 1993-2001: Neusprachlicher Zweig, Kollegium Kalksburg, Wien

Zusatzqualifikationen:

- September/Oktober 2013: EBC*L Stufe A (European Business License Certificate)
- Juli 2013: Seminar: Scientific Writing in English
- Mai 2013: Seminar: Literaturverwaltung mit Endnote
- November 2012: DESO Seminar: Methodik klinischer Prüfung in der Onkologie
- April 2012: Phoenix WiNonlin Pharmakokinetik-Intensivseminar für Fortgeschrittene, Kalifornien
- Februar 2012: Phoenix WiNonlin Pharmakokinetik-Intensivseminar: Grundlagen, Mailand

Poster Präsentationen & Publikationen:

- 2013: Sahmanovic A, Buchner P, Lichtneckert M, Dittrich Ch, Czejka M: Pharmacokinetics of erlotinib and its main metabolite OSI420 in advanced pancreatic cancer patients when combined with escalating doses of capecitabine, P-0042, WCGICT, Barcelona.
- 2011: Buchner P, Czejka M, Sahmanovic A, Terkola R, Steininger T, Dittrich Ch: Pharmacokinetics and metabolic activation of capecitabine (CCB) in advanced pancreatic cancer when given concomitantly with erlotinib (ERL) and bevacizumab (BVZ), P-0129, WCGICT, Barcelona.
- 2011: Sahmanovic A, Czejka M, Buchner P, Terkola R, Steininger T, Dittrich Ch: Clinical pharmacokinetics of erlotinib in advanced pancreatic cancer patients after single and multiple dose, P-0128, WCGICT, Barcelona.
- Buchner P, Mihola E, Sahmanovic A, Steininger T, Dittrich Ch and Czejka M: Validation of a Simple Assay for the Quantification of the Capecitabine Metabolites 5'-DFCR and 5'-DFUR for Drug Monitoring in Patients Receiving Outpatient Chemotherapy. *Anticancer Res* **33** (3): 881-886, 2013.

Vereine:

- Vorstandsmitglied des ASAP (Austrian Society of applied Pharmacokinetics)

Weitere berufliche Tätigkeiten:

- seit April 2013 Projektmitarbeit bei Sea Life Pharma GmbH
- seit Mai 2010 7/10 Dienst in der Apotheke „Zur Mariahilf“
- seit WS 2010 Lehrbeauftragter der Universität Wien
- von 2003-2009: geringfügige Anstellung: Apotheke „Zur Mariahilf“, 1230 Wien
- von 2003-2009: Ferialpraktikant in den Sommermonaten (je 2 Monate): Apotheke „Zur Mariahilf“, 1230 Wien

Sprachen:

- Deutsch, Muttersprache
- Englisch, sehr gut
- Französisch, Grundkenntnisse