



DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Untersuchungen zum Einfluss verschiedener
Arzneistoffe auf die Quantifizierung von Capecitabin in
Blutproben von Patienten, die eine Chemotherapie
erhalten“

verfasst von

Stefanie Weixlbaumer

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Czejka

Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Czejka für die Bereitstellung dieses interessanten Diplomarbeitsthemas, seine tatkräftige Unterstützung während des praktischen Arbeitens und sein einzigartiges Entgegenkommen bezüglich der Arbeitszeiten bedanken. Dies stellte für mich als Mutter eine ungeheure Erleichterung dar.

Weiters bedanke ich mich bei Mag. Dr. Veronika Schreiber für ihre Hilfe.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Tochter und meinem Mann bedanken, die diese schwierige, teilweise nervenaufreibende Studienzeit mit mir durchgestanden haben, mich immer motiviert und an mich geglaubt haben. Bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanke ich mich ebenfalls herzlichst dafür, dass sie zu jeder Zeit hinter mir gestanden haben, für die großartige Unterstützung bezüglich meiner Tochter und der Finanzen.

Auch den Eltern meines Mannes, Frau Annemarie Marschner und Herrn Mag. Dr. Horst Weixlbaumer, danke ich von Herzen für ihre einzigartige Großzügigkeit.

Abschließend möchte ich mich bei all meinen Freunden, die größtenteils auch Kollegen sind, bedanken für ihr Verständnis, ihr Mitgefühl und die gemeinsame Bewältigung zahlreicher Probleme während stundenlanger Gespräche.

Eidesstattliche Erklärung

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

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

Wien, im August 2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	10
2 Theoretischer Teil	12
2.1 Chemotherapeutikum und dessen Metaboliten	12
2.1.1 CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR	12
2.1.1.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften von Capecitabin	12
2.1.1.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer...	12
2.1.1.3 Pharmakodynamik.....	13
2.1.1.4 Pharmakokinetik	14
2.1.1.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen	16
2.2 Arzneistoffe der Co-Medikation.....	18
2.2.1 Diclofenac-Natrium.....	18
2.2.1.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften	18
2.2.1.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer...	18
2.2.1.3 Pharmakodynamik.....	19
2.2.1.4 Pharmakokinetik	19
2.2.1.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen	20
2.2.2 Enoxaparin-Natrium	22
2.2.2.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften	22
2.2.2.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer...	23
2.2.2.3 Pharmakodynamik.....	23
2.2.2.4 Pharmakokinetik	24
2.2.2.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen	25
2.2.3 Metamizol.....	26
2.2.3.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften	26
2.2.3.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer...	26
2.2.3.3 Pharmakodynamik.....	27
2.2.3.4 Pharmakokinetik	28
2.2.3.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen	29
2.2.4 Pantoprazol	30
2.2.4.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften	30

2.2.4.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer...	30
2.2.4.3 Pharmakodynamik.....	31
2.2.4.4 Pharmakokinetik.....	31
2.2.4.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen	32
3 Rationale.....	33
4 Experimenteller Teil	34
4.1 Studiendesign.....	34
4.1.1 Patientendaten	35
4.2 Quantifizierung von Capecitabin und dessen Metaboliten mittels Eichgeraden	35
4.2.1 Herstellung der Konzentrationen von CCB und DFCR/DFUR.....	35
4.2.2 Durchführung der Festphasenextraktion	36
4.2.3 Berechnungen der Konzentrationen von CCB und DFCR/DFUR mittels Eichgeraden.....	37
4.3 Co- Medikation.....	40
4.3.1 Arzneistoffdaten	40
4.3.2 Berechnungen der Arzneistoffkonzentrationen, deren Herstellung und Aufarbeitung.....	40
4.4 HPLC- Analyse.....	45
4.5 Mischungen, Arzneistoffe, Reagentien und Chemikalien	46
4.6 Laborausstattung	48
4.7 Verwendete Software- Programme	48
5 Ergebnisse und Diskussion	49
5.1 Plasmakonzentrationen und Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 und 7	49
5.1.1 Patient 5.....	50
5.1.2 Patient 6.....	53
5.1.3 Patient 7.....	56
5.2 Vergleich der Plasmakonzentrationen und Plasmakonzentrations- Zeitkurven aller Patienten	59

5.3 Vergleich der mittleren Plasmakonzentrationen und Plasma- konzentrations- Zeitkurven der Wochen 1, 4 u. 7 aller drei Patienten	68
5.4 Zeitliche Verläufe der Co- Medikation.....	71
5.4.1 Modell- Chromatogramme von CCB, DFCR und DFUR	71
5.4.2 Chromatogramme der Arzneistoffe- isokratische Elution	73
5.4.3 Chromatogramme der Arzneistoffe- Gradientenelution	79
6 Zusammenfassung	85
7 Summary.....	87
Tabellenverzeichnis	89
Abbildungsverzeichnis	90
Literaturverzeichnis	93
Abkürzungsverzeichnis	97
Curriculum Vitae	100

1 Einleitung

Heutzutage zählt Krebs zu den häufigsten Todesursachen, wobei die Zahl der an Krebs erkrankenden Menschen kontinuierlich zuzunehmen scheint. Dies ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das Lebensalter der Bevölkerung im Vergleich zu früher aufgrund der enorm verbesserten medizinischen Versorgung im Allgemeinen deutlich gestiegen ist und maligne Tumore vorwiegend bei Patienten höheren Alters auftreten. Für die am häufigsten vorkommenden Tumore liegen die Aussichten auf Heilung äußerst selten über 20%. [1]

Ein maligner Tumor definiert sich über unkontrolliertes Wachstum, Infiltration von Organen und Gefäßen, Destruktion genuinen Gewebes und Bildung von Metastasen, und entsteht aus Krebszellen, deren Genotyp und Physiologie sich vollständig verändert haben. [1]

Zu den am häufigsten auftretenden malignen Tumoren weltweit zählt Dickdarmkrebs, dessen Entstehungsort die Schleimhaut des Colons ist. Pro Jahr treten global circa 810.000 Neuerkrankungen dieser Krebsart auf, die 9% aller Krebserkrankungen ausmachen, wobei das relative Risiko an dieser Art von Krebs zu erkranken bei 5-6% liegt und jenes daran zu sterben bei 2.5-3%. Ab dem 45. Lebensjahr steigt das Risiko an Dickdarmkrebs zu erkranken deutlich, wobei zwischen den Geschlechtern kein Unterschied erkennbar ist und 70% aller Dickdarmkrebspatienten ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren aufweisen. [2]

Zur Behandlung von Tumoren werden unter anderem Chemotherapeutika eingesetzt, die vorzugsweise an allen proliferierenden Zellen die erwünschte Wirkung erzielen. Ihre Toxizität führt zu massiven Nebenwirkungen an sogenannten Wechselgeweben. Hinsichtlich dieser Wirkung kann es zum Beispiel zum Abfall der Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenzahl kommen, was eine Schwäche des Immunsystems, Anämien und gesteigerte Blutungsneigung zur Folge haben kann. Infolge von Schäden an der Magen- Darmschleimhaut kommt es zu Appetitlosigkeit, Erbrechen, Resorptionsbeschwerden, Durchfall und Beschwerden im Oberbauch.

Außerdem sind noch viele weitere Nebenwirkungen bekannt, die während der Behandlung eines Tumors mit Zytostatika auftreten können. [1]

Zur Verbesserung ihrer Lebensqualität erhalten Krebspatienten neben Chemotherapeutika auch eine größere Menge an Co-Medikation, sprich Arzneimittel, die gegen zytostatika-induzierte Nebenwirkungen oder bestehende Co-Morbiditäten aufgrund des hohen Alters des jeweiligen Patienten eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang kann es, oft auch aufgrund ungenügender Compliance seitens des Patienten, zu schwerwiegenden Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Arzneimitteln kommen, die sich in einer veränderten Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Zytostatikums äußern. Genauer betrachtet kann es zu einer Erhöhung der Toxizität des Chemotherapeutikums kommen oder zur Verringerung seiner Wirksamkeit beziehungsweise schlimmstenfalls zu seiner vollständigen Inaktivierung. [3, 4]

Deshalb ist es von höchster Notwendigkeit ein verstärktes Augenmerk auf pharmakokinetische Untersuchungen hinsichtlich Arzneimittelinteraktionen dieser Medikamentengruppe zu legen. [5, 6]

2 Theoretischer Teil

2.1 Chemotherapeutikum und dessen Metaboliten

2.1.1 CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR

2.1.1.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften von Capecitabin

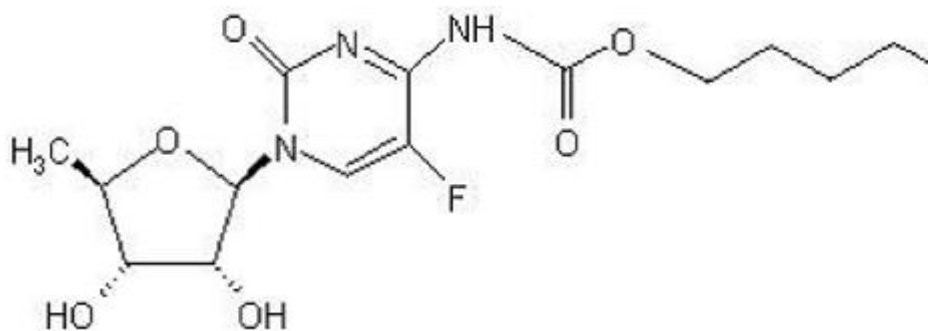


Abb. 1: Struktur von Capecitabin [18]

Capecitabin: Pentyl-[1-(3,4-dihydroxy-5-methyl-tetrahydrofuran-2-yl)-5-fluor-2-oxo-1H-pyrimidin-4-yl]aminomethanoat (IUPAC) [7]

Bei Capecitabin (CCB) handelt es sich um eine weiße bis grau-weiße kristalline Substanz mit der Summenformel $C_{15}H_{22}FN_3O_6$ und einem Molekulargewicht von 359.35 Dalton (g/mol), die eine Wasserlöslichkeit von 26 mg/ml bei 20 °C aufweist. [8, 9]

2.1.1.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer

CCB (Xeloda[®], Herstellung Hoffmann La Roche AG, Wien) ist ein Zytostatikum, das postoperativ zur adjuvanten Therapie des Dickdarmkrebses im Stadium III (Dukes Stadium C) angewendet wird, sowie bei metastasierendem Kolorektalkarzinom.

Des Weiteren wird CCB gemeinsam mit platinhaltigen Derivaten zur First-line-Therapie des progredienten Magenkarzinoms und in Kombination mit Docetaxel oder als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Mammakarzinoms eingesetzt. [10]

Xeloda® wird laut Literatur zweimal täglich in Form von 150 mg oder 500 mg Filmtabletten 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen. Die Dosierung hängt von der Körperoberfläche des jeweiligen Patienten ab. [10]

2.1.1.3 Pharmakodynamik

CCB ist ein nicht zelltoxisches Fluoropyrimidincarbamat, das zur Gruppe der Antimetaboliten gehört. Es ist ein 5-Fluorouracil- Prodrug, das nach enzymatischer Metabolisierung (Abb. 3) letztendlich mit Hilfe der Thymidin-Phosphorylase (ThyPase), die im Tumor häufiger vorkommt als im gesunden Gewebe, in seine zytotoxische Form, 5-Fluorouracil (5-FU), umgewandelt wird. [10] In weiterer Folge kommt es zur Umwandlung von 5-FU in seine aktiven Hauptmetaboliten 5-Fluorouridin-triphosphat (FUTP), 5-Fluor-2'-desoxyuridin-triphosphat (FdUTP) und 5-Fluor-2'-desoxyuridinmonophosphat (FdUMP). [11, 12]

5-FU wird entweder mittels Orotat-Phosphoribosyltransferase (OPRT) direkt oder indirekt mit Hilfe von Uridin-Phosphorylase (UP) und Uridin-Kinase (UK) über 5-Fluorouridin (FUR) in FUMP umgewandelt. Anschließend erfolgt die Phosphorylierung von FUMP zu 5-Fluorouridin-diphosphat (FUDP), das in weiterer Folge zu FUTP phosphoryliert oder durch die Ribonucleotid-Reduktase (RNR)- bestehend aus der großen Untereinheit R-1 und der kleinen Untereinheit R-2- zu 5-Fluor-2'-desoxyuridin-diphosphat (FdUDP) katalysiert und weiters zu FdUTP metabolisiert wird. [11, 12] FUTP wird vor allem in die RNA eingebaut, um die Entstehung und Funktion verschiedener RNA-Typen wie mRNA, rRNA, tRNA und snRNA, zu verhindern beziehungsweise zu beeinflussen. Die Metaboliten von 5-FU interagieren aber auch mit dem DNA- Metabolismus, indem sie einerseits die DNA- Replikation hemmen und andererseits Schäden wie DNA- Einzel- beziehungsweise Doppelstrangbrüche induzieren. [11, 12]

Zum Beispiel wird nach Verstoffwechselung von 5-FU zu 5-Fluordesoxyuridin-Monophosphat die Thymidylatsynthetase und somit die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure inhibiert wodurch es zur Hemmung der DNS-Synthese kommt. Die Katabolisierung von 5-FU wird durch die Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) limitiert. [1, 10, 11]

CCB hemmt die Zellteilung und das Zellwachstum durch Beeinflussung der DNS- und RNS- Synthesen. Es wird angenommen, dass CCB einen Thymidinmangel verursacht und in Folge dessen die DNS- und RNS- Synthese stört. Diese Wirkung führt zu unausgeglichem Zellwachstum und dem Tod der Zelle, wobei jene Zellen am meisten betroffen sind, deren Proliferation und Metabolisierung von 5-FU rascher verläuft. [1, 10, 13]

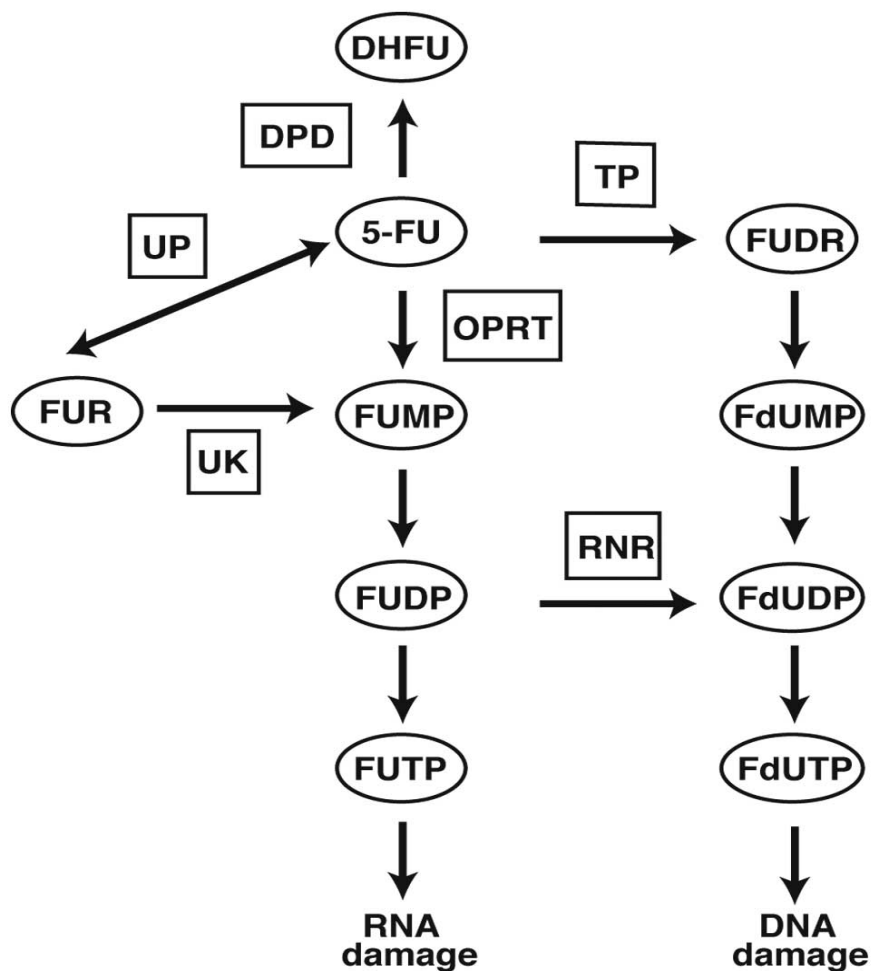


Abb. 2: Wirkmechanismus von 5-FU [11]

2.1.1.4 Pharmakokinetik

CCB wird nach peroraler Applikation im Intestinaltrakt rasch und nahezu vollständig resorbiert und anschließend schnell im Tumorgewebe zu 5-FU umgesetzt. Die Einnahme von CCB gemeinsam mit Nahrung ist aufgrund der vorliegenden klinischen Daten ratsam, obwohl eine Verringerung der Resorptionsgeschwindigkeit

beobachtet wurde. [10, 14] CCB und dessen Metaboliten binden unterschiedlich stark an Serumalbumin. [10]

Durch die in der Leber lokalisierte Carboxylesterase erfolgt die Metabolisierung von CCB zu 5'-DFCR, das anschließend mit Hilfe der Cytidin-Desaminase, die hauptsächlich im Tumorgewebe und in der Leber vorkommt, zu 5'-DFUR umgesetzt wird. 5'-DFUR wird mittels Thymidin-Phosphorylase (ThyPase) weiter katalytisch aktiviert. [10, 14, 15]

Die an der Aktivierung von CCB beteiligten Enzyme kommen im gesunden Gewebe in geringerer Konzentration als im Tumorgewebe vor. Daher führt die Einnahme von CCB im malignen Gewebe zu höheren 5-FU Konzentrationen verglichen mit jenen im gesunden Gewebe. In Bezug auf das Kolorektalkarzinom erfolgt die Bildung von 5-FU vorwiegend in den Stromazellen der Tumore. Dies wurde durch zahlreiche Studien bestätigt, die eine vermehrte Anwesenheit der Thymidin-Phosphorylase in tumoralen Stromazellen nachweisen und ihre Aktivität bestimmen konnten. [10, 14, 15]

Die Katabolisierung von 5-FU zu dem wesentlich weniger toxischen Dihydro-5-fluorouracil (FUH₂) erfolgt durch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), die im Tumorgewebe exprimiert wird. Die anschließende Spaltung des Pyrimidinringes zu 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA) wird durch die Dihydropyrimidinase katalysiert. FUPA wird abschließend mit Hilfe der β -Ureido-Propionase zu α -Fluoro- β -alanin (FBAL), das renal eliminiert wird, gespalten. Der geschwindigkeitsbestimmende Faktor in dieser Enzymkaskade ist die Aktivität der DPD, wobei ein DPD-Mangel eine Toxizitätserhöhung von CCB bewirken kann. [10, 14, 15]

Die Eliminierung von CCB und dessen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Niere. [10]

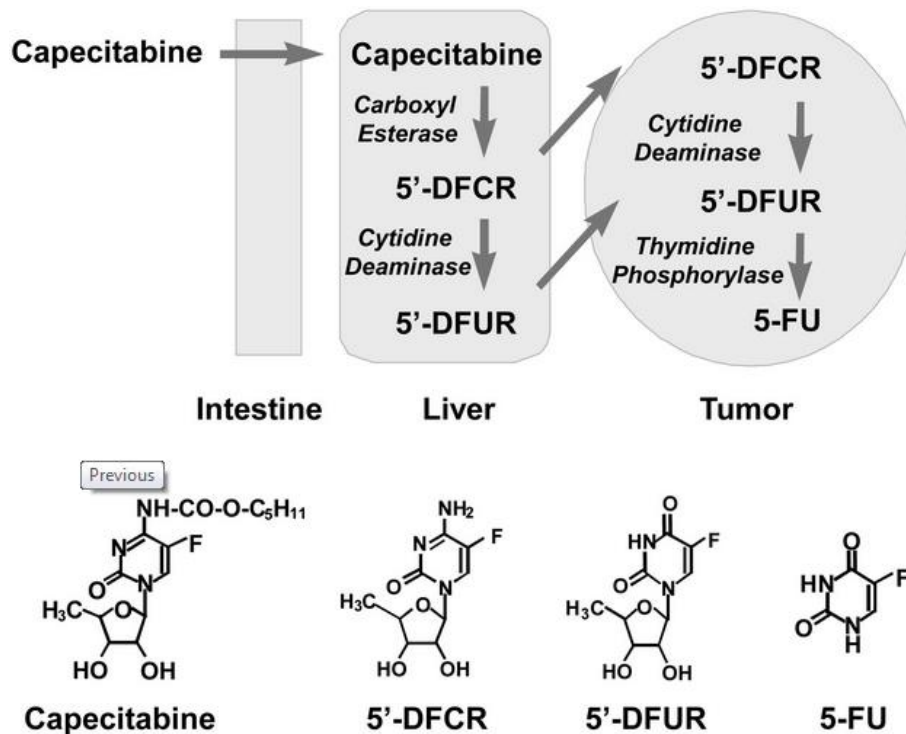


Abb. 3: Metabolisierung von CCB [15]

2.1.1.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Die häufigsten auftretenden Nebenwirkungen während einer Behandlung mit CCB sind neben Störungen des Gastrointestinaltraktes (vor allem Durchfall, Nausea, Erbrechen, Stomatitis und Bauchschmerzen), das Hand-Fuß-Syndrom (akrales Erythem hervorgerufen durch Chemotherapie), Kardiotoxizität, Anorexie, das Stevens- Johnson Syndrom, Abgeschlagenheit, Schwäche, Infektionen, Brustschmerzen und Erhöhung einer Nierenfehlfunktion aufgrund bestehender Koagulationsstörungen und beeinträchtigter Nierenfunktion. [10, 16]

Eine vermehrte Blutungsneigung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulantien vom Cumarin- Typ beobachtet. Daher muss eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter erfolgen und eine dementsprechende Dosisanpassung vorgenommen werden. Werden CCB und Phenytoin gleichzeitig angewendet, kommt es zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Phenytoin und gelegentlich zu Phenytoinintoxikation. [10, 17]

Folinsäure kann die Toxizität von CCB erhöhen. Eine weitere Wechselwirkung wird durch die Hemmung von DPD durch Sorivudin und Analoga beschrieben. Die Wirksamkeit von 5-FU wird durch Allopurinol vermindert. [10, 17]

Während Schwangerschaft und Stillzeit, bei Mangel an DPD, Überempfindlichkeit gegenüber CCB oder einem anderen Bestandteil von Xeloda®, bei Leber- und Niereninsuffizienz, erniedrigter Anzahl der Leukozyten, neutrophilen Granulozyten oder Blutplättchen ist CCB kontraindiziert. [10, 17]

2.2 Arzneistoffe der Co-Medikation

2.2.1 Diclofenac-Natrium

2.2.1.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften

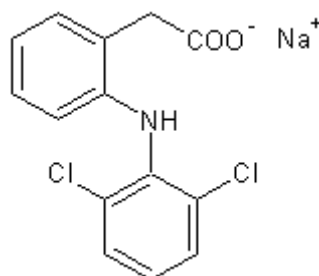


Abb. 4: Diclofenac-Natrium [24]

Diclofenac: [2-(2,6-Dichloranilino)phenyl]essigsäure (IUPAC) [19]

Diclofenac-Natrium: Natrium[[2-[(2,6-dichlorphenyl)amino]phenyl]acetat] (IUPAC) [20]

Diclofenac (Diclofenac Genericon 75 mg Ampullen, Herstellung Genericon Pharma GesmbH, Graz) ist ein Arylessigsäurederivat mit der Summenformel $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ und einem Molekulargewicht von 296.15 Dalton (g/mol). Das in Diclofenac Genericon Ampullen verwendete Diclofenac-Natrium ist ein weißer, kristalliner, leicht hygroskopischer Feststoff mit der Summenformel $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ und einem Molekulargewicht von 318.1 Dalton (g/mol). [5, 21]

2.2.1.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer

Diclofenac wird aufgrund seiner nicht-steroidalen antiphlogistischen und analgetischen Wirkung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Gallen- und Nierenkoliken, akuten Entzündungs- und Schmerzreaktionen und nicht rheumatisch bedingten Entzündungen eingesetzt. [22]

Dosierung, Darreichungsform, Applikationsart und Anwendungsdauer von Diclofenac sind von der Indikation und der Schwere des Krankheitszustandes des jeweiligen Patienten abhängig. [22]

2.2.1.3 Pharmakodynamik

Die analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung von Diclofenac ist auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückzuführen. Diclofenac bewirkt eine Blockade der Cyclooxygenase, einem Schlüsselenzym in der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine sind in fast allen Körperzellen vorhanden und erfüllen unterschiedliche physiologische Funktionen. Erwünschte sowie unerwünschte Wirkungen von Diclofenac beruhen größtenteils auf der Blockade der Prostaglandinsynthese. [1, 22]

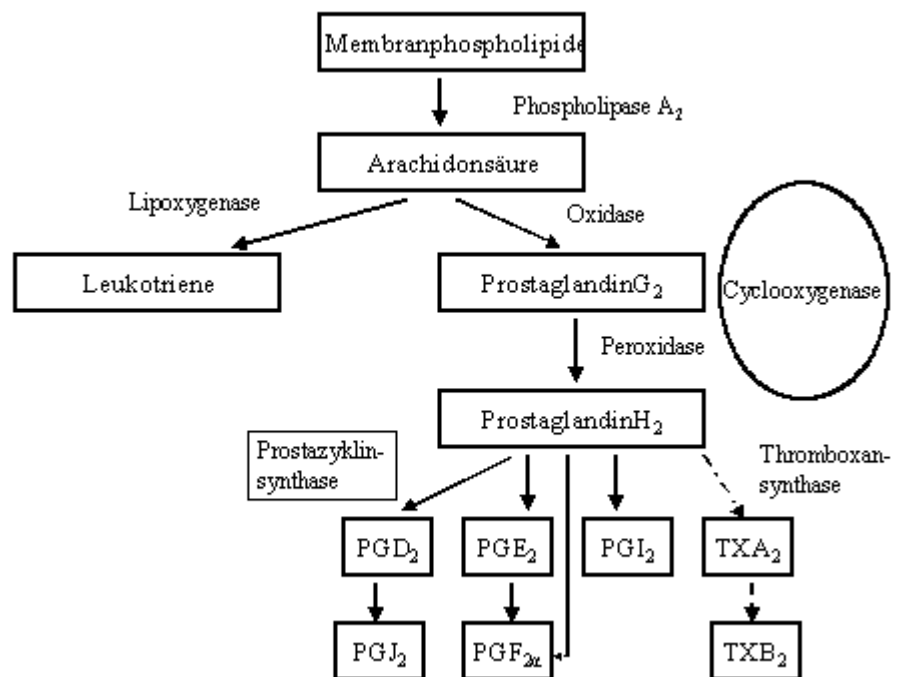


Abb. 5: Arachidonsäuremetabolismus [25]

2.2.1.4 Pharmakokinetik

Die maximale Plasmakonzentration von Diclofenac 75 mg nach intramuskulärer Applikation ist nach 10-30 Minuten erreicht, wobei zwischen Konzentration und verabreichter Dosis ein lineares Verhältnis besteht. In der Synovialflüssigkeit ist die maximale Wirkstoffkonzentration nach 2-4 Stunden erreicht und bleibt über einen Zeitraum von circa 12 Stunden höher als die jeweilige Plasmakonzentration.

Diclofenac ist nach intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung im Vergleich zur rektalen oder peroralen Applikation, die dem First-pass-Effekt unterliegt, systemisch besser verfügbar. Der Wirkstoff bindet in hohem Ausmaß an Albumin. Die Metabolisierung des größeren Substanzanteils erfolgt hepatisch. [22]

Die Eliminationshalbwertszeit während der letzten Phase der Ausscheidung beträgt 1-2 Stunden, aus der Synovialflüssigkeit 3-6 Stunden. Während die Elimination von Diclofenac hauptsächlich in Form aktiver Metaboliten und zu circa 1% unverändert renal verläuft, wird auch ein Teil über die Galle und den Stuhl eliminiert. Dabei spielt das Alter des jeweiligen Patienten für die Metabolisierung und Elimination der Substanz keine Rolle. [22]

2.2.1.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Unerwünschte Nebenwirkungen von Diclofenac leiten sich größtenteils aus der Hemmung der Prostaglandinsynthese ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die während einer Behandlung mit Diclofenac auftreten können, stehen im Zusammenhang mit dem Magendarmtrakt. Es treten beispielsweise Blutungen, peptische Ulcera oder Perforationen auf. Bei der Therapie mit NSARs im Allgemeinen kann es unter anderem zu Obstipation, Durchfall, Dyspepsie oder Exazerbationen von Morbus Crohn sowie auch zu Bluthochdruck, Ödemen und Herzinsuffizienz kommen. Die Behandlung mit Diclofenac führt in vielen Fällen zur Erhöhung der Leberenzymparameter. Wird Diclofenac über einen längeren Zeitraum in der Dosierung von 150 mg/d verabreicht, kann sich das Risiko einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zu erleiden, erhöhen. [1, 22]

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und anderen NSARs kann es zu verstärkten Nebenwirkungen kommen, in Kombination mit Acetylsalicylsäure beispielsweise zu Schädigungen des Magendarmtraktes. Das Risiko für gastro-intestinale Blutungen ist auch bei gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Alkohol erhöht. Blutspiegelkontrollen und Dosisanpassungen sind bei Kombination von Diclofenac mit Herzglycosiden,

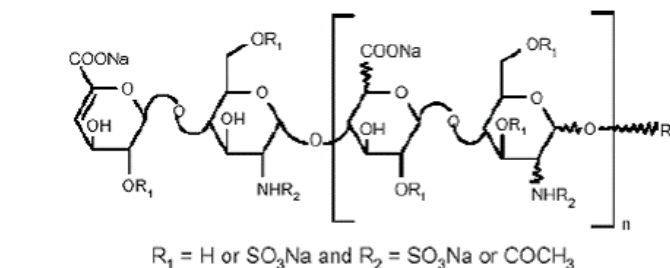
Phenytoin und Lithium sowie Blutdruckkontrollen bei gleichzeitiger Einnahme mit Antihypertonika und Schleifendiuretika notwendig. [22]

Die Kombination mit Chinolonen, Zidovudin, Moclobemid, Probenecid, Triamteren und oralen blutzucker- senkenden Arzneistoffen kann ebenfalls zu unerwünschten Wirkungen führen. Außerdem sollte der Kaliumspiegel bei Einnahme von kaliumsparenden Diuretika und Angiotensin-2-Antagonisten überprüft werden. Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus und Prostaglandinderivaten sollte aufgrund möglicher Wechselwirkungen vermieden werden. [22, 23]

Die Anwendung von Diclofenac ist bei bestehenden Überempfindlichkeiten im letzten Schwangerschaftsdrittel und bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind gastrointestinale Blutungen und Perforationen, auch als Begleiterscheinung einer NSAR- Behandlung. Bei Asthmaanfällen, Nasenkatarrhen und Nesselsucht nach einer Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika sowie bei Nieren-, Leber- und Herzinsuffizienz ist Diclofenac nicht anzuwenden. Weitere Gegenanzeigen sind Porphyrie, Schädigungen des Knochenmarks, Hämorrhagien und Hämatopoesestörungen. [22]

2.2.2 Enoxaparin-Natrium

2.2.2.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften



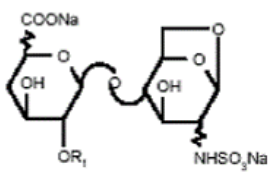
R	$X^* = 15 \text{ to } 25\%$		$n = 0 \text{ to } 20$
	$100 - X$	H	$n = 1 \text{ to } 21$

Abb. 6: Struktur von Enoxaparin-Natrium [27]

Bei Enoxaparin-Natrium handelt es sich um das Natriumsalz eines niedermolekularen Heparins, mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4500 Dalton (g/mol). [1, 21, 26]

Heparin wird aus porciner Intestinalschleimhaut gewonnen. Die Benzylester-Derivate des unfractionierten Heparins werden mit Alkalien depolymerisiert. Es entsteht ein Polymer, das alternierend aus einem Molekül Uronsäure und einem Molekül Glucosamin besteht, die beide Sulfatgruppen tragen, deren Anzahl und Stellung differieren können, im Allgemeinen jedoch einen Sulfatierungsgrad von zwei besitzen. Am nicht reduzierenden Kettenende weisen viele Strukturkomponenten eine 2-O-Sulfo-4-desoxy- α -L-threo-enopyranouronsäure-Struktur auf und am reduzierenden Ende der Kette besitzen circa 15-25% der Komponenten eine 1,6-Anhydro-Struktur. Bezogen auf die Trockensubstanz beträgt die Substanzaktivität mindestens 90 und maximal 125 I.E Anti-Faktor-Xa-Aktivität je mg und die Anti-Faktor-IIa-Aktivität mindestens 20.00 I.E. und maximal 35.00 I.E. je mg. Zwischen

der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und der Anti-Faktor-IIa-Aktivität errechnet sich ein Verhältnis zwischen 3.3-5.3. [1, 19, 20, 21, 26]

2.2.2.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer

Enoxaparin-Natrium (Lovenox® 40 mg- Spritzampullen, Herstellung Sanofi-aventis GmbH, Wien) ist ein Antikoagulans, das aufgrund seiner kurzen Ketten im Molekül hauptsächlich den Blutgerinnungsfaktor Xa hemmt. Der Wirkstoff ist indiziert bei instabiler Angina pectoris, bei akutem Herzinfarkt, tiefen Venenthrombosen, Lungenembolie und zur Thromboseprophylaxe bei Reisenden und Hochrisikopatienten. Das hohe Molekulargewicht und die negativen Ladungen im Molekül schließen eine ausreichende Aufnahme nach oraler Gabe aus. Lovenox® wird daher in Form einer Injektion subkutan appliziert, wobei die Dosierung von der jeweiligen Indikation abhängig ist. [1, 26]

2.2.2.3 Pharmakodynamik

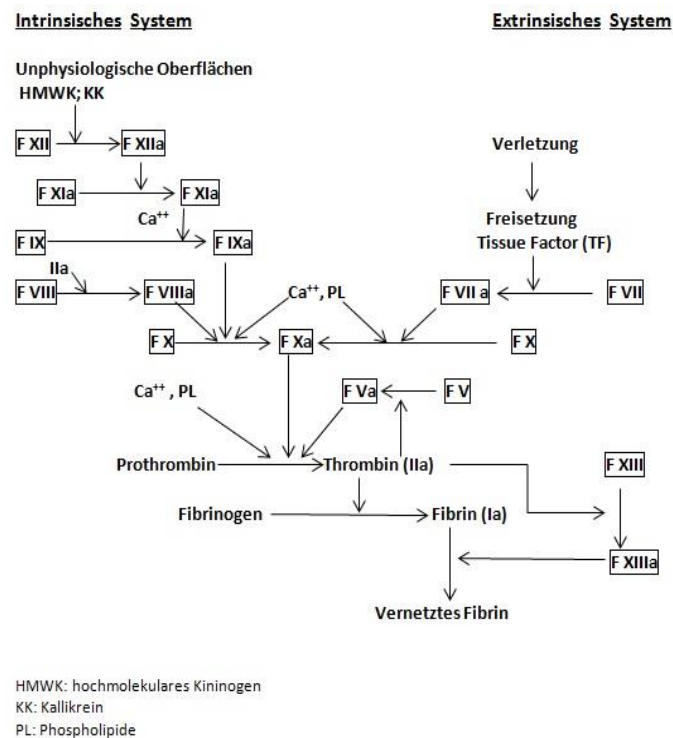


Abb. 7: Blutgerinnungskaskade [28]

Enoxaparin-Natrium hemmt als niedermolekulares Heparin den Faktor Xa außergewöhnlich stark, wohingegen es im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin eine wesentlich geringere Hemmwirkung gegenüber Thrombin (Faktor IIa) zeigt. Neben der Antithrombin-III-abhängigen Inhibierung weiterer Gerinnungsfaktoren wie dem Faktor VIIa, fördert Enoxaparin-Natrium die Freisetzung von endogenem TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) und vermindert die Freisetzung des von Willebrand Faktor aus dem Gefäßendothel. [26]

2.2.2.4 Pharmakokinetik

Die Ermittlung der entsprechenden Parameter erfolgt aus den geänderten Daten der Anti-Faktor-Xa-Aktivität.

Enoxaparin-Natrium wird nach subkutaner Applikation vollständig resorbiert. Bei Applikation von 40 mg wird nach drei Stunden eine maximale mittlere Anti-Faktor-Xa-Aktivität von durchschnittlich 0.38 I.E./ml (3.83 µg/ml) erreicht. Werden alle 12 Stunden 1.0 mg/kg subkutan appliziert, kommt es im Steady-State zu Anti-Faktor-Xa-Aktivitäten von 1.1 I.E./ml. Nach einer intravenös verabreichten Bolusgabe von 30 mg und anschließender subkutaner Applikation von 1 mg/kg/12 Stunden, wird für die Anti-Faktor-Xa-Aktivität ein Wert von 1.16 I.E./ml erhalten, was bedeutet, dass der Steady-State am zweiten Tag eintritt. Bei subkutaner Anwendung im vorgesehenen Dosierungsbereich von Enoxaparin-Natrium verläuft die Kinetik bis auf leichte Schwankungen linear. Werden 40 mg beziehungsweise 1.5 mg/kg/d Enoxaparin-Natrium oftmalig subkutan injiziert, kommt es am zweiten Tag zum Erreichen des Steady-State. Bei geänderter Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung auf 1.0 mg/kg und zweimal pro Tag, wird das Fließgleichgewicht einen beziehungsweise zwei Tage später eintreten. [26]

Nach subkutaner Verabreichung ist das Antikoagulans zu circa 92% bioverfügbar, wobei ein Wert für den Spitzenspiegel von 1.2 I.E./ml und einer für den Talspiegel von 0.52 I.E./ml ermittelt werden konnte. Enoxaparin hat, übereinstimmend mit dem Volumen des Blutes, ein Distributionsvolumen von ungefähr fünf Litern. [26]

UFH wird wesentlich schneller abgebaut als niedermolekulares Heparin. Es wurde gezeigt, dass die Anti-Faktor-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nach subkutaner Applikation von 40 mg/d, 24 Stunden im Vergleich zu 3-4 Stunden bei UFH, anhält.

Nach einer einzelnen Dosis liegt die Halbwertszeit bei ungefähr vier Stunden, nach wiederholter Injektion und bei älteren Probanden erhöht sie sich auf circa sieben Stunden.

Enoxaparin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert, indem es desulfatiert und depolymerisiert wird. [26]

Bei der Ausscheidung werden circa 10% unverändert und ungefähr 30% wenig verändert renal eliminiert. [26]

2.2.2.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Häufig auftretende Nebenwirkungen sind Blutungen von Haut- und Schleimhaut, symptomlose Thrombozytosen, allergische Reaktionen, leichte Heparin- induzierte Thrombozytopenie (HIT) und Hauterkrankungen wie zum Beispiel Erytheme.

Sehr häufig kann es zu einem Anstieg der Transaminasen kommen und bei Langzeittherapie zu Osteoporose. [26]

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Gerinnungshemmer mit Lovenox® können verstärkt Blutungen auftreten. Daher sollten die entsprechenden Parameter regelmäßig überprüft werden. [26]

Digitalisglycoside, Missbrauch von Nikotin, Vitamin C, Tetracycline und Antihistaminika führen zu einer Abschwächung der Enoxaparin-Natrium- Wirkung.

Lovenox® bindet an basische Arzneistoffe wie trizyklische Antidepressiva und reduziert deren Wirkung. [26]

Eine Behandlung mit Lovenox® ist kontraindiziert bei verstärkter Sensibilität gegenüber dem Arzneistoff oder seiner Derivate, bei bestehendem Risiko für Blutungen aller Art, Thrombozytopenie, schweren Nieren-, Leber- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, Hypertonie und drohendem Abort. Lovenox® darf auch nicht nach Operationen am Auge oder ZNS Anwendung finden. [26]

2.2.3 Metamizol

2.2.3.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften

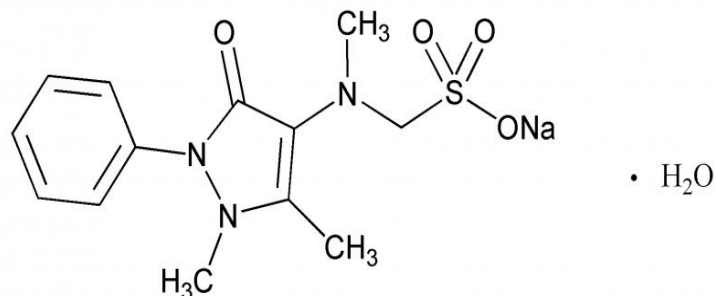


Abb. 8: Struktur von Metamizol-Natrium-1-Wasser [32]

Metamizol: N-Methyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)-aminomethansulfonsäure (IUPAC) [19]

Metamizol-Natrium-1-Wasser: Natrium[[[(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-N-methylamino]methansulfonat]-Monohydrat (IUPAC) [20]

Metamizol gehört als Pyrazolonderivat zur Gruppe der nicht-sauren antipyretisch wirkenden Analgetika mit der Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ und einem Molekulargewicht von 311.4 Dalton (g/mol). Das in Novalgin®- Ampullen enthaltene Metamizol-Natrium-1-Wasser ist ein weißer, kristalliner Feststoff mit der Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$ und einem Molekulargewicht von 351.4 Dalton (g/mol). [5, 21]

2.2.3.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer

Metamizol steht in unterschiedlichen Darreichungsformen (Injektionslösungen, Filmtabletten und Tropfen) und Konzentrationen zur Verfügung, um Tumorschmerzen, starke akute oder chronische Schmerzen, bei denen sonstige Behandlungsmaßnahmen ausgeschlossen sind, Schmerzen nach invasiven Eingriffen oder Verletzungen und hohes Fieber zu therapieren.

Die Höhe der Dosierung und die Anwendungsdauer sind vom Ausmaß der Schmerzen und dem Schmerzempfinden des jeweiligen Patienten abhängig, wobei im Allgemeinen zunächst die niedrigste Dosierung zu wählen ist. [29]

Die Anwendung der Novalgin® Injektionslösung erfolgt intravenös oder intramuskulär, bei Säuglingen im Alter von 4-11 Monaten nur intramuskulär mit einer stets körperwarmen Injektionslösung. Zur Vermeidung eines anaphylaktischen Schocks oder einer ähnlichen Reaktion muss der Patient während der Anwendung einer Novalgin® Injektionslösung liegen und unter Aufsicht eines Arztes stehen. Um eine Hypotonie oder Anaphylaxie zu vermeiden, darf die zu verabreichende Dosis nur sehr langsam intravenös injiziert werden. [29]

Bei Mischung oder Verdünnung der Novalgin® Lösung mit zum Beispiel 0.9%iger NaCl- Lösung, muss diese sofort verwendet werden, da die Stabilität einer etwaigen Mischung begrenzt ist. Aufgrund möglicher Inkompatibilitäten wird empfohlen, die gleichzeitige Infundierung oder Injektion von Novalgin® mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden. [29]

2.2.3.3 Pharmakodynamik

Metamizol zeigt fiebersenkende, schmerzstillende und spasmolytische Eigenschaften. Der Wirkmechanismus von Metamizol ist nicht zur Gänze aufgeklärt. Fest steht jedoch, dass die Wirkungsmechanismen des Arzneistoffes und seiner wichtigsten Metaboliten, 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA) und 4-Aminoantipyrin (AA), zentraler und peripherer Natur sind und MAA vorwiegend für die Wirksamkeit verantwortlich ist. [29, 30]

Metamizol und dessen Hauptmetaboliten hemmen die Prostaglandinsynthese, wobei die periphere Antinozizeption auf der einen Seite über die COX-Hemmung (COX-2 stärker gehemmt als COX-1), auf der anderen Seite über eine von der Cyclooxygenase- Inhibierung unabhängigen Aktivierung von ATP- vermittelten Kaliumkanälen zustande kommt. Metamizol scheint seine zentral analgetische Wirkung mit Hilfe endogener Opiode, glutamaterger Wirkmechanismen, Inhibierung der Neurokinin-1-Rezeptor-Response und einer Proteinkinase- C- Signalweg- Aktivierung zu vermitteln. Die Wirkung von Metamizol als Antipyretikum ist auf einen zentral COX- abhängigen Effekt zurückzuführen. [30]

Metamizol ist auch bei Schmerzzuständen wirksam, die sonst nur mit Arzneistoffen aus der Gruppe der Opiate behandelt werden. Es ruft weder Sucht noch Atemdepression hervor noch beeinträchtigt es die Darm- oder Wehentätigkeit. [29]

2.2.3.4 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von Metamizol nach vollständiger Hydrolyse zu 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA), beträgt circa 90%, nach peroraler Applikation etwas mehr als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe. Neben MAA entstehen noch drei weitere Metaboliten wie AA, AAA (4-N-Acetylaminoantipyrin) und FAA (4-N-Formylaminoantipyrin), wobei die letzten beiden nicht aktiv zu sein scheinen. Alle in Abbildung 9 dargestellten Metaboliten weisen eine nicht lineare Kinetik und unterschiedliche Plasmaproteinbindung auf. [29, 31]

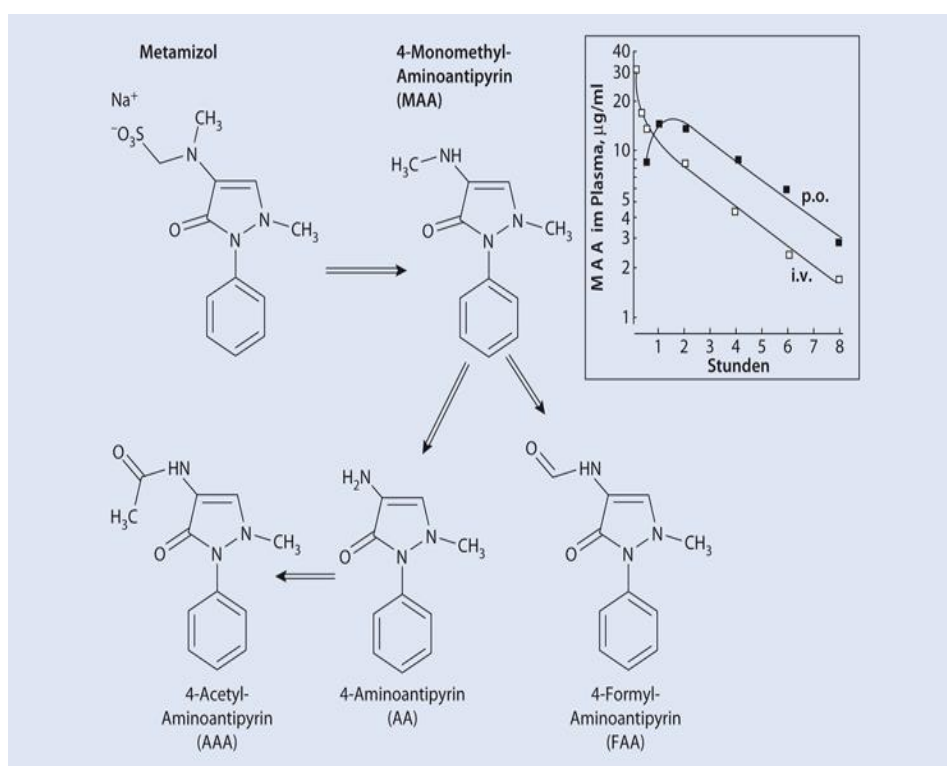


Abb. 9: Abbau von Metamizol [31]

Die Plasmahalbwertszeit von Metamizol beträgt nach intravenöser Gabe ungefähr 14 Minuten. Die Elimination erfolgt zu circa 96% renal, der Rest wird über den Stuhl ausgeschieden. Plasmahalbwertszeit und Elimination der Metaboliten nach peroraler

und parenteraler Gabe weichen voneinander ab. Eine Dosisanpassung von Metamizol sollte bei Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörung erfolgen. [29]

2.2.3.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Als Nebenwirkungen können, vor allem nach parenteraler Anwendung, Schock sowie Agranulozytose auftreten. [5]

Einige Pyrazolone interagieren mit Lithium, Methotrexat, oralen Thrombozytenaggregationshemmern, Captopril, Triamteren und beeinflussen die Wirksamkeit von Diuretika und Antihypertonika. Für Metamizol sind diese Wechselwirkungen allerdings nicht belegt. Fest steht, dass eine gleichzeitige Anwendung von Metamizol und Chlorpromazin zu einer schweren Hypothermie führen kann, und dass eine Überwachung der Serumspiegel bei zeitgleicher Anwendung von Ciclosporin und Novalgin® erfolgen muss. Vom Alkoholkonsum ist während der Behandlung mit Metamizol abzuraten. [29, 30]

Kontraindiziert ist Novalgin® bei Überempfindlichkeit gegen den Arzneistoff beziehungsweise einen Wirkstoff aus der Pyrazolongruppe oder einen übrigen Bestandteil des Präparates, sowie im letzten Schwangerschaftsdrittel.

Weiters darf Novalgin® nicht angewendet werden bei genetisch bedingtem Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrie, Erkrankungen des Blutbildungssystems oder Funktionsstörungen des Knochenmarks und bei Patienten, bei denen andere Analgetika, wie zum Beispiel Diclofenac, Paracetamol, Ibuprofen und andere, eine anaphylaktoide oder bronchospastische Reaktion hervorrufen. [29]

2.2.4 Pantoprazol

2.2.4.1 Struktur, Nomenklatur und chemische Eigenschaften

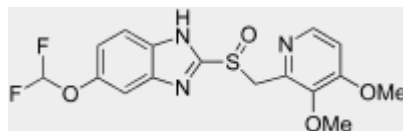


Abb. 10: Struktur von Pantoprazol [35]

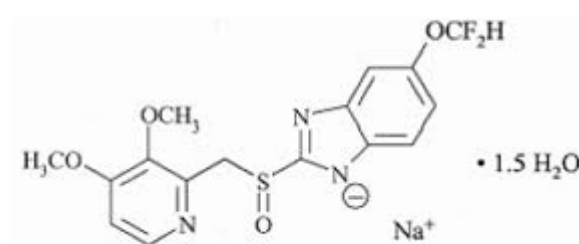


Abb. 11: Struktur von Pantoprazol Natrium-Sesquihydrat [36]

Pantoprazol: 5-(Difluormethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazol (IUPAC) [19]

Pantoprazol Natrium-Sesquihydrat: Natrium-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridylmethyl)sulphonyl]-1H-benzimidazol-sesquihydrat (IUPAC) [33]

Pantoprazol ist ein weißer Feststoff mit der Summenformel $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ und einem Molekulargewicht von 383.37 Dalton (g/mol). Das in Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampullen enthaltene Pantoprazol Natrium-Sesquihydrat weist die Summenformel $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \times 1.5 H_2O$ und ein Molekulargewicht von 432.4 Dalton (g/mol) auf. [21, 34]

2.2.4.2 Indikationen, Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer

Chemisch betrachtet handelt es sich bei Pantoprazol um ein substituiertes racemisches Benzimidazol. Pantoprazol gehört zur Gruppe der Protonenpumpenhemmer und führt zu einer systemischen Hemmung der Magensäure-

produktion. Eingesetzt wird der Wirkstoff beispielsweise bei *Ulcus duodeni*, *Ulcus ventriculi*, Refluxösophagitis und Zollinger-Ellison-Syndrom. [33, 34]

Pantoloc® wird nur dann intravenös appliziert, wenn eine orale Verabreichung nicht möglich ist. Kommt eine orale Behandlung in Frage, erfolgt die Beendigung der intravenösen Therapie und wird peroral mit 40 mg Pantoprazol fortgesetzt. [34]

Das als Trockensubstanz vorliegende Pantoprazol wird mit 0.9%iger NaCl-Injektionslösung in einem bestimmten Verhältnis zubereitet beziehungsweise mit 100 ml 0.9%iger NaCl- Lösung oder 5%iger Glucoselösung ad injectionem gemischt und anschließend injiziert. Die gebrauchsfertige Lösung ist maximal 12 Stunden stabil. Deshalb sollte die intravenöse Applikation innerhalb von 2-15 Minuten nach der Herstellung erfolgen. [34]

2.2.4.3 Pharmakodynamik

Pantoprazol zählt zu den Protonenpumpenhemmern und ist ein Prodrug, das als schwache Base bei einem pH-Wert von 4.0 innerhalb der Canaliculi durch Protonierung aktiviert wird. Als zyklisches Sulfenamid bindet es irreversibel an die Protonenpumpen in den Parietalzellen und verhindert die Sekretion der Magensäure unabhängig vom auslösenden Faktor. Die Inhibition an sich ist von der Dosis abhängig und führt bei vielen Patienten bereits nach zwei Wochen zu einem Therapieerfolg. [5, 34]

2.2.4.4 Pharmakokinetik

Die Kinetik von Pantoprazol ist bei einer Dosierung zwischen 10 und 80 mg beinahe linear, unabhängig davon, ob die Applikation peroral oder intravenös erfolgt. 98% des Wirkstoffes liegen proteingebunden vor. [34]

Der Protonenpumpenblocker wird fast gänzlich hepatisch metabolisiert. Der Abbau erfolgt über enzymkatalysierte Demethylierungs-, Sulfatierungsreaktionen und Oxidationsprozesse. [1, 34]

Die relativ lange Wirkdauer (2-3 Tage) von Pantoprazol beruht auf der irreversiblen Hemmung der Protonenpumpen. Die Plasmahalbwertszeit (circa 1 Stunde) von Pantoprazol spielt für die Wirkdauer dabei eine untergeordnete Rolle. Erst wenn neue Protonenpumpen synthetisiert wurden, ist die Hemmung der Säureproduktion nicht mehr gegeben. [34]

Circa 80% der Metaboliten werden über die Niere eliminiert, der restliche Teil mit dem Stuhl ausgeschieden. Als Hauptmetabolit gilt Desmethylpantoprazol, dessen Halbwertszeit circa 1.5 Stunden beträgt. [34]

2.2.4.5 Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Die häufigsten Nebenwirkungen während der intravenösen Behandlung mit Pantoloc® sind Kopfschmerzen, Thrombophlebitis und Hauterkrankungen wie Exanthem und Pruritis. [1, 34]

Pantoprazol setzt die Resorption und die damit verbundene Bioverfügbarkeit von Erlotinib, einigen Antimykotika wie Itraconazol und HIV- Arzneistoffen wie Atazanavir herab. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pantoloc® mit einem Cumarinderivat, wie zum Beispiel Warfarin ist eine engmaschige Überwachung der Blutgerinnung notwendig. [1, 34]

Von einer Behandlung mit Pantoloc® ist abzusehen, sofern Überempfindlichkeiten gegenüber einem der Bestandteile des Präparates bestehen. [34]

3 Rationale

Die vorliegende Diplomarbeit hatte zum Ziel, festzustellen, ob diverse Arzneistoffe wie Enoxaparin- Natrium, Metamizol, Dexamethason, Pantoprazol, Diclofenac- Natrium und Metoclopramid einen Einfluss auf die Quantifizierung von CCB haben.

Aus diesem Grund wurden sowohl Plasmaproben von Patienten als auch Arzneistoffe der Co- Medikation einer Festphasenextraktion und anschließender HPLC- Analyse unterzogen. Die resultierenden Chromatogramme wurden hinsichtlich der Retentionszeiten der einzelnen Arzneistoffe miteinander verglichen, um mögliche Peak- Interferenzen zwischen den Arzneistoffen und CCB auszuschließen.

4 Experimenteller Teil

4.1 Studiendesign

Das Kaiser-Franz-Josef-Krankenhaus in Wien stellte für eine multizentrische Phase II Prüfung Plasmaproben von 24 Probanden zur Verfügung. Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden Proben von 3 der 24 Patienten analysiert, nachdem sie per Zufall in zwei Gruppen eingeteilt wurden, nämlich in Arm A und Arm B.

Die Studienteilnahme ist auf neun Wochen begrenzt. In dieser Zeit absolvieren die Teilnehmer drei Zyklen zu je drei Wochen. Es werden allen Probanden in den Wochen 1, 4 und 7 am jeweils 1. und 5. Tag Plasmaproben entnommen.

Nachdem die Studienteilnehmer die erste Xeloda® Tablette nach dem Frühstück eingenommen haben, werden sowohl am 1. Tag nach 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 und 360 Minuten als auch am 5. Tag nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten Blutproben entnommen.

Den Probanden aus Arm A wird CCB in der 1., 2., 4., 5., 7. und 8. Woche verabreicht, zusätzlich werden Cetuximab in der 3. bis 7. Woche und Oxaliplatin in der 7. Woche gegeben.

Die Studienteilnehmer aus Arm B erhalten CCB ebenfalls in der 1., 2., 4., 5., 7. und 8. Woche, Cetuximab jedoch in den Wochen 1, 8 und 9 und Oxaliplatin in der 7. Woche.

Die Patienten nehmen Capecitabin peroral in der Dosis 1000 mg/m² zweimal täglich für zwei Wochen ein. Die Dosis von Cetuximab beträgt anfangs 400 mg/m², dann 250 mg/m² wöchentlich und von Oxaliplatin 130 mg/m² bei intravenöser Applikation.

4.1.1 Patientendaten

Tab. 1: Patientendaten

	Arm A	Arm B	
	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Alter	71	55	52
Geschlecht	♂	♂	♂
Gewicht [kg]	77	92	81
Größe [cm]	173	188	176
Diagnose	Fortgeschrittenes Kolorektalkarzinom mit Mutation des KRAS "Wildtyp" Gens		

4.2 Quantifizierung von Capecitabin und dessen Metaboliten mittels Eichgeraden

4.2.1 Herstellung der Konzentrationen von CCB und DFUR/DFUR

Sowohl CCB als auch DFUR und DFUR liegen in Pulverform vor. Um eine Standardlösung mit der Konzentration von 1 mg/ml zu erhalten, werden circa 1 mg pro Substanz mit Aqua bidestillata verdünnt, wobei die Aqua bidest.- Menge von der jeweiligen Substanzeinwaage abhängt. Anschließend erfolgt die Lagerung der hergestellten Standardlösungen in Eppendorfgläsern bei -80 °C.

Die zur Erstellung einer Eichgeraden benötigten Konzentrationen von CCB, DFUR und DFUR werden wie folgt hergestellt:

Sind die Standardlösungen von CCB, DFUR und DFUR aufgetaut, werden sie am Vortex- Mixer gemischt. Anschließend werden 20 µl der CCB- Standardlösung mit 1980 µl Plasma beziehungsweise 20 µl der DFUR- und 20 µl der DFUR- Lösung

zusammen mit 1960 µl Plasma gut durchmischt, wobei man jeweils Stammlösungen mit einer Konzentration von 10 µg/ml erhält.

Nun entnimmt man 1 ml Lösung und gibt diesen zu 1 ml Plasma, das bereits in einer Epruvette vorgelegt wurde, durchmischt am Vortex- Mixer und entnimmt wieder 1 ml. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis eine Konzentration von 0.156 µg/ml erreicht ist.

Verdünnungsschema von Capecitabin und dessen Metaboliten:

10.000 µg/ml	Stammlösung von CCB/ DFCR und DFUR
5.000 µg/ml	CCB/ DFCR und DFUR (aus 1 ml Plasma + 1 ml 10.000 µg/ml)
2.500 µg/ml	CCB/DFCR und DFUR (aus 1 ml Plasma + 1 ml 5.000 µg/ml)
1.250 µg/ml	CCB/DFCR und DFUR (aus 1 ml Plasma + 1 ml 2.500 µg/ml)
0.625 µg/ml	CCB/DFCR und DFUR (aus 1 ml Plasma + 1 ml 1.250 µg/ml)
0.312 µg/ml	CCB/DFCR und DFUR (aus 1 ml Plasma + 1 ml 0.625 µg/ml)
0.156 µg/ml	CCB/DFCR und DFUR (aus 1 ml Plasma + 1 ml 0.312 µg/ml)

4.2.2 Durchführung der Festphasenextraktion

Nach dem Vortexen der Proben werden die Kartuschen auf die Vakuum-Festphasen- Extraktionseinheit aufgesteckt. Danach erfolgt das Anlegen eines Vakuums von circa -300 mbar. Die Aktivierung mit 1 ml Methanol und nachfolgende Konditionierung mit 1 ml Aqua bidest. der Kartuschen von CCB und DFCR/DFUR findet anschließend statt.

Es wird 1 ml jeder Konzentration aufgebracht, wobei man bei DFCR und DFUR die Konzentration der Stammlösung (10 µg/ml) weglässt. Bezogen auf Capecitabin werden die Kartuschen mit 1 ml Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v) gewaschen und mit 1 ml Methanol eluiert, was bedeutet, dass das Vakuum abgeschaltet wird und man die Kartuschen verschließt. Im Gegensatz zu CCB fällt bei DFCR/DFUR der letzte Arbeitsschritt weg, das heißt, man fängt bereits Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v) auf.

In beiden Fällen werden die Kartuschen mit den Eluaten auf Eproutetten gesetzt und anschließend drei Minuten lang bei 1000 U/min in die Zentrifuge gestellt. Zuletzt erfolgt die Überführung der zentrifugierten Eluate in Vials, in denen sie mittels HPLC analysiert werden und so der Erstellung von Eichgeraden dienen.

Die Patientenproben werden für die Festphasenextraktion wie die Standardlösungen im Dri-Block® bei einer maximalen Temperatur von 37 °C aufgetaut, dann jedoch vor der Extraktion bei 5000 U/min für 3.5 Minuten zentrifugiert. Außerdem werden nur 0.9 ml Probe, 0.9 ml Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v) und 0.9 ml MeOH anstatt 1 ml aufgetragen.



Abb. 12: Vakuum- Festphasenextraktionsapparatur [40]

4.2.3 Berechnungen der Konzentrationen von CCB und DFCR/DFUR mittels Eichgeraden

Um die Konzentrationen von Capecitabin und dessen Metaboliten im Plasma der Patienten ermitteln zu können, ist die Erstellung von Eichgeraden nötig. Mittels folgender Gleichung: $y = kx + d$ und anschließender Umwandlung dieser in $x = y/k$, erhält man die Konzentrationen.

k oder slope stellt die Steigerung der Geraden dar, x die Konzentration, d den Abschnitt auf der y- Achse und y die Peakfläche, wobei die Eichgerade das k und die Probenanalyse mittels HPLC die Peakfläche liefert.

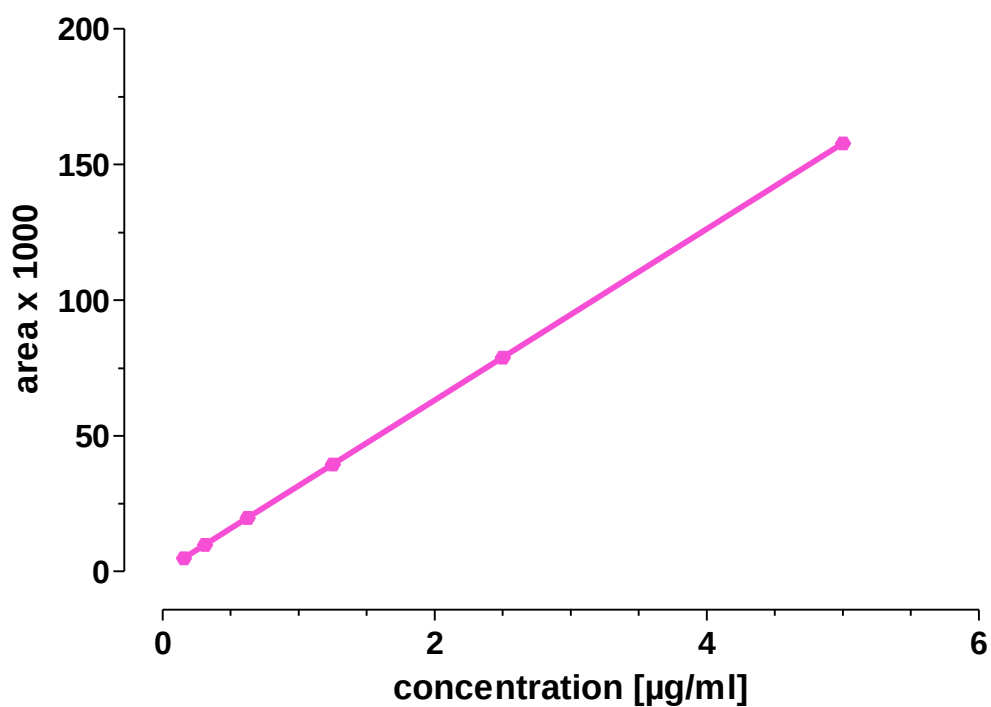


Abb. 13: Eichgerade von CCB

Tab. 2: Statistische Parameter der Eichgeraden von CCB [40]

	CCB
Best-fit values	
Slope	31.56 ± 0.1242
Y-intercept when X=0.0	-0.8449 ± 0.2928
X-intercept when Y=0.0	0.02677
95% Confidence Intervals	
Slope	31.22 to 31.91
Y-intercept when X=0.0	-1.658 to - 0.03219
X-intercept when Y=0.0	0.001028 to 0.05213
Goodness of Fit	
r^2	0.9999
Data	
Number of X values	6

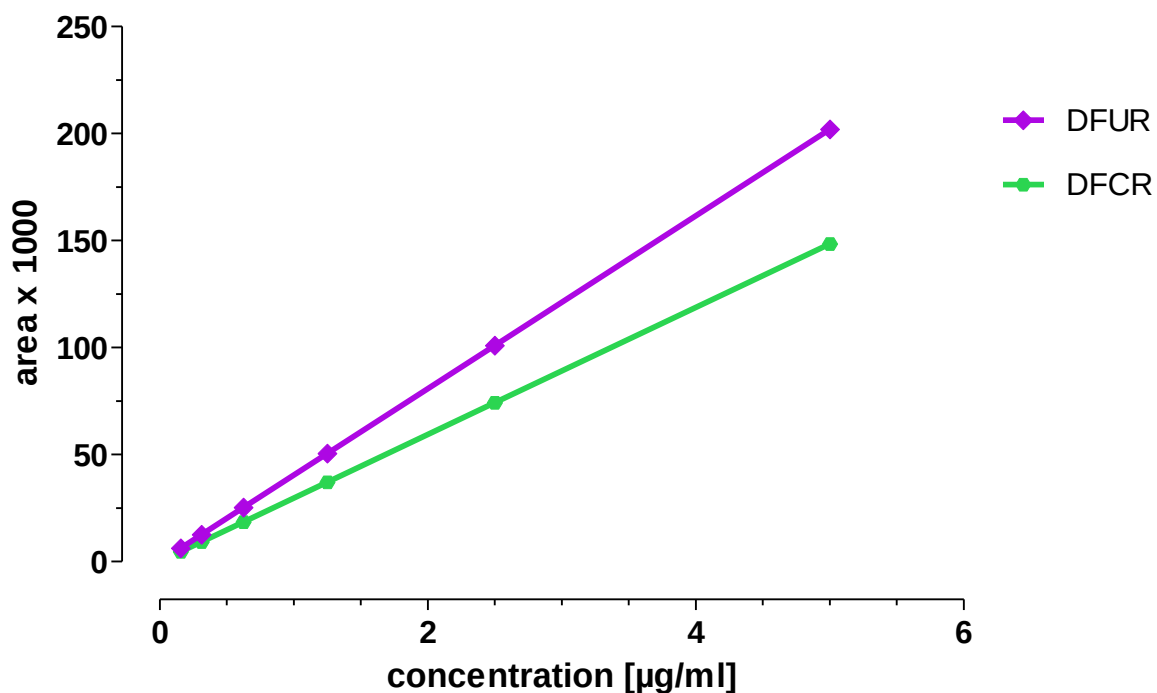


Abb. 14: Eichgeraden von DFCR und DFUR

Tab. 3: Statistische Parameter der Eichgeraden von DFCR und DFUR [40]

	DFCR	DFUR
Best-fit values		
Slope	29.70 ± 0.4447	40.40 ± 1.038
Y-intercept when X=0.0	-5.243 ± 1.048	4.803 ± 2.446
X-intercept when Y=0.0	0.1765	-0.1189
95% Confidence Intervals		
Slope	28.46 to 30.93	37.52 to 43.28
Y-intercept when X=0.0	-8.152 to -2.333	-1.987 to 11.59
X-intercept when Y=0.0	0.08088 to 0.2671	-0.3026 to 0.04687
Goodness of Fit		
r^2	0.9991	0.9974
Data		
Number of X values	6	6

4.3 Co- Medikation

Krebspatienten erhalten aufgrund diverser Co- Morbiditäten beziehungsweise Zytostatika induzierter Begleiterscheinungen eine Co- Medikation.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden nachfolgende Arzneistoffe der Co- Medikation analysiert.

4.3.1 Arzneistoffdaten

Tab. 4: Indikation, Dosierungs- und Einnahmeschema der Arzneistoffe

Arzneistoff	Indikation	Dosis	Zeitpunkt der Einnahme	c _{max} (µg/ml)
Diclofenac-Na	Schmerzen	75 mg	bei Bedarf	2.5
Enoxaparin-Natrium	Prophylaxe	20-40 mg	unterschiedlich	4
Metamizol	Schmerzen	20 Tropfen	bei Bedarf	8
Pantoprazol	Nausea, Magen-u. Darmgeschwüre	40 mg	eine halbe Stunde vor dem Frühstück	2.5
Dexamethason	Schmerzen, Übelkeit	variable Dosierung	vor dem Frühstück	66
Metoclopramid-hydrochlorid	Nausea	1-3 x tgl. 10 mg	bei Bedarf	1000

4.3.2 Berechnungen der Arzneistoffkonzentrationen, deren Herstellung und Aufarbeitung

Um festzustellen, ob die Arzneistoffe der Prä- Medikation in irgendeiner Weise die Quantität des Chemotherapeutikums und seiner Metaboliten beeinflussen, wurden mit Aqua bidest. Konzentrationen der Arzneistoffe hergestellt, die jener in der Literatur angegebenen c_{max} gleichen, die nach Gabe einer bestimmten Dosis des jeweiligen Arzneistoffes erreicht wird.

Diclofenac-Natrium

3000 µl.....75 mg
 75 mg3 ml
 25 mg/ml.....25000 µg/ml

2.5 µg/ml..... $C_{\max}$ [37]

Verdünnung:

25000 µg.....250 µg/ml

a) 10 µl Diclofenac-Natrium® + 990 µl Aqua bidest.

250 µg.....2.5 µg/ml

- 1) 20 µl von Verdünnung a) + 1980 µl Aqua bidest.....2.5 µg/ml
- 2) 1000 µl von Verdünnung 1) + 1000 µl Aqua bidest.....1.25 µg/ml
- 3) 1000 µl von Verdünnung 2) + 1000 µl Aqua bidest.....0.625 µg/ml

Enoxaparin-Natrium

400 µl.....40 mg	VD= 40 mg	40000 µg= 10000 ml (10 l)
40 mg.....0,4 ml	40000 µg/ml	
4 µg/ml..... $C_{\max}$ [26]	4 µg/ml	

Verdünnung:

40000 µg.....400 µg/ml

a) 10 µl Lovenox® + 990 µl Aqua bidest.

400µg4 µg/ml

- 1) 20 µl von Verdünnung a) + 1980 µl Aqua bidest.....4 µg/ml
- 2) 1000 µl von Verdünnung 1) + 1000 µl Aqua bidest.....2 µg/ml
- 3) 1000 µl von Verdünnung 2) + 1000 µl Aqua bidest.....1 µg/ml

Metamizol

500000 µg/ ml

500000 µg.....5000 µg/ml

8 µg/ml..... C_{max} [38]

Verdünnung:

a) 10 µl von Novalgin® + 990 µl Aqua bidest.

5000 µg.....50 µg/ml

b) 10 µl von Verdünnung a + 990 µl Aqua bidest.

1) 320 µl von Verdünnung b) + 1680 µl Aqua bidest.....8 µg/ml

2) 1000 µl von Verdünnung 1) + 1000 µl Aqua bidest.....4 µg/ml

3) 1000 µl von Verdünnung 2) + 1000 µl Aqua bidest.....2 µg/ml

Pantoprazol

4 mg/ml

4000 µg/ml

2.5 µg/ml..... C_{max} [34]

4000 µg.....40 µg/ml

Verdünnung:

a) 10 µl von Pantoloc® + 990 µl Aqua bidest.

40 µg.....2.5 µg/ml

1) 125 µl von Verdünnung a) + 1875 µl Aqua bidest.....2.5 µg/ml

2) 1000 µl von Verdünnung 1) + 1000 µl Aqua bidest.....1.25 µg/ml

3) 1000 µl von Verdünnung 2) + 1000 µl Aqua bidest.....0.625 µg/ml

Die gebrauchsfertige Injektionslösung wurde mit 0.9%iger Natriumchloridlösung laut Angabe des Beipackzettels hergestellt. [39]

Dexamethason

4000 µg/ml

4000 µg.....66 µg/ml

66 µg/ml.....C_{max}

Verdünnung:

- 1) 33.0 µl von Dexamethason® + 1967 µl Aqua bidest.....66 µg
- 2) 1000 µl von Verdünnung a) + 1000 µl Aqua bidest.....33 µg
- 3) 1000 µl von Verdünnung 1) + 1000 µl Aqua bidest.....16.5 µg

Metoclopramid

10 mg/2 ml

5 mg/ml

5000 µg/ml

1000 µg/ml.....C_{max}

5000 µg.....1000 µg/ml

Verdünnung:

- 1) 400 µl von Paspertin® + 1600 µl Aqua bidest.....1000 µg
- 2) 1000 µl von 1) + 1000 µl Aqua bidest.....500 µg
- 3) 1000 µl von 2) + 1000 µl Aqua bidest.....250 µg

Aufarbeitung der hergestellten Arzneistoffkonzentrationen

Die Festphasenextraktion der hergestellten Arzneistoffkonzentrationen wurde analog zu jener von CCB, DFCR und DFUR in den Patientenproben durchgeführt und die Eluate anschließend unter denselben Bedingungen wie bei CCB und dessen Metaboliten mittels HPLC analysiert (siehe 4.2.2).

4.4 HPLC- Analyse

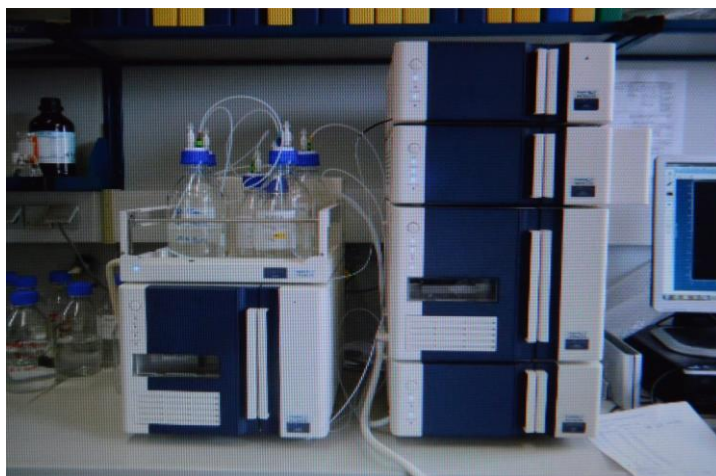


Abb. 15: HPLC- System [40]

Tab. 5: HPLC- Analysebedingungen

VWR® HITACHI Chromaster HPLC- System		
	CCB- isokratisch	DFCR/DFUR- Gradient
Trennsäule	EcoCART 125-3 LiChrospher 100 RP-18e (5 µm) (Merck KGaA)	Discovery RP Amide C16 (15 cm x 4.6 mm; 5 µm) (SUPELCO Analytical)
Vorsäule	LiChroCART 4-4 LiChrospher 100 RP-18 (5 µm)	LiChroCART 4-4 LiChrospher 100 RP-18 (5 µm)
Säulenofen	5310	5310
Säulentemperatur	36 °C	36 °C
Eluenten	MeOH/Aqua bidest. (50/50%, v/v)	A: Ammonacetat/MeOH (90/10%, v/v) B: Ammonacetat/MeOH (10/90%, v/v)
Injektionsvolumen	10 µl	30 µl
Analysenzeit	10 min	30 min
Retentionszeiten	~ 5.8 min	DFCR: ~ 5.6 min DFUR: ~ 5.9 min
Flussrate	0.8 ml/min	0.8 ml/min
Druck	~ 60 bar	~ 60 bar
Wellenlänge	240 nm	280 nm
UV Detektor	5410	5410
Auto Sampler	5210	5210
Pumpe	5110	5110
Software	Chromaster	Chromaster

Eluenten- Herstellung

Im Fall von CCB werden Aqua bidest. und MeOH (% v/v) im Verhältnis 50:50 gemischt, am Magnetrührer wenige Minuten durchmischt und anschließend mittels Ultraschallbad 90 Minuten lang entgast.

Bezüglich DFCR und DFUR werden zwei Eluenten, Eluent A und B, hergestellt, wobei A eine Lösung von Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (90/10%, v/v) und B eine Lösung von Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (10/90%, v/v) ist.

Zur Herstellung des Eluenten A werden 0.770 g Ammonacetat in 1000 ml Aqua bidestillata gelöst und anschließend am Magnetrührer gut gemischt. Aus diesem Liter Lösung werden 100 ml entnommen und diese durch 100 ml Methanol ersetzt. Die aus der Lösung entnommenen 100 ml versetzt man mit 900 ml Methanol und erhält so Eluent B. Abschließend erfolgt die Durchmischung beider Eluenten am Magnetrührer und ihre Entgasung im Ultraschallbad für 90 Minuten.

4.5 Mischungen, Arzneistoffe, Reagentien und Chemikalien

Tab. 6: Mischungen

Mischungen
Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v)
Aqua bidest./MeOH (50/50%, v/v)
Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (90/10%, v/v)
Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (10/90%, v/v)
Phosphatpuffer: 10 mmol $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ in 1000 ml Aqua bidest., Einstellung mit Phosphorsäure auf pH 7.4

Tab. 7: Arzneistoffe

Arzneistoff	Handelsname	Hersteller
Diclofenac-Natrium	Diclofenac Genericon 75 mg Ampullen	Genericon Pharma GesmbH, Graz
Enoxaparin-Natrium	Lovenox® 40 mg- Spritzampullen	Sanofi- aventis GmbH, Wien
Metamizol-Natrium * 1 H ₂ O	Novalgin® 1.0 g- Ampullen	Sanofi- aventis GmbH, Wien
Pantoprazol als Natrium Sesquihydrat	Pantoloc® 40 mg- Trocken-substanz	Nycomed Pharma GmbH, Wien
Physiologische NaCl- Lösung	Natrium chloratum physiologicum 0.9 %	Meditrade Medicare Medizinprodukte GmbH & Co. KG, Kufstein
Dexamethason	Dexamethason "Nycomed" 4 mg- Ampullen	Nycomed Pharma GmbH, Wien
Metoclopramidhydrochlorid als Monohydrat	Paspertin® 10 mg- Ampullen	Abbott GesmbH, Wien

Verwendete Behälter

75 mg Diclofenac-Natrium in einer Ampulle zu 3 ml Injektionslösung

40 mg Enoxaparin-Natrium in einer Fertigspritze zu 0.4 ml Injektionslösung

500 mg Metamizol-Natrium x 1 H₂O in 1 ml Injektionslösung

40 mg Pantoprazol als Natrium Sesquihydrat in einer Durchstechflasche

4 mg Dexamethason in einer Ampulle zu 1 ml Injektionslösung

10 mg Metoclopramidhydrochlorid als Monohydrat in einer Ampulle zu 2 ml Injektionslösung

Tab. 8: Reagentien und Chemikalien

Reagentien und Chemikalien	Hersteller
Methanol	Merck KGaA
Ammonacetat	ALDRICH Chemie
Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat	Merck KGaA
Aqua bidest.	Department für Pharmakognosie Universität Wien

4.6 Laborausstattung

Tab. 9: Laborausstattung

Geräte und Materialien	Bezeichnung	Hersteller
Analysenwaage	Sartorius handy H110	SARTORIUS Mechatronics Austria GmbH
Heizblock	DRI-BLOCK® DB 2A	Techne
Magnetrührer	MR 3001 K	HEIDOLPH Instruments GmbH & Co. KG
Mini- Schüttler	Vortex Mixer	VELP® Scientifica
Vakuumkammer	Vakuum-Festphasen-Extraktionseinheit	ALLTECH
Zentrifuge klein	Galaxy 16DH	VWR® International
Zentrifuge groß	Labofuge 400 FUNCTION Line	HERAEUS Instruments GmbH
Ultraschallbad	BANDELIN SONOREX RK 510	BANDELIN electronic GmbH & Co. KG
Kartuschen	Oasis® HLB 1cc, 30 mg sorbent 30 µg particle size	WATERS Corporation, Milford, USA
Mikropipetten	Eppendorf Research: 2-20 µl, 100-1000 µl	Eppendorf AG
Pipettenspitzen	Universal: 2-200 µl (gelb), 50-1000 µl (blau)	VWR® International
Vials	2-SV (A)	CHROMACOL®

4.7 Verwendete Software- Programme

Microsoft® Office Word 2000 & 2010: Verfassen der Diplomarbeit

Microsoft® Office Paint 2010: Chromatogramme

Microsoft® Office Excel 2000 & 2010: Berechnungen und Erstellen von Tabellen

Graph Pad Prism® 5.0: Kurven und Berechnungen

HSM® Steuerungs- und Integrationssoftware: HPLC- System- Software

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Plasmakonzentrationen und Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 und 7

Die folgenden Seiten zeigen Darstellungen der Plasmakonzentrationen und den dazugehörigen Zeitkurven von Patient 5, 6 und 7 mit Xeloda®- Therapie, deren Plasmaproben in den Wochen 1, 4 und 7 an Tag 1 und 5 analysiert wurden.

Die Plasmakonzentrationswerte der drei Patienten sind im Rahmen einer Studie entstanden und daher auch Teil der Arbeit von Frau Mag. Dr. Veronika Schreiber.

5.1.1 Patient 5

Tab. 10: CCB- Plasmakonzentrationen von Patient 5

CCB ($\mu\text{g/ml}$)					
Pat. 5	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.827	0.000	3.783	2.305
	90	2.066	7.205	4.756	4.676
	120	3.777	5.282	1.911	3.657
	150	3.793	1.901	1.711	2.468
	180	5.339	0.501	1.128	2.323
	240	0.862			0.862
	300				
	360				
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.051	0.000	0.017
	60	0.168	0.165	4.037	1.456
	90	7.513	1.039	10.032	6.195
	120	9.781	2.757	8.102	6.880
	150				

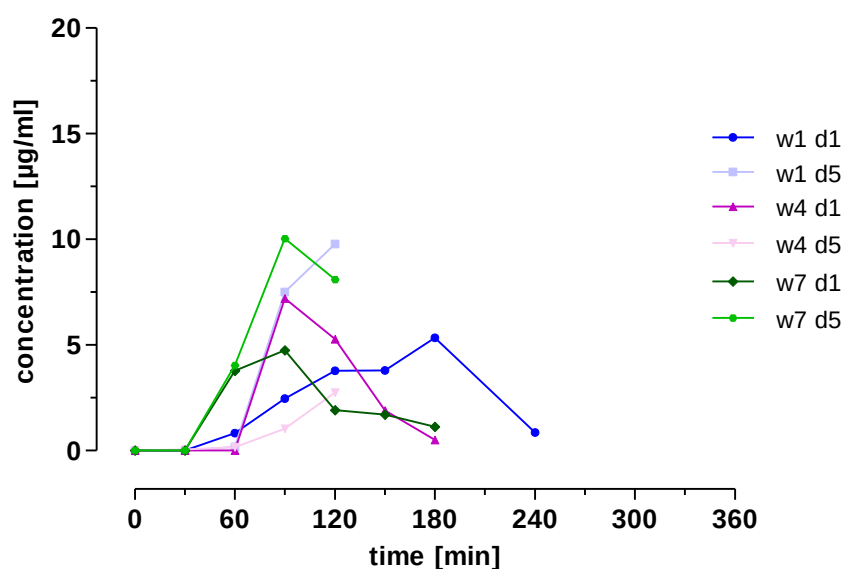


Abb. 15: CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 5

Tab. 11: DFCR- Plasmakonzentrationen von Patient 5

DFCR (µg/ml)					
Pat. 5	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.394	0.431	1.700	0.842
	90	1.040	4.663	2.889	2.864
	120	1.721	12.414	1.761	5.299
	150	2.377	12.492	1.566	5.478
	180	2.801	10.919	1.401	5.040
	240	1.562	7.670	0.596	3.276
	300	0.549	5.030		2.789
	360				
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.000	0.000	1.569	0.523
	90	2.286	0.667	4.397	2.450
	120	2.684	1.566	6.313	3.521

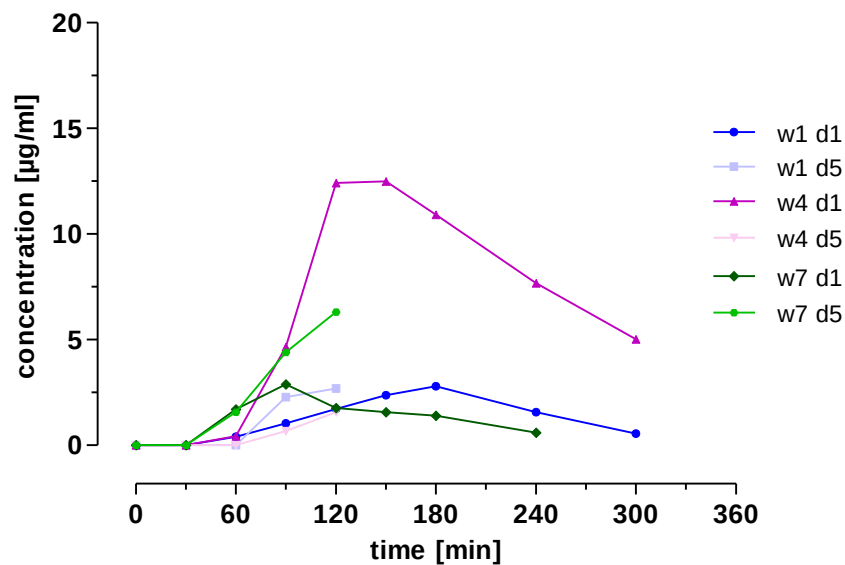


Abb. 16: DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 5

Tab. 12: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 5

DFUR (µg/ml)					
Pat. 5	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.300	0.000	1.733	0.877
	90	0.703	0.342	4.047	1.687
	120	1.250	1.646	2.510	1.802
	150	1.688	1.366	2.267	1.774
	180	2.334	1.074	1.725	1.711
	240	1.262	0.588	0.653	1.262
	300	0.485	0.433	0.191	0.369
	360	0.171	0.223		0.197
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.000	0.000	0.000
	60	0.000	0.000	0.767	0.256
	90	2.530	0.344	2.765	1.879
	120	3.913	1.064	5.270	3.416

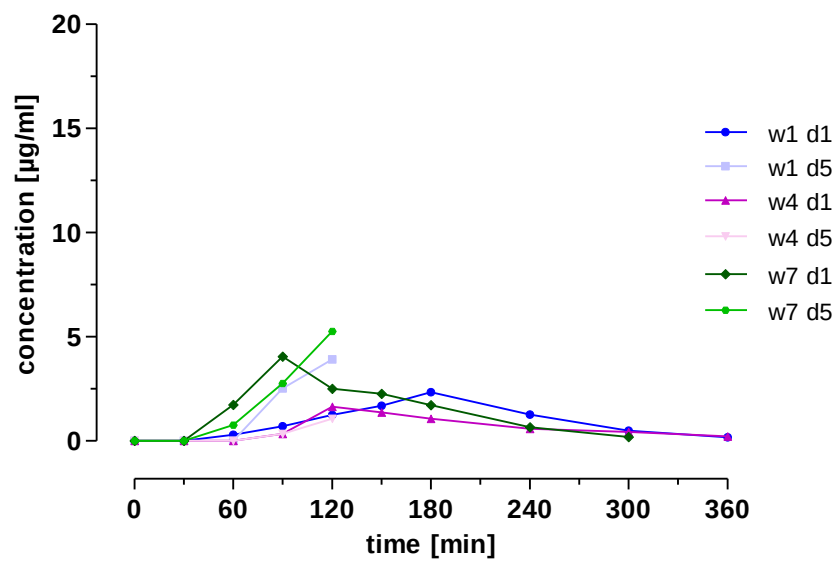


Abb. 17: DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 5

5.1.2 Patient 6

Tab. 13: CCB- Plasmakonzentrationen von Patient 6

CCB ($\mu\text{g/ml}$)					
Pat. 6	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.209	19.433	11.654	10.432
	60	28.134	4.027	5.209	12.457
	90	6.946	1.144	1.860	3.317
	120	2.025	0.450	1.001	1.158
	150	1.004	0.200	0.399	0.534
	180	0.349		0.143	0.246
	240	0.057			0.057
	300				
	360				
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	15.168	5.146	2.953	7.756
	60	7.674	5.767	13.324	8.922
	90	2.576	6.749	3.508	4.278
	120	1.115	1.743	1.667	1.508

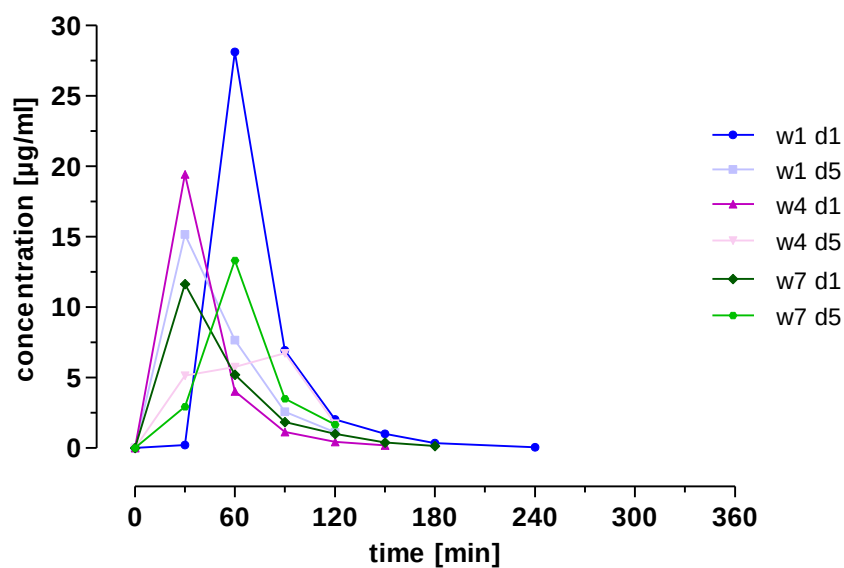


Abb. 18: CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 6

Tab. 14: DFCR- Plasmakonzentrationen von Patient 6

DFCR (µg/ml)					
Pat. 6	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.263	9.680	6.397	5.446
	60	10.387	5.256	6.475	7.373
	90	7.508	2.987	3.135	4.543
	120	4.744	1.663	2.098	2.835
	150	2.882	1.091	1.057	1.677
	180	1.320	0.434	0.764	0.839
	240	0.380		0.172	0.276
	300				
	360				
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	8.562	3.724	2.148	4.811
	60	6.704	3.815	7.444	5.988
	90	4.397	6.152	3.785	4.778
	120	3.020	3.162	2.515	2.899

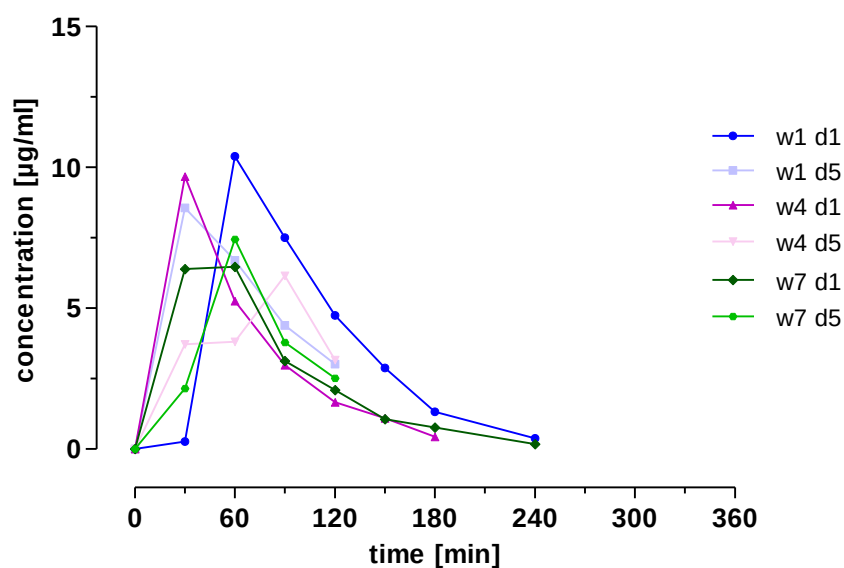


Abb. 19: DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 6

Tab. 15: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 6

DFUR (µg/ml)					
Pat. 6	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.134	8.765	7.265	5.388
	60	6.436	6.500	7.686	6.874
	90	6.094	2.772	3.450	4.105
	120	3.975	1.557	2.089	2.540
	150	2.470	0.772	0.975	1.406
	180	1.351	0.240	0.574	0.722
	240	0.522		0.173	0.347
	300				
	360				
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	8.161	2.745	1.948	4.285
	60	7.329	3.282	9.752	6.788
	90	4.416	5.218	5.376	5.003
	120	2.696	2.696	2.797	2.730

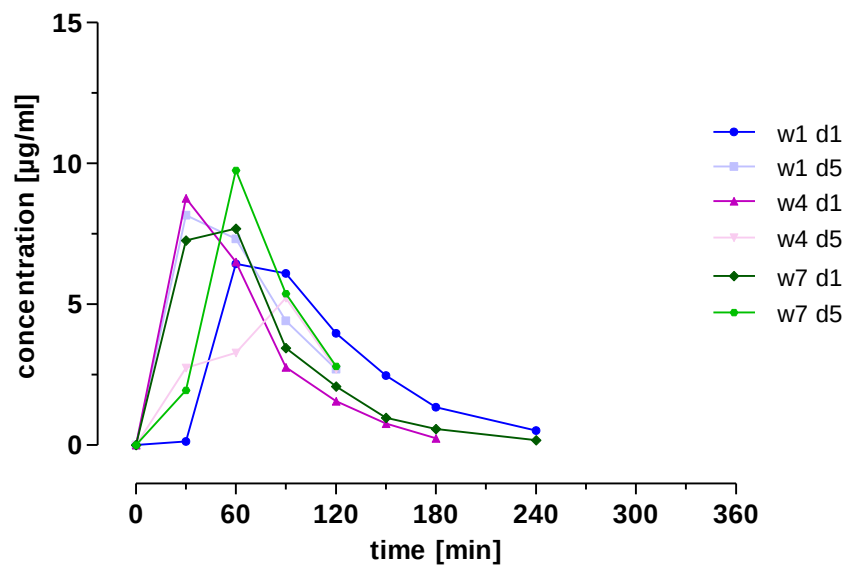


Abb. 20: DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 6

5.1.3 Patient 7

Tab. 16: CCB- Plasmakonzentrationen von Patient 7

CCB ($\mu\text{g/ml}$)					
Pat. 7	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	3.761	6.854	1.394	4.003
	60	3.051	14.144	5.155	7.450
	90	3.007	4.664	11.274	6.315
	120	2.563	2.554	6.220	3.779
	150	0.276	1.847	3.238	1.787
	180	0.041	1.052	1.730	0.941
	240		0.193	0.669	0.446
	300				
	360				
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.087	24.227	3.980	9.765
	60	14.312	7.719	22.247	14.759
	90	11.318	4.870	9.506	8.565
	120	6.378	4.173	3.932	4.828

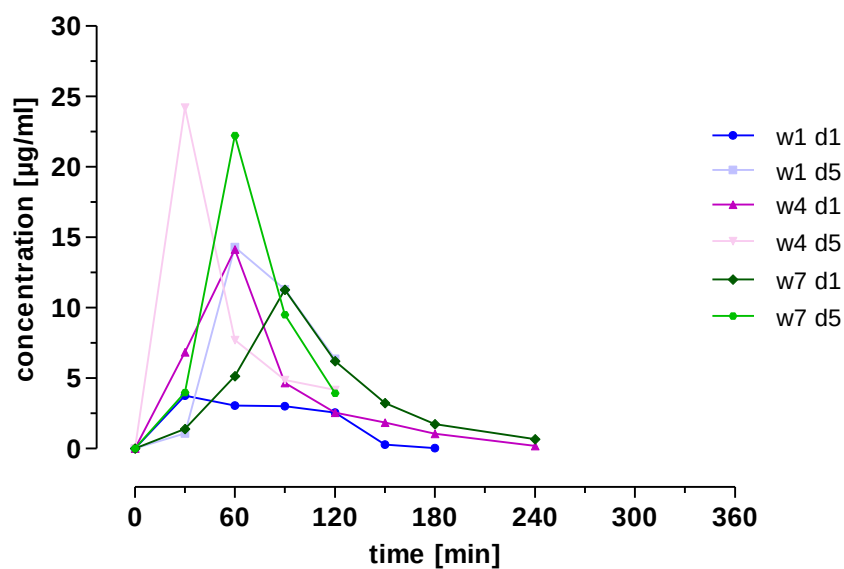


Abb. 21: CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 7

Tab. 17: DFCR- Plasmakonzentrationen von Patient 7

DFCR (µg/ml)					
Pat. 7	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	3.872	2.104	2.505	2.827
	60	4.811	6.175	4.189	5.058
	90	6.057	4.431	6.471	5.653
	120	5.980	3.455	6.455	5.297
	150	2.943	2.616	4.943	3.501
	180	1.418	1.727	3.576	2.240
	240	0.670	0.848	2.182	1.233
	300		0.189	1.232	0.711
	360			0.909	0.909
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	5.781	2.411	2.731
	60	2.886	4.327	9.603	5.605
	90	3.636	3.562	9.337	5.512
	120	6.182	3.172	8.010	5.788

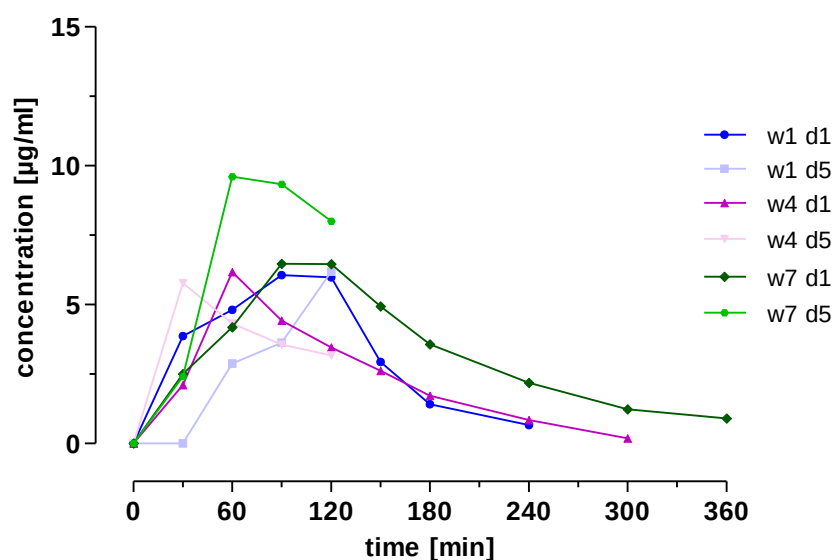


Abb. 22: DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 7

Tab. 18: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 7

DFUR (µg/ml)					
Pat. 7	Zeit (min)	Woche 1	Woche 4	Woche 7	Mittelwert
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	1.834	1.562	0.480	1.292
	60	3.240	5.248	2.359	3.616
	90	5.111	4.042	5.755	4.969
	120	5.567	3.215	4.730	4.504
	150	2.210	2.314	4.181	2.902
	180	0.995	1.416	2.797	1.736
	240	0.309	0.535	1.163	0.669
	300		0.191	0.545	0.368
	360			0.218	0.218
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	4.280	1.124	1.802
	60	1.297	3.757	6.255	3.770
	90	1.772	2.916	7.713	4.134
	120	4.007	2.661	6.203	4.290

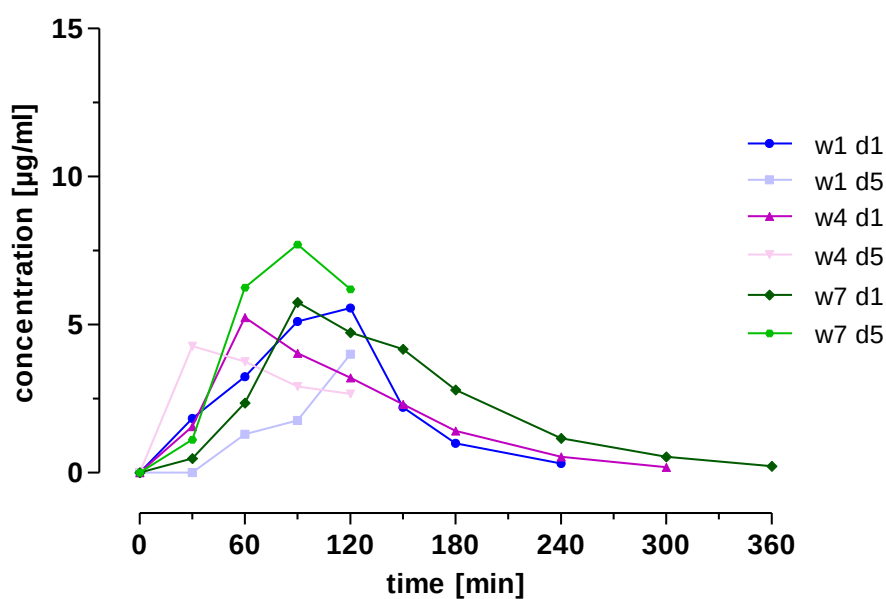


Abb. 23: DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 7

5.2 Vergleich der Plasmakonzentrationen und Plasmakonzentrations– Zeitkurven aller Patienten

Tab. 19: Woche 1, CCB- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

CCB (µg/ml)				
Woche 1	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.209	3.761
	60	0.827	28.134	3.051
	90	2.066	6.946	3.007
	120	3.777	2.025	2.563
	150	3.793	1.004	0.276
	180	5.339	0.349	0.041
	240	0.862	0.057	
	300			
	360			
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	15.168	1.087
	60	0.168	7.674	14.312
	90	7.513	2.576	11.318
	120	9.781	1.115	6.378

Aus den Kurvenverläufen geht hervor, dass an Tag 1 die Plasmakonzentration von CCB des Patienten 6 im Gegensatz zu den beiden anderen Patienten deutlich erhöht ist. Sie beträgt beinahe 30 µg/ml und ist nach 60 Minuten erreicht. Im Vergleich zu den beiden anderen Pati-

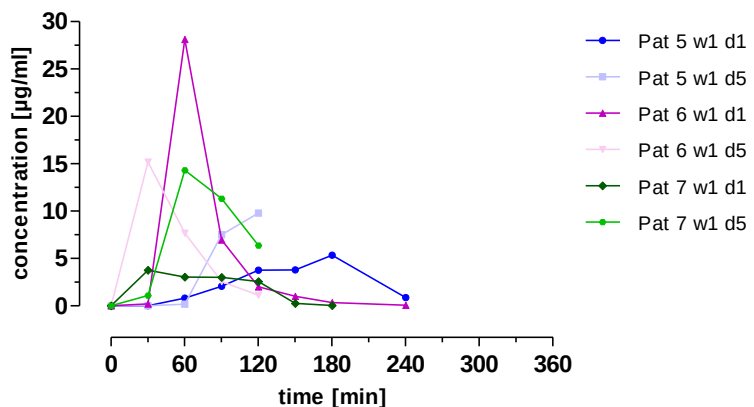


Abb. 24: Woche 1, CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

enten erreicht Patient 7 an Tag 1 keinen höheren Wert als 3.761 µg/ml, an Tag 5 andererseits eine c_{max} von 14.312 µg/ml.

Bei Patient 5 steigen die Werte für CCB am ersten Tag im Allgemeinen langsam an und sind relativ niedrig, sodass erst nach 180 Minuten eine c_{max} von nur 5.339 µg/ml erreicht wird.

Tab. 20: Woche 4, CCB- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

CCB (µg/ml)				
Woche 4	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat.7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	19.433	6.854
	60	0.000	4.027	14.144
	90	7.205	1.144	4.664
	120	5.282	0.450	2.554
	150	1.901	0.200	1.847
	180	0.501		1.052
	240			0.193
	300			
	360			
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.051	5.146	24.227
	60	0.165	5.767	7.719
	90	1.039	6.749	4.870
	120	2.757	1.743	4.173

Anhand der Kurvenverläufe an Tag 1 kann man feststellen, dass bei Patient 6 nach 30 Minuten eine c_{max} von 19.433 µg/ml erreicht ist. Die Blutproben von Patient 5 und 7 weisen erst nach 90 beziehungsweise 60 Minuten die maximale Konzentration an CCB auf. Im Gegensatz

zu den beiden anderen Patienten ist bei Patient 6 nach 180 Minuten kein CCB mehr im Blut nachweisbar.

An Tag 5 sind bei Patient 5 nur geringe Konzentrationen an CCB messbar, im Vergleich dazu liegt die c_{max} bei Patient 7 nach 30 Minuten bei 24.227 µg/ml.

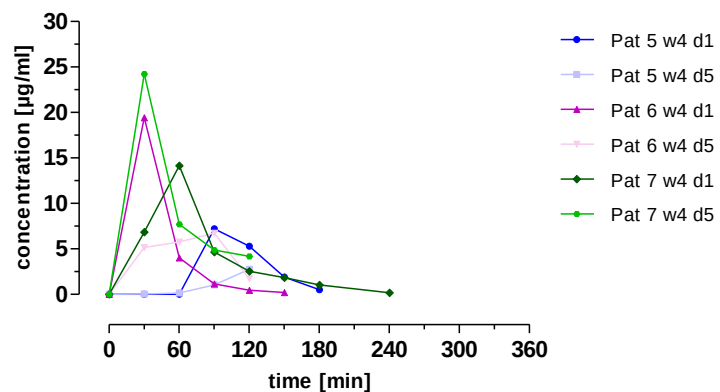


Abb. 25: Woche 4, CCB- Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

Tab. 21: Woche 7, CCB- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

CCB (µg/ml)				
Woche 7	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	11.654	1.394
	60	3.783	5.209	5.155
	90	4.756	1.860	11.274
	120	1.911	1.001	6.220
	150	1.711	0.399	3.238
	180	1.128	0.143	1.730
	240			0.669
	300			
	360			
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	2.953	3.980
	60	4.037	13.324	22.247
	90	10.032	3.508	9.506
	120	8.102	1.667	3.932

In der siebenten Woche ist der c_{max} -Wert von Patient 5 an Tag 1 deutlich geringer als jener der beiden anderen Patienten. Die maximale Plasmakonzentration an CCB wird bei Patienten 5 und 7 nach 90 Minuten und bei Patient 6 nach 30 Minuten gemessen. An Tag 5 sind

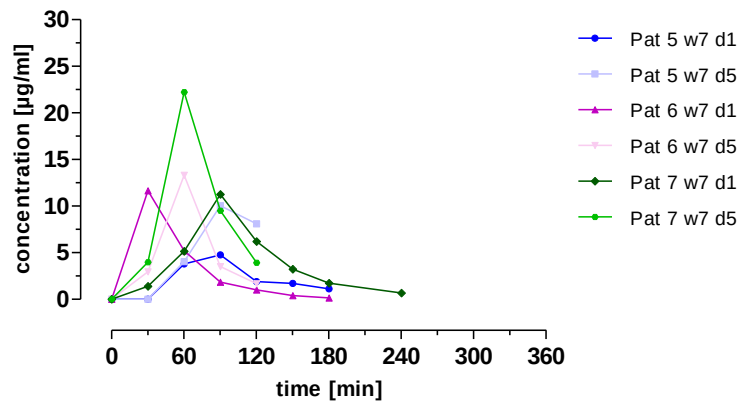


Abb. 26: Woche 7, CCB-Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

die Konzentrationen an CCB von Patient 5 mit jenen des Patienten 6 vergleichbar. Die c_{max} beträgt bei Patient 7 22.247 µg/ml, folglich ist diese deutlich höher als bei den beiden anderen Patienten.

Tab. 22: Woche 1, DFCR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

DFCR (µg/ml)				
Woche 1	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.263	3.872
	60	0.394	10.387	4.811
	90	1.040	7.508	6.057
	120	1.721	4.744	5.980
	150	2.377	2.882	2.943
	180	2.801	1.320	1.418
	240	1.562	0.380	0.670
	300	0.549		
	360			
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	8.562	0.000
	60	0.000	6.704	2.886
	90	2.286	4.397	3.636
	120	2.684	3.020	6.182

In Woche 1 unterscheiden sich die Werte der DFCR-Plasmakonzentrationen von Patient 6 und 7 an Tag 1 nur bezüglich der nach 60 Minuten abgenommenen Blutprobe, ansonsten differieren sie nicht wesentlich im Gegensatz zu Patient 5, der nur geringe DFCR- Konzen-

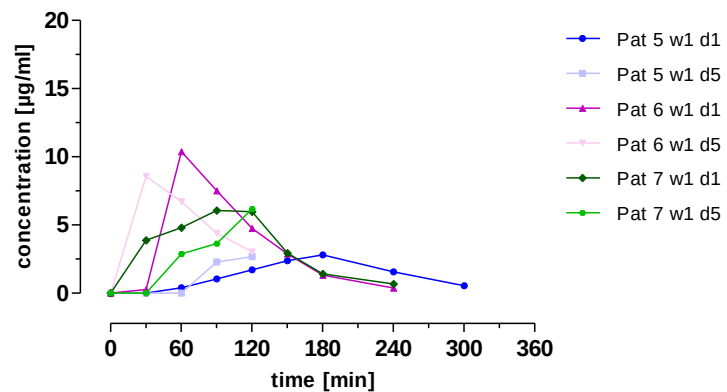


Abb. 27: Woche 1, DFCR- Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

trationen zwischen 0.394 µg/ml und 2.801 µg/ml aufweist. An Tag 5 ist die maximale Plasmakonzentration von 8.562 µg/ml bei Patient 6 nach bereits 30 Minuten erreicht, bei den Patienten 5 und 7 jeweils erst nach 120 Minuten. Vergleicht man die Plasmakonzentrationswerte beider Tage aller drei Patienten, wird ersichtlich, dass Patient 5 deutlich weniger CCB zu DFCR umgesetzt hat als die beiden anderen.

Tab. 23: Woche 4, DFCR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

DFCR (µg/ml)				
Woche 4	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	9.680	2.104
	60	0.431	5.256	6.175
	90	4.663	2.987	4.431
	120	12.414	1.663	3.455
	150	12.492	1.091	2.616
	180	10.919	0.434	1.727
	240	7.670		0.848
	300	5.030		0.189
	360			
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	3.724	5.781
	60	0.000	3.815	4.327
	90	0.667	6.152	3.562
	120	1.566	3.162	3.172

In Woche 4 weisen die DFCR- Plasmakonzentrationen bei den Patienten 6 und 7 weder an Tag 1 noch an Tag 5 wesentliche Unterschiede im Vergleich zu den Literaturdaten auf. Bei Patient 5 zeigt sich, dass die Metabolisierung von CCB zu DFCR an Tag 1 stärker ausgeprägt ist als jene zu DFUR.

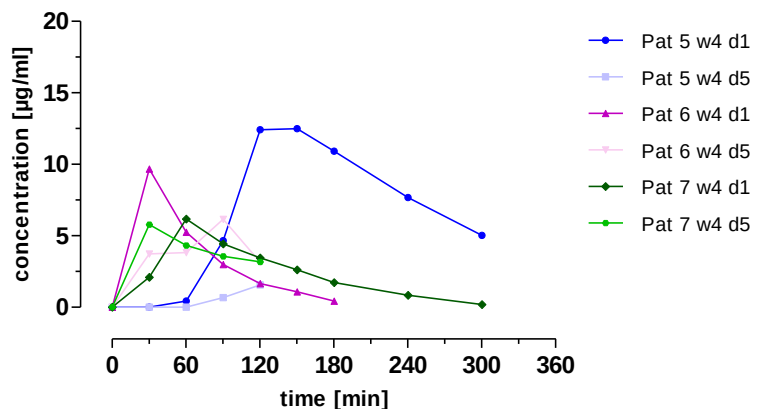


Abb. 28: Woche 4, DFCR- Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

An Tag 5 werden geringere Konzentrationen beider Metaboliten gemessen. Dies bedeutet, sie wurden in geringerem Maße metabolisiert.

Tab. 24: Woche 7, DFCR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

DFCR (µg/ml)				
Woche 7	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	6.397	2.505
	60	1.700	6.475	4.189
	90	2.889	3.135	6.471
	120	1.761	2.098	6.455
	150	1.566	1.057	4.943
	180	1.401	0.764	3.576
	240	0.596	0.172	2.182
	300			1.232
	360			0.909
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	2.148	2.411
	60	1.569	7.444	9.603
	90	4.397	3.785	9.337
	120	6.313	2.515	8.010

Anhand der Kurvenverläufe der Patienten 6 und 7 zeigt sich, dass sowohl die DFCR- Konzentrationen der Tage 1 und 5 als auch die Werte beider Patienten untereinander vergleichbar sind. Im Gegensatz dazu sind die DFCR- Plasma- konzentrationen der Blut- proben von Patient 5 an

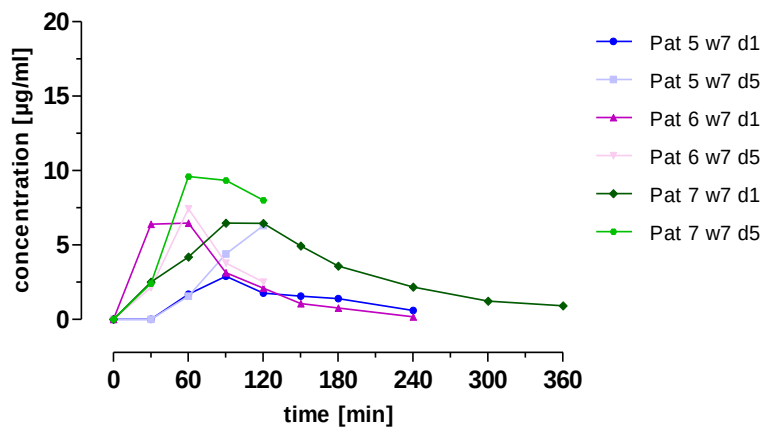


Abb. 29: Woche 7, DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

Tag 1 deutlich geringer, wobei dies in direktem Zusammenhang mit den geringen Konzentrationen an CCB zu stehen scheint. Die Werte dieses Probanden unterscheiden sich an beiden Tagen nicht wesentlich.

Tab. 25: Woche 1, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

DFUR (µg/ml)				
Woche 1	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	0.134	1.834
	60	0.300	6.436	3.240
	90	0.703	6.094	5.111
	120	1.250	3.975	5.567
	150	1.688	2.470	2.210
	180	2.334	1.351	0.995
	240	1.262	0.522	0.309
	300	0.485		
	360	0.171		
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	8.161	0.000
	60	0.000	7.329	1.297
	90	2.530	4.416	1.772
	120	3.913	2.696	4.007

Am ersten Tag sind die Werte für DFUR von Patient 6 durchaus mit jenen von Patient 7 vergleichbar, am fünften Tag unterscheiden sie sich deutlicher. Im Gegensatz dazu werden bei Patient 5 an beiden Tagen wesentlich geringere DFUR- Werte gemessen.

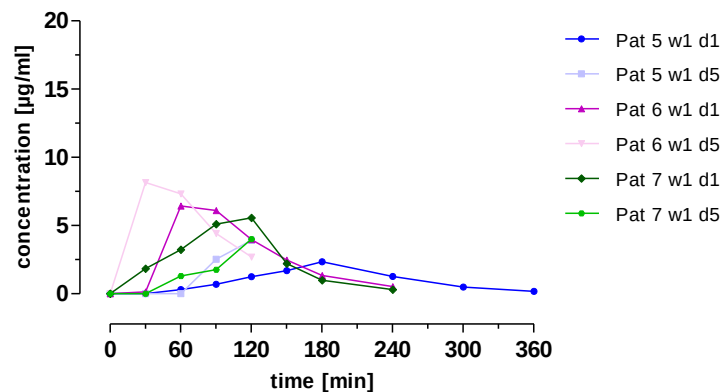


Abb. 30: Woche 1, DFUR- Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

Tab. 26: Woche 4, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

DFUR (µg/ml)				
Woche 4	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	8.765	1.562
	60	0.000	6.500	5.248
	90	0.342	2.772	4.042
	120	1.646	1.557	3.215
	150	1.366	0.772	2.314
	180	1.074	0.240	1.416
	240	0.588		0.535
	300	0.433		0.191
	360	0.223		
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	2.745	4.280
	60	0.000	3.282	3.757
	90	0.344	5.218	2.916
	120	1.064	2.696	2.661

Anhand der Kurvenverläufe zeigt sich, dass die Patienten 6 und 7 ähnliche Werte aufweisen, wobei die maximale Konzentration bei Patient 6 nach 30 Minuten gemessen wurde. Die Plasmakonzentrationen von DFUR bei Patient 5 unterscheiden sich an Tag 1 und 5 kaum.

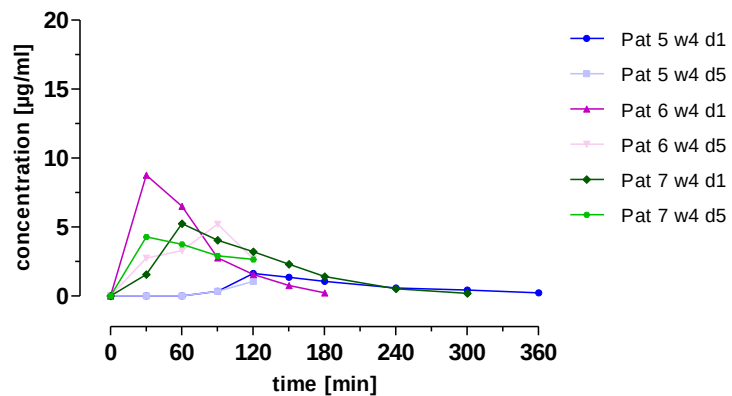


Abb. 31: Woche 4, DFUR- Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

DFUR ist bei diesem Probanden auch nach 360 Minuten noch im Blut nachweisbar.

Tab. 27: Woche 7, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7

DFUR (µg/ml)				
Woche 7	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	7.265	0.480
	60	1.733	7.686	2.359
	90	4.047	3.450	5.755
	120	2.510	2.089	4.730
	150	2.267	0.975	4.181
	180	1.725	0.574	2.797
	240	0.653	0.173	1.163
	300	0.191		0.545
	360			0.218
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	1.948	1.124
	60	0.767	9.752	6.255
	90	2.765	5.376	7.713
	120	5.270	2.797	6.203

Die Kurvenverläufe zeigen, dass zwischen Tag 1 und 5 bei allen drei Probanden kein wesentlicher Unterschied bezüglich der gemessenen Plasmakonzentrationen besteht und alle drei Patienten vergleichbare Konzentrationen aufweisen.

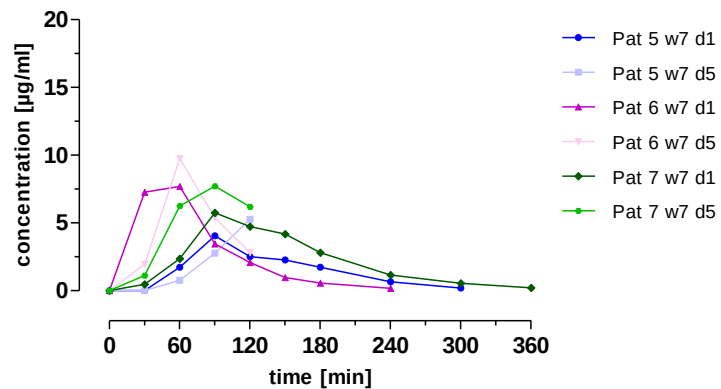


Abb. 32: Woche 7, DFUR- Plasmakonzentrations-Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7

5.3 Vergleich der mittleren Plasmakonzentrationen und Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Wochen 1, 4 u. 7 aller drei Patienten

Tab. 28: Mittlere CCB- Plasmakonzentrationen

CCB (µg/ml) MW Woche 1, 4 u. 7				
	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	10.432	4.003
	60	2.305	12.457	7.450
	90	4.676	3.317	6.315
	120	3.657	1.158	3.779
	150	2.468	0.534	1.787
	180	2.323	0.246	0.941
	240	0.862	0.057	0.446
	300			
	360			
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.017	7.756	9.765
	60	1.456	8.922	14.759
	90	6.195	4.278	8.565
	120	6.880	1.508	4.828

Die durchschnittliche maximale CCB- Plasmakonzentration der drei Wochen liegt bei Patient 5 sowohl an Tag 1 mit einem Wert von 4.676 µg/ml als auch an Tag 5 mit einem Wert knapp über 6 µg/ml deutlich unter jener, die in der Literatur angegeben

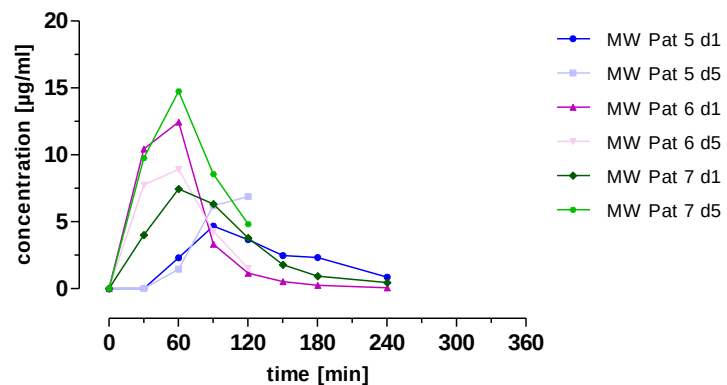


Abb. 33: Mittlere CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven

ist. Im Gegensatz dazu weisen die Blutproben der Patienten 6 und 7 an Tag 1 und an Tag 5 deutlich höhere CCB- Werte auf.

An Tag 5 beträgt die gemittelte $c_{\max}$ der Wochen 1, 4 und 7 von Patient 7 nach 60 Minuten 14.759 µg/ml.

Im Durchschnitt wird die maximale Plasmakonzentration von CCB ausgenommen von Patient 5 sowohl an Tag 1 als auch an Tag 5 nach 60 Minuten erreicht.

Tab. 29: Mittlere DFCR- Plasmakonzentrationen

DFCR ($\mu\text{g/ml}$) MW Woche 1, 4 u. 7				
	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	5.446	2.827
	60	0.842	7.373	5.058
	90	2.864	4.543	5.653
	120	5.299	2.835	5.297
	150	5.478	1.677	3.501
	180	5.040	0.839	2.240
	240	3.276	0.276	1.233
	300	2.789		0.711
	360			0.909
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	4.811	2.731
	60	0.523	5.988	5.605
	90	2.450	4.778	5.512
	120	3.521	2.899	5.788

Die Kurvenverläufe der mittleren Plasmakonzentrationen von DFCR der Patienten 6 und 7 sind an Tag 1 und 5 vergleichbar. Bei Patient 5 wurden für Tag 5 deutlich geringere Mittelwerte des Metaboliten errechnet. Patient 6 erreicht nach 60 Minuten

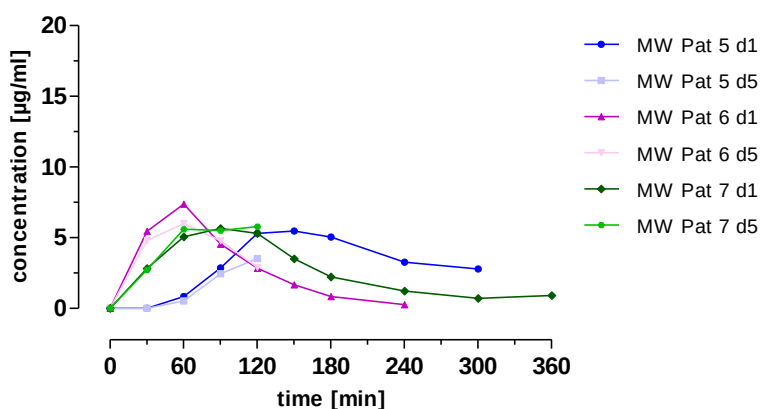


Abb. 34: Mittlere DFCR- Plasmakonzentrations-Zeitkurven

gemittelte maximale DFCR- Plasmakonzentration von 7.373 $\mu\text{g/ml}$ an Tag 1 und von 5.988 $\mu\text{g/ml}$ an Tag 5. Dieser Wert beträgt bei Patient 5 am ersten Tag nach 150 Minuten 5.478 $\mu\text{g/ml}$ und am fünften Tag nach 120 Minuten 3.521 $\mu\text{g/ml}$. Bei Patient 7 wird die c_{max} an Tag 1 im Durchschnitt nach 90 Minuten und an Tag 5 nach 120 Minuten erreicht.

Im Vergleich zu Patient 6 werden bei Patient 5 und 7 die mittleren maximalen DFUR-Werte aus den Wochen 1, 4 und 7 eine Stunde bis 1.5 Stunden später gemessen.

Tab. 30: Mittlere DFUR- Plasmakonzentrationen

DFUR ($\mu\text{g/ml}$) MW Woche 1, 4 u. 7				
	Zeit (min)	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Tag 1	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	5.388	1.292
	60	0.877	6.874	3.616
	90	1.687	4.105	4.969
	120	1.802	2.540	4.504
	150	1.774	1.406	2.902
	180	1.711	0.722	1.736
	240	1.262	0.347	0.669
	300	0.369		0.368
	360	0.197		0.218
Tag 5	0	0.000	0.000	0.000
	30	0.000	4.285	1.802
	60	0.256	6.788	3.770
	90	1.879	5.003	4.134
	120	3.416	2.730	4.290

Die Mittelwerte der DFUR-Plasmakonzentrationen der Wochen 1, 4 und 7 sind bei Patient 5 an beiden Tagen wesentlich geringer im Vergleich zu jenen von Patient 6 und 7.

An Tag 1 liegt der errechnete c_{max} -Mittelwert des Metaboliten bei 1.802

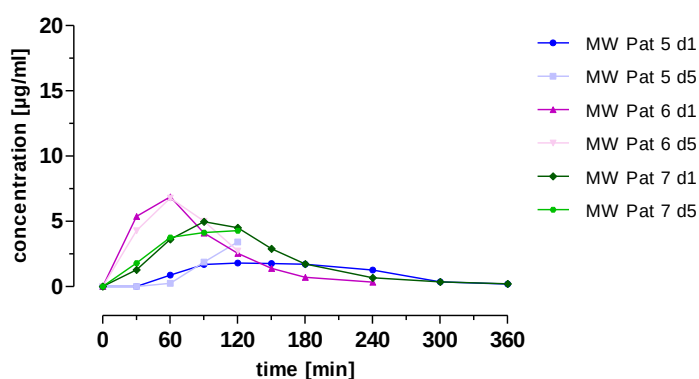


Abb. 35: Mittlere DFUR- Plasmakonzentrations-Zeitkurven

$\mu\text{g/ml}$. Bei Patient 6 beträgt er mehr als 6 $\mu\text{g/ml}$ und bei Patient 7 mehr als 4 $\mu\text{g/ml}$. Im Gegensatz zum dritten Patienten, dessen Werte geringer sind, zeigen die Kurvenverläufe bei Patient 6 und 7 an Tag 5 vergleichbare Werte. Während Patient 6 an diesem Tag die maximale DFUR-Plasmakonzentration im Durchschnitt nach 60 Minuten erreicht, wird sie bei den beiden anderen Patienten erst nach 120 Minuten gemessen.

5.4 Zeitliche Verläufe der Co- Medikation

Auf den folgenden Seiten sind die zeitlichen Verläufe von den zwei höheren der drei hergestellten Konzentrationen der Arzneistoffe der Co- Medikation dargestellt. Nach erfolgter Festphasenextraktion wurden sie analog zu den Patientenproben mittels HPLC analysiert.

Die Elution der Substanzen erfolgte analog zu jener von CCB isokratisch und bezüglich DFCR und DFUR mit Hilfe eines Gradienten.

Die erhaltenen Chromatogramme geben Aufschluss über die Peakflächen und Retentionszeiten der Arzneistoffe, die mit jenen von CCB, DFCR und DFUR verglichen werden können, um Unterschiede zwischen den Flächen beziehungsweise Peak- Interferenzen nachzuweisen.

5.4.1 Modell- Chromatogramme von CCB, DFCR und DFUR

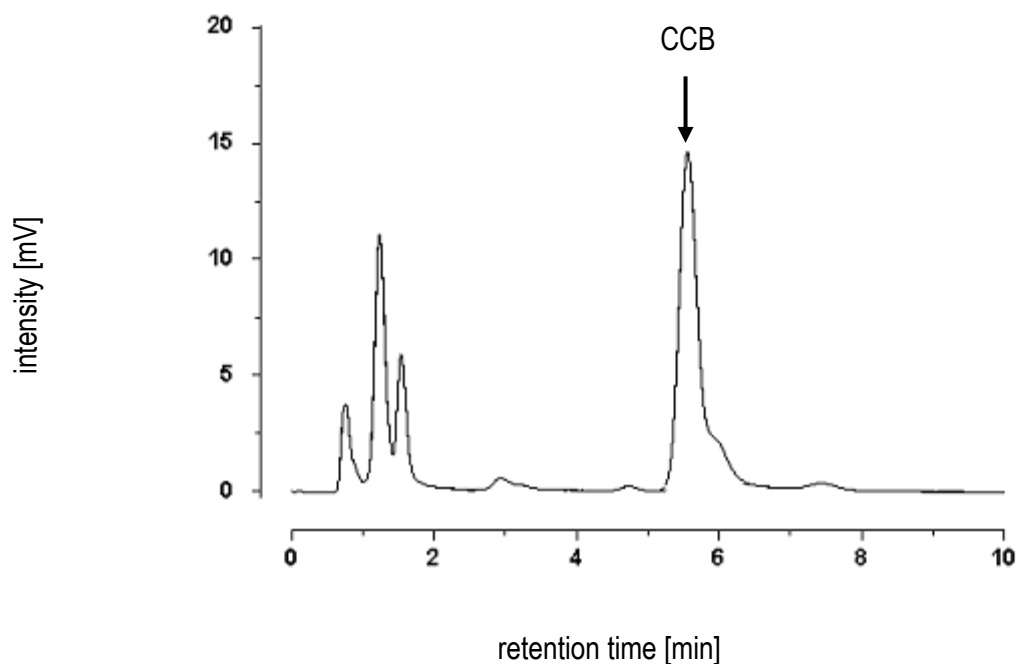


Abb. 36: Chromatogramm von CCB, Patient 5 w4 d1 90 min

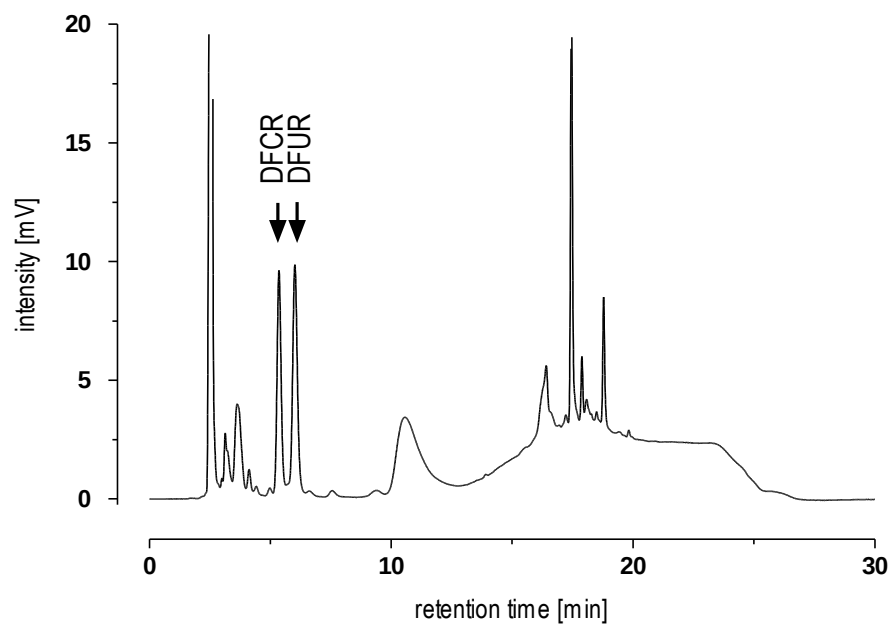


Abb. 37: Chromatogramm von DFCR und DFUR [41]

5.4.2 Chromatogramme der Arzneistoffe- isokratische Elution

Die folgenden Seiten zeigen Chromatogramme diverser Arzneistoffe, deren Elution analog zu jener von CCB isokratisch erfolgte. Dies bedeutet, dass die Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches während der Analyse via HPLC nicht verändert wurde. [42]

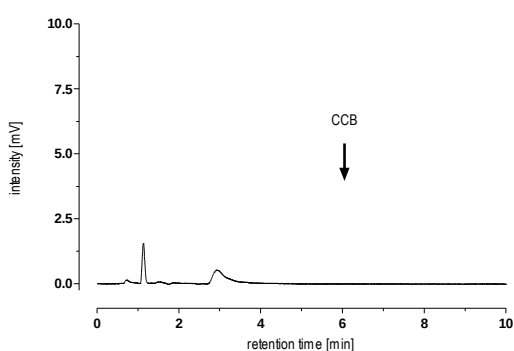


Abb. 38: Enoxaparin-Natrium 2 µg/ml-
isokratisch

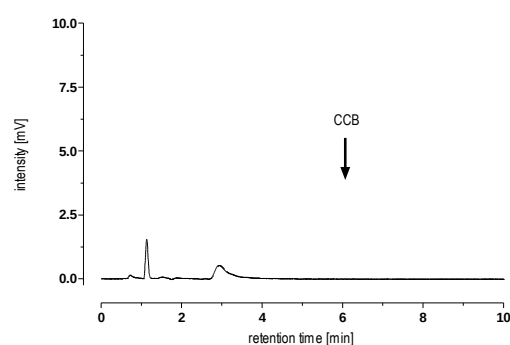


Abb. 39: Enoxaparin- Natrium 4 µg/ml-
isokratisch

Die Chromatogramme von Enoxaparin- Natrium mit einer Konzentration von 2 µg/ml und 4 µg/ml unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander.

Es erscheint in beiden Chromatogrammen nach einer Retentionszeit von 1.1 Minuten ein schmaler Peak mit einer Intensität von 0.8 mV und ein unsymmetrischer nach 3 Minuten, der eine geringere Intensität aufweist und durch Tailing charakterisiert ist. Dies bedeutet, dass die abfallende Flanke abgeflacht ist.

In keiner der beiden Abbildungen ist ein Peak im Bereich von 6 Minuten zu sehen. Dies würde der Retentionszeit von CCB entsprechen.

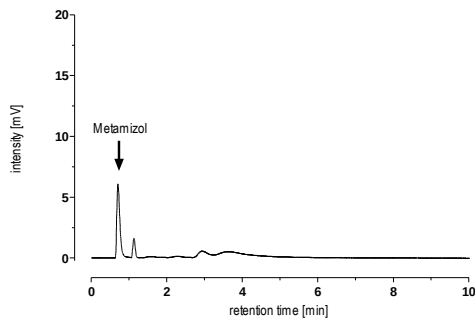


Abb. 40: Metamizol 4 µg/ml- isokratisch

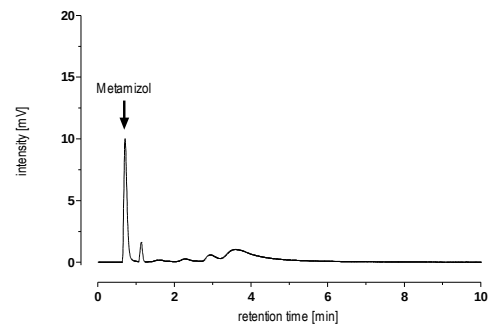


Abb. 41: Metamizol 8 µg/ml- isokratisch

In beiden Chromatogrammen erscheint für Metamizol nach 0.7 Minuten jeweils ein schmaler Peak, der sich jedoch in seiner Intensität unterscheidet. Betrachtet man das linke Chromatogramm, so sieht man, dass die Intensität des Peaks 6 mV und im rechten 10 mV beträgt.

Beide Chromatogramme weisen einen identischen Peak nach einer Retentionszeit von 1.3 Minuten auf. Zusätzlich zu diesem in Abbildung 41 erscheinenden Peak, sind noch zwei weitere breite Peaks nach 2.9 und 3.6 Minuten zu erkennen.

Im rechten Chromatogramm ist der Peak bei einer Retentionszeit von 3.6 Minuten wesentlich breiter als der im linken.

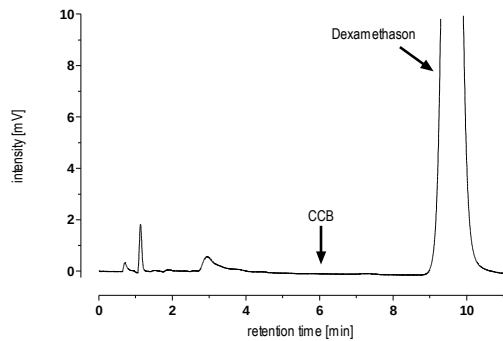


Abb. 42: Dexamethason 33 µg/ml-
isokratisch

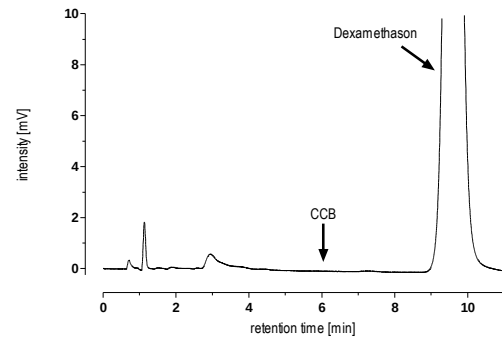


Abb. 43: Dexamethason 66 µg/ml-
isokratisch

Beide Chromatogramme von Dexamethason weisen Peaks nach 1.1 und 2.9 Minuten auf.

Es erscheint bei Dexamethason sowohl mit einer Konzentration von 33 µg/ml als auch mit einer von 66 µg/ml nach 9.5 Minuten ein symmetrischer Peak, dessen Intensität und Peakfläche im Vergleich zur geringeren Konzentration bei der höheren wesentlich stärker beziehungsweise größer ist.

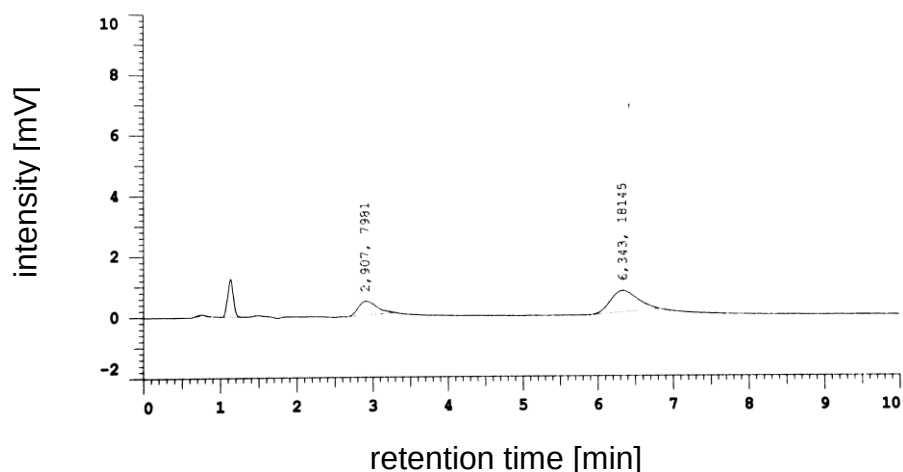


Abb. 44: Pantoprazol 1.25 µg/ml- isokratisch

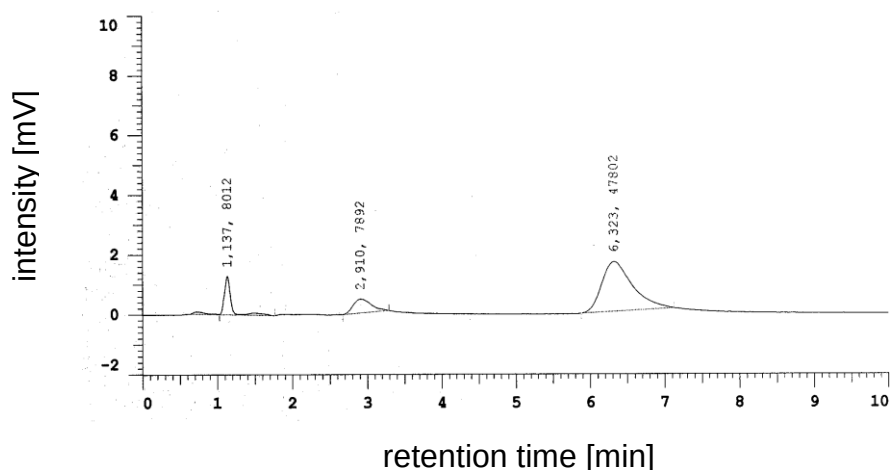


Abb. 45: Pantoprazol 2.5 µg/ml- isokratisch

In den Chromatogrammen von Pantoprazol 1.25 µg/ml und 2.5 µg/ml erscheinen drei markante Peaks nach einer Retentionszeit von 1.1, 2.9 und 6.3 Minuten.

Der erste Peak ist symmetrisch und schmal, der zweite breiter und von geringerer Intensität als der erste. Der dritte Peak, der nach 6.3 Minuten erscheint, ist intensitätsstärker, breiter und durch Tailing charakterisiert. Die Retentionszeit dieses Peaks ist mit jener von CCB vergleichbar.

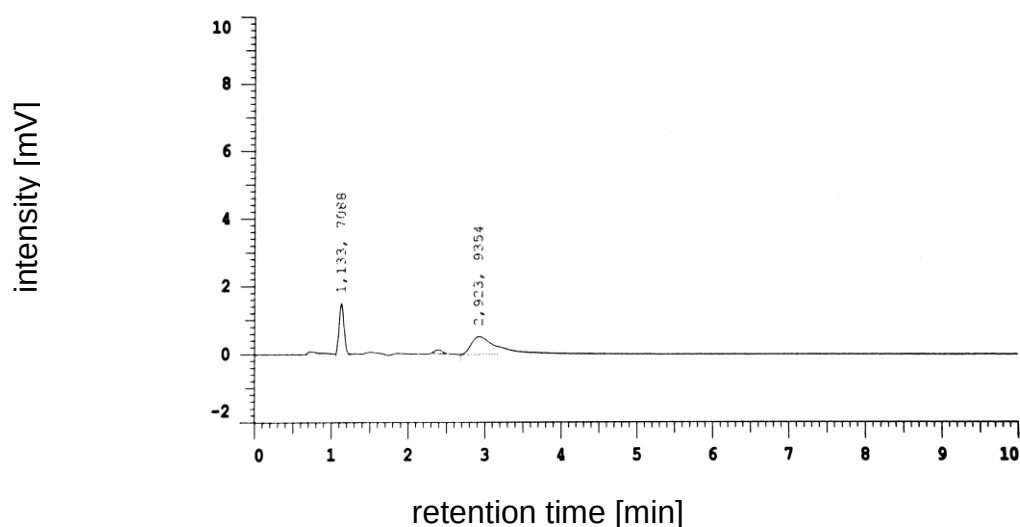


Abb. 46: Diclofenac- Natrium 1.25 µg/ml- isokratisch

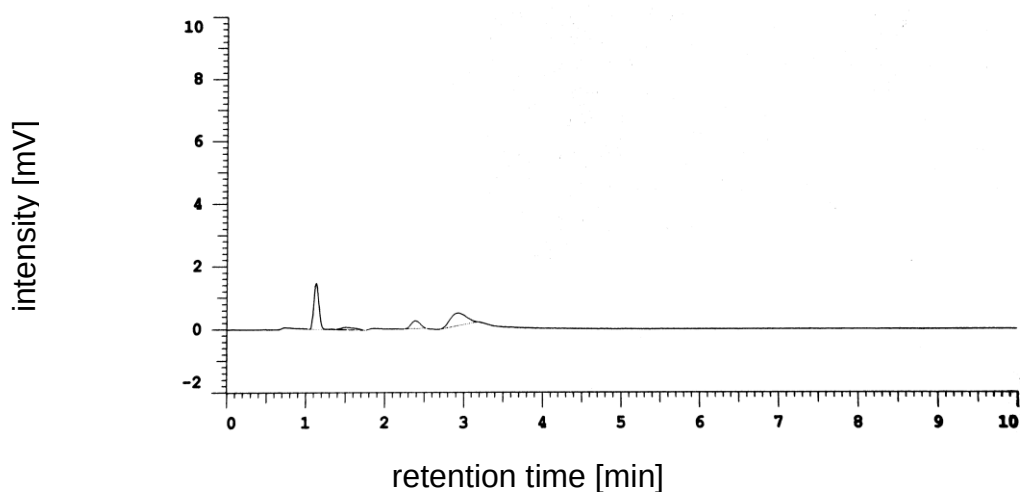


Abb. 47: Diclofenac- Natrium 2.5 µg/ml- isokratisch

Die Peaks der Chromatogramme von Diclofenac- Natrium entstanden durch isokratische Elution und unterscheiden sich nur in geringem Maße.

Die Grundlinie ist zwischen dem symmetrischen Peak geringerer Intensität bei einer Retentionszeit von 1.3 Minuten und dem etwas breiteren intensitätsschwächeren Peak nach 2.9 Minuten etwas buckelig und durch mehrere kleine kaum erkenntliche Peaks gekennzeichnet.

Im Bereich von 6 Minuten scheint kein Peak auf.

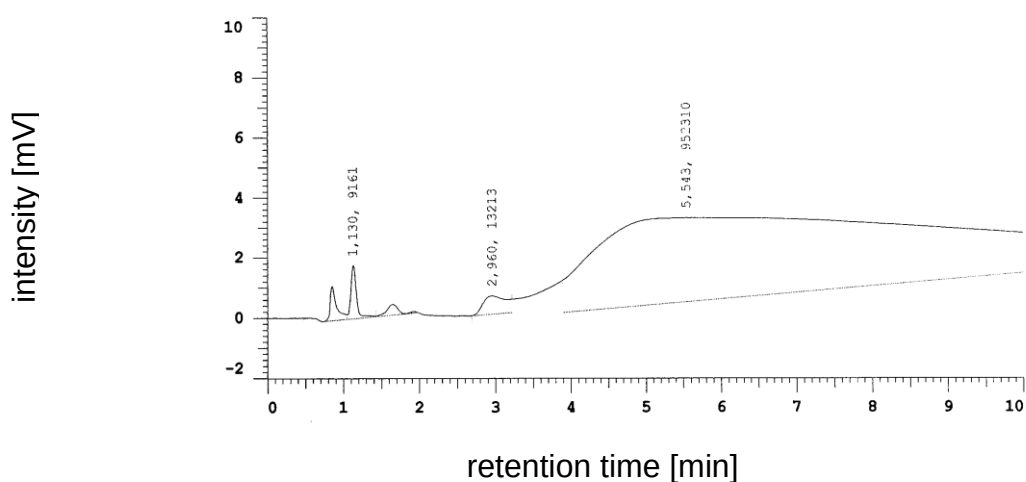


Abb. 48: Metoclopramid 500 µg/ml- isokratisch

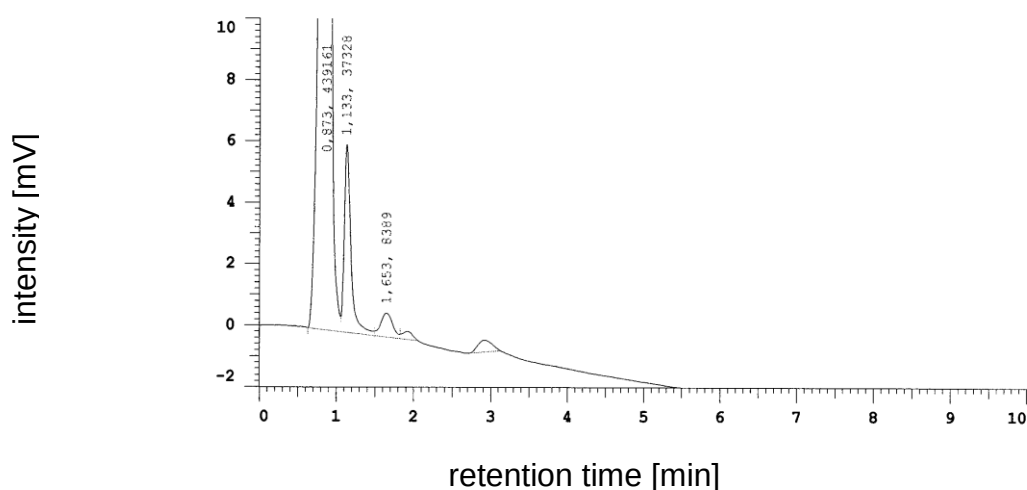


Abb. 49: Metoclopramid 1000 µg/ml- isokratisch

Im Chromatogramm von Metoclopramid 500 µg/ml erscheinen signifikante Peaks nach einer Retentionszeit von 1.1, 2.9 und 5.5 Minuten. Dem schmalen Peak bei 1.1 Minuten folgt ein weniger markanter Peak nach 1.7 Minuten, der eine buckelige Basislinie nach sich zieht.

Anschließend ist ein Anstieg der Basislinie zu erkennen, der durch ein Peak-Maximum von 3.7 mV gekennzeichnet ist.

Im Chromatogramm von Metoclopramid 1000 µg/ml erscheint ein intensitätsstarker Peak nach einer Retentionszeit von 0.8 Minuten, dem ein weniger ausgeprägter schmaler Peak nach 1.1 Minuten folgt. Anschließend sind zwei weitere Peaks zu sehen bevor die Basislinie unter 0 mV fällt.

5.4.3 Chromatogramme der Arzneistoffe- Gradientenelution

Die Chromatographie folgender Arzneistoffe erfolgte analog zu jener von DFCR und DFUR mit Hilfe eines Elutionsmittelgradienten.

Man spricht von Gradientenelution, wenn während der HPLC- Analyse der Eluent in seiner Zusammensetzung verändert wird, um beispielsweise eine bessere Trennung eines Substanzgemisches zu erreichen. [42]

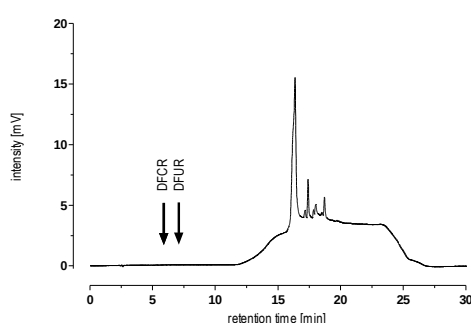


Abb. 50: Diclofenac- Natrium 1.25 µg/ml- Gradientenelution

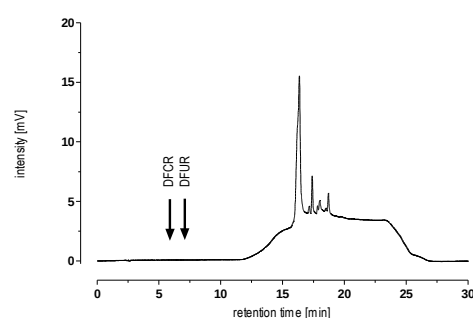


Abb. 51: Diclofenac- Natrium 2.5 µg/ml- Gradientenelution

Betrachtet man die Chromatogramme von Diclofenac- Natrium, so sind keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

Nach einer Retentionszeit von 12 Minuten zeigt sich ein Anstieg der Basislinie, der nach 16 Minuten in einem schmalen Peak mit einer Intensität von 15 mV endet. Neben weniger ausgeprägten Peaks sind nach 17.3 und 19 Minuten zwei signifikante kleine Peaks sichtbar, die nach 20 Minuten in ein Plateau übergehen, das bei einer Intensität von 3.8 mV abfällt und in der ursprünglichen Basislinie endet.

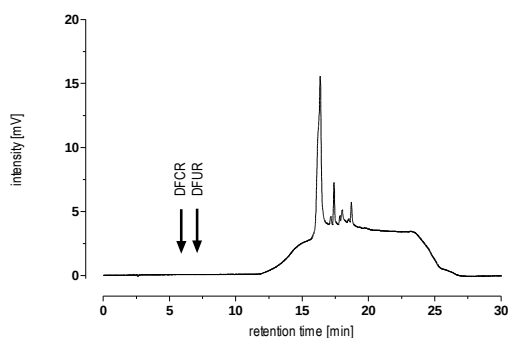


Abb. 52: Enoxaparin-Natrium 2 µg/ml-Gradientenelution

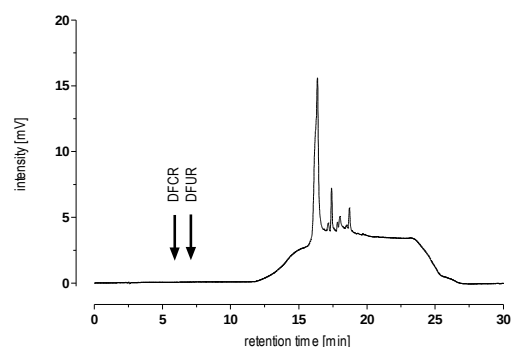


Abb. 53: Enoxaparin- Natrium 4 µg/ml-Gradientenelution

Bei beiden Chromatogrammen erscheint der Injektionspeak von MeOH nach 2.5 Minuten.

Nach einer Retentionszeit von 12 Minuten zeigt sich ein langsam ansteigender breiter Peak, der nach einer kurzen Plateauphase nach 15.5 Minuten in einen scharfen, schmalen Peak mit einer Signalintensität von 16 mV übergeht, gefolgt von einigen intensitätsschwächeren Peaks, um dann in ein Plateau überzugehen und schlussendlich nach 23.5 Minuten abzufallen und bei 26.5 Minuten in der ursprünglichen Basislinie zu enden.

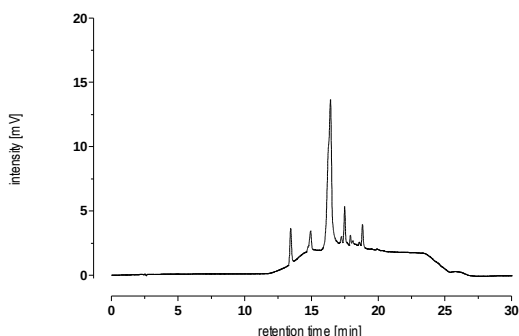


Abb. 54: Metamizol 4 µg/ml-
Gradientenelution

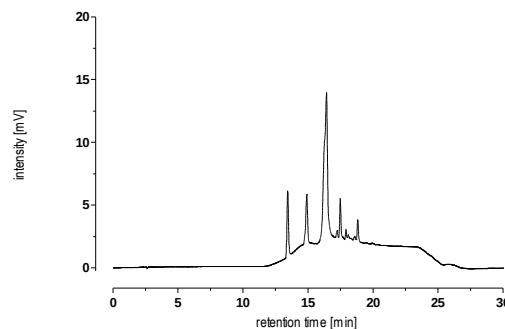


Abb. 55: Metamizol 8 µg/ml-
Gradientenelution

Sowohl im Chromatogramm von Metamizol 4 µg/ml als auch in jenem von Metamizol 8 µg/ml ist die Basislinie nach einer Retentionszeit von 12 Minuten leicht ansteigend und durch einen schmalen Peak unterbrochen, dem nach erneutem Anstieg der Basislinie ein weiterer schmaler, kleinerer Peak folgt.

Nach 16.5 Minuten erscheint ein schmaler, spitzer Peak mit einem Peak- Maximum von 14 mV.

Zwischen den Retentionszeiten von 17 und 20 Minuten ist eine Rauschschwankung erkennbar, die durch zwei signifikante Peaks durchbrochen ist und nach einer Retentionszeit von 20 Minuten in ein Plateau übergeht, das bei einer Intensität von 1.5 mV nach 23.5 Minuten zur Grundlinie abfällt.

Im Chromatogramm von Metamizol 8 µg/ml erscheinen die ersten signifikanten Peaks nach 13.5 beziehungsweise 15 Minuten mit einer deutlich höheren Intensität als im Chromatogramm von Metamizol mit einer Konzentration von 4 µg/ml.

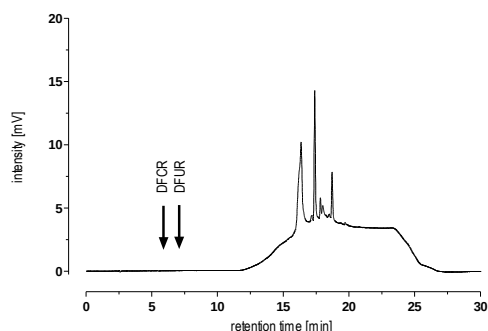


Abb. 56: Pantoprazol 1.25 µg/ml-Gradientenelution

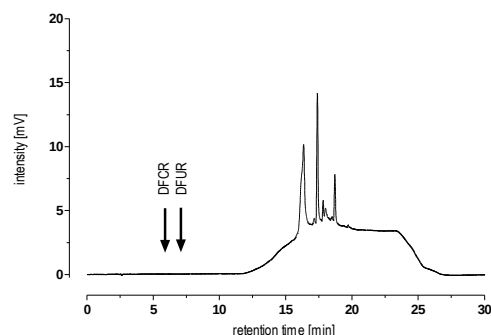


Abb. 57: Pantoprazol 2.5 µg/ml-Gradientenelution

Vergleicht man das Chromatogramm von Pantoprazol 1.25 µg/ml mit jenem mit der Konzentration von 2.5 µg/ml, so sind keine wesentlichen Unterschiede erkennbar.

Beide Chromatogramme zeigen einen Anstieg der Basislinie nach einer Retentionszeit von 12 Minuten. Dieser führt zu einem zur Spitze hin schmaler werdenden Peak mit einer Intensität von 10 mV.

Nach 17.5 Minuten erscheint der intensitätsstärkste Peak, dem zwei kleine Peaks und geringe Rauschschwankungen mit einem signifikanten Peak bei einer Retentionszeit von 19 Minuten folgen. Diese gehen anschließend in ein Plateau über, das nach 23.5 Minuten abfällt und nach 26.5 Minuten in einer geradlinigen Basislinie endet.

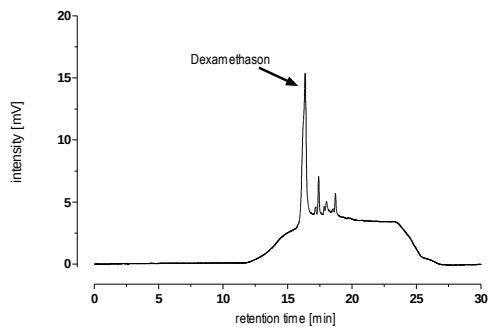


Abb. 58: Dexamethason 33 µg/ml-Gradientenelution

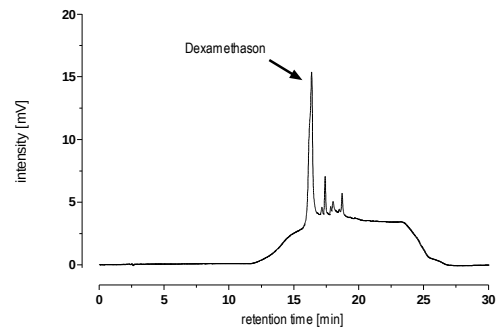


Abb. 59: Dexamethason 66 µg/ml-Gradientenelution

Die Chromatogramme von Dexamethason weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Prämedikation erscheint nach dem langsamen Anstieg der Basislinie nach einer Retentionszeit von 16.5 Minuten.

Neben weniger ausgeprägten Peaks zeigen die Chromatogramme nach 17.5 und 18.7 Minuten zwei schmale Peaks, die bei einer Intensität von 4.2 mV in ein Plateau übergehen, das nach 23.5 Minuten langsam abfällt.

Im Bereich der Retentionszeiten in dem die Metaboliten von CCB normalerweise erscheinen, ist in den Dexamethason- Chromatogrammen kein Peak zu erkennen.

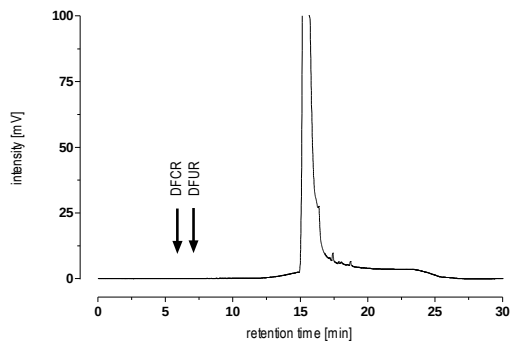


Abb. 60: Metoclopramid 500 µg/ml-Gradientenelution

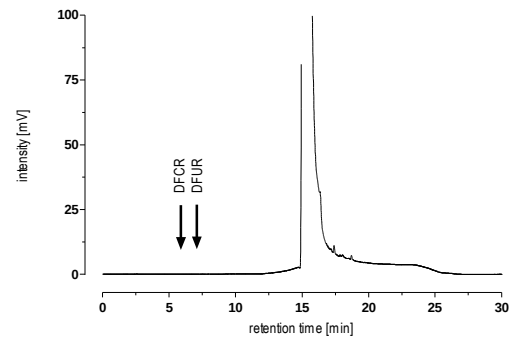


Abb. 61: Metoclopramid 1000 µg/ml-Gradientenelution

Das Chromatogramm von Metoclopramid 500 µg/ml unterscheidet sich zu dem von Metoclopramid 1000 µg/ml nur bezüglich der Intensität des Peaks, der nach 15 Minuten auftritt. Dieser schmale Peak ist gekennzeichnet durch einen steilen Anstieg und eine abfallende Flanke, die bei einer Retentionszeit von 17 bis 19 Minuten einige minimale Peaks aufweist. Anschließend erfolgt ein langsamer Abfall, der nach 23.5 Minuten noch ausgeprägter ist, bis letztendlich die ursprüngliche Basislinie wieder erreicht wird.

6 Zusammenfassung

Das zentrale Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es herauszufinden, ob die Quantifizierung von Capecitabin in Plasmaproben von Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, durch diverse Arzneistoffe ihrer Co- Medikation beeinflusst wird.

Aus diesem Grund wurden Plasmaproben von 3 der 24 Patienten einer Studie, die in Arm A und B geteilt war, analysiert. Die Probanden bekamen je nach Zyklus unterschiedliche Arzneimittelkombinationen. Zusätzlich zur Chemotherapie erhielten die Patienten Arzneistoffe zur Behandlung diverser Co- Morbiditäten beziehungsweise Zytostatika induzierter Erkrankungen, von denen im Zuge dieser Diplomarbeit sechs davon nach denselben Schemata analysiert wurden wie die Plasmaproben der Patienten.

Beim Vergleich der Retentionszeiten der jeweiligen Arzneistoffe mit jenen von CCB, DFCR und DFUR zeigte sich, dass weder bei Diclofenac-Natrium, Enoxaparin-Natrium, Dexamethason, Metoclopramid noch Metamizol eine Überlappung der Arzneistoff- Peaks stattfand. Im Gegensatz dazu erscheinen in den Chromatogrammen von Pantoprazol und CCB Peaks bei vergleichbaren Retentionszeiten. Dies lässt auf analytische Interferenzen zwischen den beiden Arzneistoffen schließen und bedeutet, dass Pantoprazol einen Einfluss auf das Messergebnis von Capecitabin ausübt.

Diese Diplomarbeit belegt, dass eine kritische Betrachtung der Medikamentengabe durch klinische Pharmazeuten notwendig ist. Denn durch unsachgemäße Verschreibungsschemata kann der Therapieerfolg verringert beziehungsweise verhindert werden.

Es konnte erfolgreich belegt werden, dass ein TDM von Capecitabin in den Fällen dringend angeraten ist, wenn gleichzeitig mehrere Medikamente eingenommen werden.

Analytische Interferenzen sollten jedenfalls vermieden werden, da ansonsten falsche pharmakokinetische Daten resultieren.

Dies ist vor allem bei pharmakokinetischen Interaktionsuntersuchungen wesentlich. Eine genaue Bekanntgabe aller Medikamente im Rahmen einer derartigen klinischen Prüfung ist unerlässlich.

7 Summary

The main aim of this diploma thesis was to find out, if the quantification of capecitabine in plasma samples of patients serving chemotherapeutics, was influenced by given co- medication.

Therefore plasma samples from 3 out of 24 patients, which were divided into 'Arm' A and 'Arm' B, were analysed.

The patients were treated with different combinations of chemotherapeutics depending on the cycle.

Additionally to the chemotherapeutics, the patients got co- medication to cure several co- morbid or cytostatica- induced illnesses. Concerning co- medication, six drugs were analysed in this diploma thesis in the same way as the plasma samples of the patients.

The comparison of retention times of the analysed drugs with those from CCB, DFUR and DFUR leads to the result, that neither diclofenac- sodium, enoxaparin- sodium, dexamethasone, metoclopramide nor metamizole showed overlapping peaks.

In contrast to these facts, there can be seen, that the chromatograms of pantoprazole and CCB show peaks at comparable retention times.

This concludes, that there is an analytic interference between these two drugs and it leads to the conclusion, that pantoprazole has definitively an impact on the quantification of capecitabine.

This diploma thesis documents that a critical view on drug administration by a clinical pharmacist is of great importance, because due to a wrong prescription the success of the therapy can be minimized or even eliminated.

Furthermore it was shown that therapeutic drug monitoring of capecitabine is badly needed, when taking several medications at the same time.

Analytical interferences need to be avoided, otherwise wrong pharmacokinetic data would result.

This is, above all, of great importance concerning investigation of pharmacokinetic interactions.

A strict announcement of all drugs administered during such a clinical trial is essential.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientendaten	35
Tab. 2: Statistische Parameter der Eichgeraden von CCB [40]	38
Tab. 3: Statistische Parameter der Eichgeraden von DFUR und DFUR [40]	39
Tab. 4: Indikation, Dosierungs- und Einnahmeschema der Arzneistoffe	40
Tab. 5: HPLC- Analysebedingungen	45
Tab. 6: Mischungen	46
Tab. 7: Arzneistoffe	47
Tab. 8: Reagentien und Chemikalien	47
Tab. 9: Laborausstattung	48
Tab. 10: CCB- Plasmakonzentrationen von Patient 5	50
Tab. 11: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 5	51
Tab. 12: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 5	52
Tab. 13: CCB- Plasmakonzentrationen von Patient 6	53
Tab. 14: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 6	54
Tab. 15: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 6	55
Tab. 16: CCB- Plasmakonzentrationen von Patient 7	56
Tab. 17: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 7	57
Tab. 18: DFUR- Plasmakonzentrationen von Patient 7	58
Tab. 19: Woche 1, CCB- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	59
Tab. 20: Woche 4, CCB- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	60
Tab. 21: Woche 7, CCB- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	61
Tab. 22: Woche 1, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	62
Tab. 23: Woche 4, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	63
Tab. 24: Woche 7, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	64
Tab. 25: Woche 1, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	65
Tab. 26: Woche 4, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	66
Tab. 27: Woche 7, DFUR- Plasmakonzentrationen der Patienten 5, 6 u. 7	67
Tab. 28: Mittlere CCB- Plasmakonzentrationen	68
Tab. 29: Mittlere DFUR- Plasmakonzentrationen	69
Tab. 30: Mittlere DFUR- Plasmakonzentrationen	70

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Struktur von Capecitabin [18]	12
Abb. 2: Wirkmechanismus von 5-FU [11]	14
Abb. 3: Metabolisierung von CCB [15].....	16
Abb. 4: Diclofenac-Natrium [24].....	18
Abb. 5: Arachidonsäuremetabolismus [25]	19
Abb. 6: Struktur von Enoxaparin-Natrium [27]	22
Abb. 7: Blutgerinnungskaskade [28]	23
Abb. 8: Struktur von Metamizol-Natrium-1-Wasser [32]	26
Abb. 9: Abbau von Metamizol [31].....	28
Abb. 10: Struktur von Pantoprazol [35].....	30
Abb. 11: Struktur von Pantoprazol Natrium-Sesquihydrat [36]	30
Abb. 12: Vakuum- Festphasenextraktionsapparatur [40].....	37
Abb. 13: Eichgerade von CCB.....	38
Abb. 14: Eichgeraden von DFCR und DFUR.....	39
Abb. 15: CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 5.....	50
Abb. 16: DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 5	51
Abb. 17: DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 5	52
Abb. 18: CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 6.....	53
Abb. 19: DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 6	54
Abb. 20: DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 6	55
Abb. 21: CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 7.....	56
Abb. 22: DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 7	57
Abb. 23: DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven von Patient 7	58
Abb. 24: Woche 1, CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	59
Abb. 25: Woche 4, CCB- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	60
Abb. 26: Woche 7, CCB-Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	61
Abb. 27: Woche 1, DFCR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	62

Abb. 28: Woche 4, DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	63
Abb. 29: Woche 7, DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	64
Abb. 30: Woche 1, DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	65
Abb. 31: Woche 4, DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	66
Abb. 32: Woche 7, DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven der Patienten 5, 6 u. 7	67
Abb. 33: Mittlere CCB- Plasmakonzentrations-Zeitkurven.....	68
Abb. 34: Mittlere DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven	69
Abb. 35: Mittlere DFUR- Plasmakonzentrations- Zeitkurven	70
Abb. 36: Chromatogramm von CCB, Patient 5 w4 d1 90 min.....	71
Abb. 37: Chromatogramm von DFUR und DFUR [41].....	72
Abb. 38: Enoxaparin-Natrium 2 µg/ml- isokratisch.....	73
Abb. 39: Enoxaparin- Natrium 4 µg/ml- isokratisch.....	73
Abb. 40: Metamizol 4 µg/ml- isokratisch	74
Abb. 41: Metamizol 8 µg/ml- isokratisch	74
Abb. 42: Dexamethason 33 µg/ml- isokratisch	75
Abb. 43: Dexamethason 66 µg/ml- isokratisch	75
Abb. 44: Pantoprazol 1.25 µg/ml- isokratisch	76
Abb. 45: Pantoprazol 2.5 µg/ml- isokratisch	76
Abb. 46: Diclofenac- Natrium 1.25 µg/ml- isokratisch.....	77
Abb. 47: Diclofenac- Natrium 2.5 µg/ml- isokratisch	77
Abb. 48: Metoclopramid 500 µg/ml- isokratisch.....	78
Abb. 49: Metoclopramid 1000 µg/ml- isokratisch.....	78
Abb. 50: Diclofenac- Natrium 1.25 µg/ml- Gradientenelution.....	79
Abb. 51: Diclofenac- Natrium 2.5 µg/ml- Gradientenelution.....	79
Abb. 52: Enoxaparin-Natrium 2µg/ml- Gradientenelution	80
Abb. 53: Enoxaparin- Natrium 4 µg/ml- Gradientenelution	80
Abb. 54: Metamizol 4 µg/ml- Gradientenelution.....	81
Abb. 55: Metamizol 8 µg/ml- Gradientenelution.....	81

Abb. 56: Pantoprazol 1.25 µg/ml- Gradientenelution	82
Abb. 57: Pantoprazol 2.5 µg/ml- Gradientenelution	82
Abb. 58: Dexamethason 33 µg/ml- Gradientenelution	83
Abb. 59: Dexamethason 66 µg/ml- Gradientenelution	83
Abb. 60: Metoclopramid 500 µg/ml- Gradientenelution.....	84
Abb. 61: Metoclopramid 1000 µg/ml- Gradientenelution.....	84

Literaturverzeichnis

- [1] Mutschler, Geisslinger, Kroemer und Schäfer-Korting: Mutschler Arzneimittelwirkungen- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001. 232-240, 506-508, 636-641, 873-887
- [2] Scheithauer: Dickdarmkrebs. Abteilung für Onkologie, Klinik für Innere Medizin I, AKH Wien, 2010. [www.scheithauer-kornek.com/betroffene,Dickdarmkrebs,38.html](http://www.scheithauer-kornek.com/betroffene/Dickdarmkrebs,38.html) (Zugriff am 04.03.2015)
- [3] Riechelmann, Del Giglio: Drug interactions in oncology: how common are they? Annals of Oncology, Vol. 20 Issue 12: 1907-1912, 2009
- [4] Scripture, Figg: Drug interactions in cancer therapy. Nature Reviews Cancer 6: 546-558, 07/2006
- [5] Aktories K, Förstermann U, Hofmann F B, Starke K: Repetitorium- Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage. Urban & Fischer München, 2009. 86, 152, 225, 228-229, 379-383
- [6] Balis FM: Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. Clinical Pharmacokinetics 11: 223-235, 1986
- [7] <http://www.chemie.de/lexikon/Capecitabin.html> (Zugriff am 03.02.2015)
- [8] Cornelia Feirer, 2010. Diplomarbeit, Quantifizierung des oxidativen Stresses in der kombinierten Chemotherapie des Pankreaskarzinoms mit Erlotinib, Bevacizumab, Capecitabin inklusive biometrischen Berechnungen. Universität Wien, Department für klinische Pharmazie und Diagnostik
- [9] www.lclabs.com/MSDS/C-2799MSDSDeutsch.html (Zugriff am 09.01.2015)
- [10] Austria Codex Fachinformation 2012/13. Monographie Xeloda® 150 mg Filmentablette, 15207-15217
- [11] Manabu Emi, Yoichi Hamai, Kazuteru Kono, Lin Shi, Jiying Sun, Hiroyuki Kitao, Tsuyoshi Ikura, Hiroyuki Niida, Makoto Nakanishi, Morihito Okada, Satoshi Tashiro, Yoshiro Aoki, Kenji Sakogawa: Involvement of ribonucleotide reductase-M1 in 5-fluorouracil-induced DNA damage in esophageal cancer cell lines. International Journal of Oncology, Vol. 42 Issue 6: 1951-1960, published online 04/2013

- [12] Longley, Harkin, Johnston: 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer* 3: 330-8, 2003
- [13] Mutschler E, Geisslinger G, Heyo K, Ruth P, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2005. 411-414, 210-213
- [14] Desmoulin, Gilard, Malet- Martino and Martino: Metabolism of Capecitabine, an Oral Fluorouracil Prodrug: ¹⁹F NMR Studies in Animal Models and Human Urine. *ASPET Journals, Drug Metabolism & Disposition* 30: 1221-9, 11/2002
- [15] Yasuno, Kurasawa, Yanagisawa, Sato, Harada, Mori: Predictive markers of capecitabine sensitivity identified from the expression profile of pyrimidine nucleoside-metabolizing enzymes. *Oncology Reports*, Vol. 29 Issue 2: 451-8, 11/2012
- [16] www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/xyz/xelodaR-500-mg-filmtabletten/ (Zugriff am 04.03.2015)
- [17] Schellens: Capecitabine. *The Oncologist*, Vol. 12 No. 2: 152-155, 02/2007
- [18] www.rxlist.com/xeloda-drug.htm (Zugriff am 03.02.2015)
- [19] Arzneistoff-Profil, Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe. Govi- Verlag GmbH Pharmazeutischer Verlag Frankfurt am Main. ASP-21.Erg.-Lieferung 2007 (Enoxaparin). ASP-18.Erg.-Lieferung 2003 (Metamizol/Metamizol-Na). ASP-16.Erg.-Lieferung 2000 (Diclofenac). ASP-15.Erg.-Lieferung 1999 (Pantoprazol)
- [20] Europäisches Arzneibuch, 6. Auflage Grundwerk 2008, amtliche österreichische Ausgabe, Verlag Österreich- vormals Verlag der K. und K. Hof- und Staatsdruckerey, Monographien: Diclofenac-Natrium 6.0/1002 2298, Metamizol-Natrium 6.0/1346 3212, Enoxaparin- Natrium 6.0/1097 2434
- [21] Hunnius, Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage. Walter de Gruyter Berlin New York 1998. 398, 407-408, 650, 887, 899
- [22] Austria Codex Fachinformation 2012/13. Monographie Diclofenac Genericon 75 mg Ampullen, 3798-3803
- [23] Mahasen A. Radwan: Zidovudine, Diclofenac and Ketoprofen Pharmacokinetic Interactions in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 52 Issue 6: 665-669, 06/2000

- [24] www.pharmazie.uni-mainz.de/Fachschaft/8sem/arzneistoffe.html (Zugriff am 05.02.2015)
- [25] Berit Maria Müller, 2005. Dissertation, Expression der Cyclooxygenase-2 im Mammakarzinom. Aus dem Institut für Pathologie der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin. <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/mueller-berit-maria-2005-01-24/HTML/chapter1.html#N10166> (Zugriff am 29.01.2015)
- [26] Austria Codex Fachinformation 2012/13. Monographien Lovenox®, 8311-8322
- [27] www.rxlist.com/lovenox-drug.htm (Zugriff am 04.02.2015)
- [28] Blutgerinnungskaskade. Fachpflegewissen.de/2011/03/03/haemostase (Zugriff am 29.01.2015)
- [29] Austria Codex Fachinformation 2012/13. Monographien Novalgin®, 9709-9713
- [30] Lampl C, Likar R: Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. Springer Berlin Heidelberg, Der Schmerz, Vol. 28 Issue 6: 584-590, 12/2014
- [31] Tonner, Hein: Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin. Nicht-Opioid- Analgetika, Dr. Henning Ohnesorge. Metamizol, 131-145. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011
- [32] <https://mc.usp.org/monographs/metamizole-sodium-0-2> (Zugriff am 05.02.2015)
- [33] Nguyen Michael, 1999. Dissertation, Stabilität magensaftresistenter Filmdoublets mit Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat als Modellsubstanz unter klimatischer Belastung. Universität Hamburg, Fachbereich Chemie. www.chemie.uni-hamburg.de/bibliothek/1999/DissertationNguyen.pdf (Zugriff am 01.02.2015)
- [34] Austria Codex Fachinformation 2012/13. Monographien Pantoloc® 40 mg-Filmdoublets & 40 mg- Trockenstechampulle, 10476-10481
- [35] Baumann, Baxendale, Ley, Nikbin: An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. Beilstein Journal of Organic Chemistry 7: 442-495, 2011
- [36] www.rxlist.com/protonix-drug.htm (Zugriff am 04.02.2015)
- [37] Austria Codex Fachinformation 2012/13. Monographie Diclofenac Sandoz 75 mg- Ampullen, 3817-3821

- [38] Novalgin® Fachinformation, Aventis Pharma, 02/2003
- [39] Austria Codex Fachinformation 2012/13. Monographie Natrium chloratum physiologicum 0,9 %- „Meditrade“- Infusionslösung, 9294
- [40] Eva-Maria Klebermass, 2013. Diplomarbeit, Pharmakokinetik von Capecitabin in der Dreifachkombinations-Chemotherapie mit Oxaliplatin und Cetuximab. Universität Wien, Department für klinische Pharmazie und Diagnostik
- [41] Schreiber, Kitzmueller, Poxhofer, Gintersdorfer, Neudorfer, Lichtneckert, Dittrich and Czejka: Impact of Co-administered Drugs on Drug Monitoring of Capecitabine in Patients with Advanced Colorectal Cancer. Anticancer Research 34: 3371-3376, 2014
- [42] Rücker, Neugebauer, Willems: Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten, Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysemethoden, 4. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2008. 446-473

„Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.“

Abkürzungsverzeichnis

AA	4-Aminoantipyrin
AAA	4-N-Acetylaminoantipyrin
Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
Aqua bidest.	Aqua bidestillata
CCB	Capecitabin
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
COX	Cyclooxygenase
COX 1	Cyclooxygenase 1
COX 2	Cyclooxygenase 2
CYP 3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP 2C19	Cytochrom P450 2C19
5'-DFCR	5'-Desoxy-5-fluorocytidin
5'-DFUR	5'-Desoxy-5-fluorouridin
DNA	Deoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
FAA	4-N-Formylaminoantipyrin
FBAL	α -Fluoro- β -alanin
FdUDP	5-Fluor-2'-desoxyuridin-diphosphat
FdUMP	5-Fluor-2'-desoxyuridin-monophosphat
FdUTP	5-Fluor-2'-desoxyuridin-triphosphat
5-FU	5-Fluorouracil
FUDP	5-Fluorouridin-diphosphat
FUH ₂	Dihydro-5-fluorouracil
FUMP	5-Fluorouridin-monophosphat
FUPA	5-Fluoroureidopropionsäure
FUR	5-Fluorouridin

FUTP	5-Fluorouridin-triphosphat
Grad.-Elution	Gradientenelution
HCl	Chlorwasserstoff
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HIV	Humanes Immundefizienz- Virus
H ₂ O	Wasser
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
K-Ras	Kirsten Rat Sarcoma
MAA	4-N-Methylaminoantipyrin
MeOH	Methanol
min	Minuten
mRNA	messenger RNA
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ HPO ₄	Dinatriumhydrogenphosphat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OPRT	Orotat-Phosphoribosyltransferase
PG D ₂	Prostaglandin D ₂
PG E ₂	Prostaglandin E ₂
PG F _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PG I ₂	Prostaglandin I ₂
PG J ₂	Prostaglandin J ₂
RNA	Ribonucleic Acid

RNR	Ribonucleotid-Reduktase
rRNA	ribosomale RNA
snRNA	small nuclear RNA
Tab.	Tabelle
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
ThyPase	Thymidin-Phosphorylase
tRNA	transfer RNA
TX A ₂	Thromboxan A ₂
TX B ₂	Thromboxan B ₂
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UK	Uridin-Kinase
UP	Uridin-Phosphorylase
% v/v	Volumenprozent

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Stefanie Weixlbaumer (geb. Gintenstorfer)
Geburtsdatum: 09.08.1979
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

05/2012-09/2012	Diplomarbeit am Department für klinische Pharmazie und Diagnostik
10/2007	Fortsetzung des Pharmaziestudiums
03/2005-09/2007	Inoffizielle Unterbrechung des Studiums
10/2004-02/2005	Beurlaubung vom Studium
10/2001	Beginn des Studiums der Pharmazie an der Universität Wien
09/1998-09/2001	Ausbildung zur Pharmazeutisch- kaufmännischen Assistentin in der Sternapotheke/ Wels, bestandene Lehrabschlussprüfung
09/1997-06/1998	Freiwillig soziales Jahr in Wien, KIWI- Kiga, 3. Bezirk
1989-1997	Besuch des BG/BRG- Wels, Dr. Schauerstraße, Abschluss mit Matura
1985-1989	Besuch der Volksschule Buchkirchen

Außerordentliche Tätigkeiten

07/2003	Ferialpraktikum in der Anstaltsapotheke des Allgemeinen KH Wels
---------	---