

4.2.1.1 Konzentrationsverläufe im Tumor (ng PMMA/mg Tumor)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 18: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Tumorgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	3,425	1,788	6,334	0,951	0,877	4,223
1	0,613	0,582	0,730	1,577	1,274	3,219
2	1,413	0,989	7,479	2,162	1,765	3,949
4	1,538	1,248	1,779	1,763	0,642	2,271
8	0,799	0,726	1,148	3,140	1,274	3,521
24	0,764	0,482	0,954	2,795	1,427	3,768
72	0,490	0,470	1,260	0,880	0,570	1,110
168	0,612	0,350	0,916	0,130	0,064	0,147

Tab. 19: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Tumorgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	11,893	10,174	12,700	6,936	5,120	18,249
1	11,200	10,204	13,376	9,812	8,875	12,248
2	23,415	12,692	34,137	21,359	5,299	21,456
4	13,772	13,768	28,332	15,870	12,079	19,803
8	15,230	10,982	15,461	14,563	9,061	15,808
24	20,378	8,117	26,436	18,852	13,561	21,850
72	7,840	4,640	10,370	5,710	5,690	5,970
168	0,270	0,188	0,444	0,208	0,000	0,597

Tab. 20: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5		x				
1	x	x	x	x	x	
2		#	x	#	x	#
4		x	x	x	x	
8	x	x	x	x	x	
24		x	x	x	x	
72		x				
168						

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

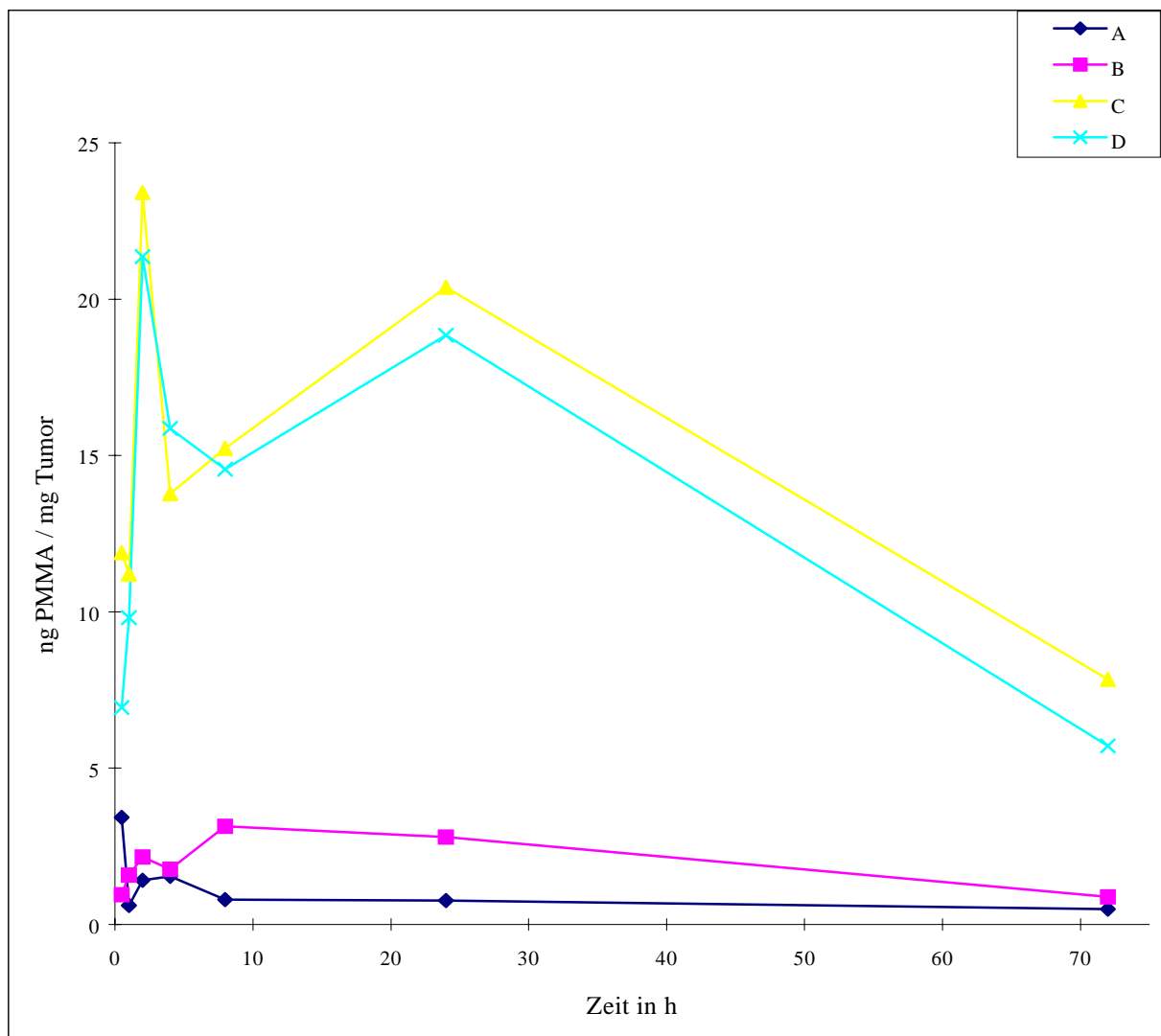


Abb.11: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Tumor (ng PMMA/mg Tumorgewicht)

Anhand der Tabellen und des Diagramms wird deutlich, daß nur die Präparationen C und D zu hohen und anhaltenden Konzentrationen im Tumor führen. Die Konzentrationsverläufe der beschichteten Partikelzubereitungen (C, D) sind ähnlich, nach 2 h ist eine maximale Konzentration im Tumor erreicht. Im weiteren Verlauf kommt es erst nach 72 h zu einer Abnahme der Partikelmenge. Der 72 h-Wert der Gruppen C und D liegt immer noch mit C (7,8) und D (5,7) über den Höchstwerten von A (3,4) und B (3,1). Der Konzentrationsverlauf der unbeschichteten Kontrolle ist durch einen maximalen 0,5 h-Wert und eine kontinuierlichen Abfall über die Zeit gekennzeichnet. Die statistische Untersuchung der Daten ergab bei A und B gegen C und D einen signifikanten Unterschied im Bereich 4 – 24 h. Aufgrund der geringen Einzeldaten (5) sind die Konzentrationsunterschiede zwischen A und B nur an 2 Zeitpunkten (1 u. 8 h-Wert) signifikant.

4.2.1.2 Konzentrationsverläufe in der Leber (ng PMMA/mg Leber)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 21: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Lebergewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	196,333	180,750	197,160	153,437	138,714	154,656
1	164,418	153,574	182,747	144,950	135,630	145,799
2	216,257	211,136	217,454	165,771	151,840	168,055
4	195,805	195,312	197,679	144,870	143,275	154,039
8	204,105	190,668	217,428	174,199	151,141	182,282
24	157,297	149,253	159,092	152,199	142,877	153,346
72	189,853	180,654	193,064	133,312	130,561	143,020
168	156,560	144,560	166,270	134,190	124,500	135,850

Tab. 22: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Lebergewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	20,248	18,483	20,989	14,127	12,734	14,685
1	16,751	15,541	17,444	16,258	12,571	16,410
2	21,914	20,124	23,704	18,556	15,484	20,995
4	27,911	25,475	31,265	33,842	31,653	41,536
8	41,225	31,979	80,712	31,858	29,311	43,576
24	36,742	35,150	43,215	42,347	40,175	46,206
72	65,066	60,596	66,535	37,447	34,831	43,488
168	59,900	59,310	67,420	54,440	52,340	60,220

Tab. 23: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5		x	x	x	x	x
1		x	x	x	x	
2	x	#	x	#	x	#
4		x	x	x	x	
8	x	x	x	x	x	
24		x	x	x	x	
72	x	x	x	x	x	x
168	x	x	x	x	x	

X: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

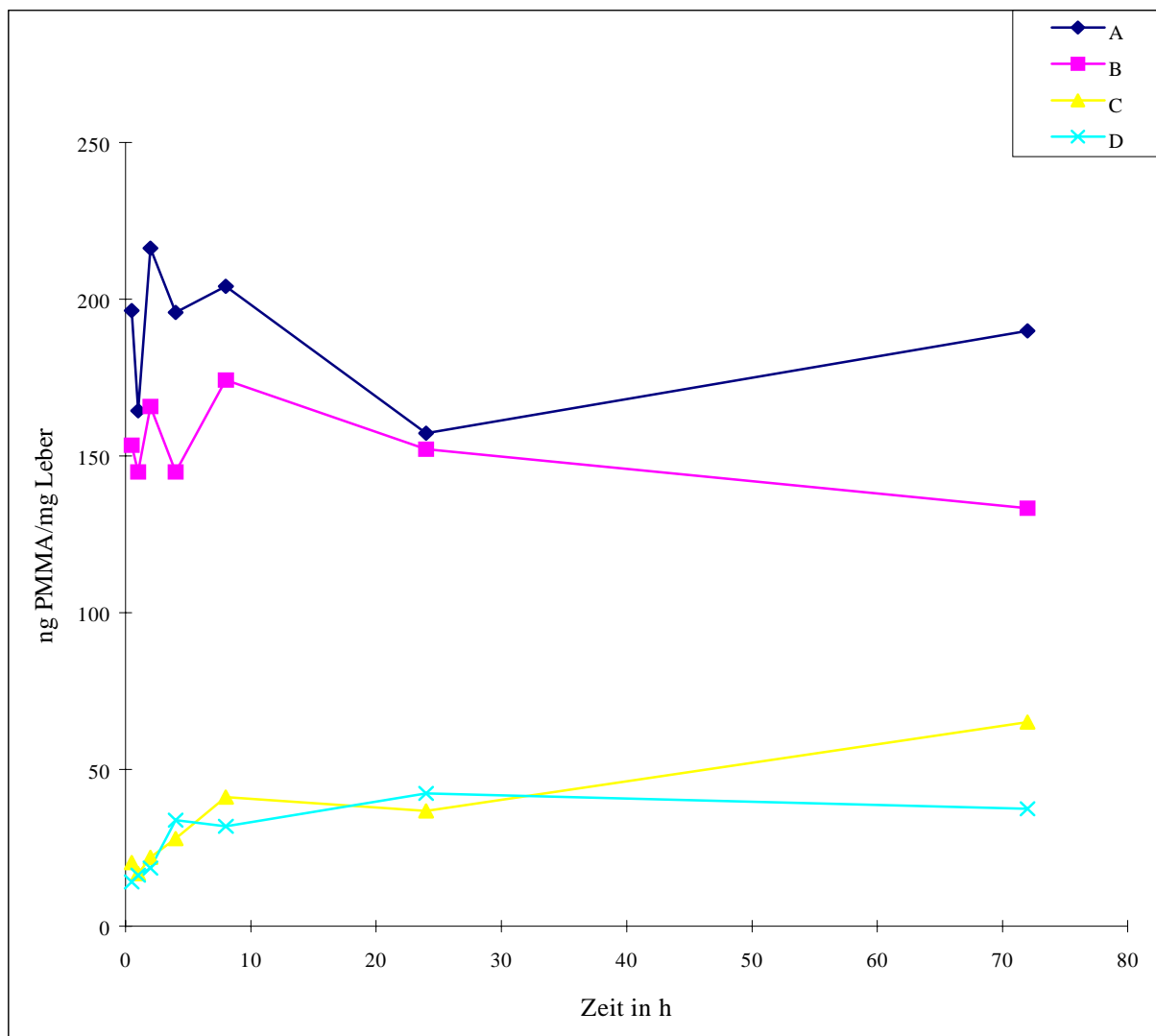


Abb.12: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Leber (ng PMMA/mg Organmasse)

Die einfachen und die mit Polysorbat 80 beschichteten Nanopartikel (A, B) werden schnell zu hohen Konzentrationen in die Leber aufgenommen und nur sehr langsam wieder eliminiert. Die Werte von A liegen über den gesamten Zeitraum über denen von B. Bei C und D erfolgt dagegen eine langsame und permanente Zunahme der Leberkonzentration. Beide Präparationen zeigen einen synchronen Kurververlauf.

4.2.1.3 Konzentrationsverläufe in der Milz (ng PMMA/mg Milz)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 24: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Milzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	74,857	69,898	88,542	158,336	146,564	205,155
1	58,611	42,616	75,568	178,278	170,309	182,933
2	52,540	50,750	58,750	244,920	194,980	255,200
4	80,092	77,317	84,316	205,897	160,846	269,580
8	77,095	63,693	79,219	187,037	168,448	189,494
24	47,354	44,930	57,283	125,308	111,078	135,516
72	72,870	65,790	86,950	113,560	102,440	117,480
168	67,022	62,770	68,187	164,445	139,177	177,245

Tab. 25: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Milzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	250,898	192,156	271,032	149,682	115,441	171,929
1	263,273	204,513	278,891	199,675	199,034	216,523
2	460,990	403,180	518,800	378,310	369,260	389,210
4	818,427	791,631	829,682	576,693	418,246	621,206
8	731,283	561,646	855,758	521,272	468,405	648,288
24	569,473	553,178	752,211	574,651	559,692	665,875
72	1534,580	1333,910	1616,210	351,920	302,310	433,990
168	1539,208	1125,516	1680,482	817,852	791,518	1047,061

Tab. 26: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x			x
1	x	x	x			
2	x	#	x	#	x	#
4	x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	x	x	
24	x	x	x	x	x	
72		x	x	x	x	x
168	x	x	x	x	x	x

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

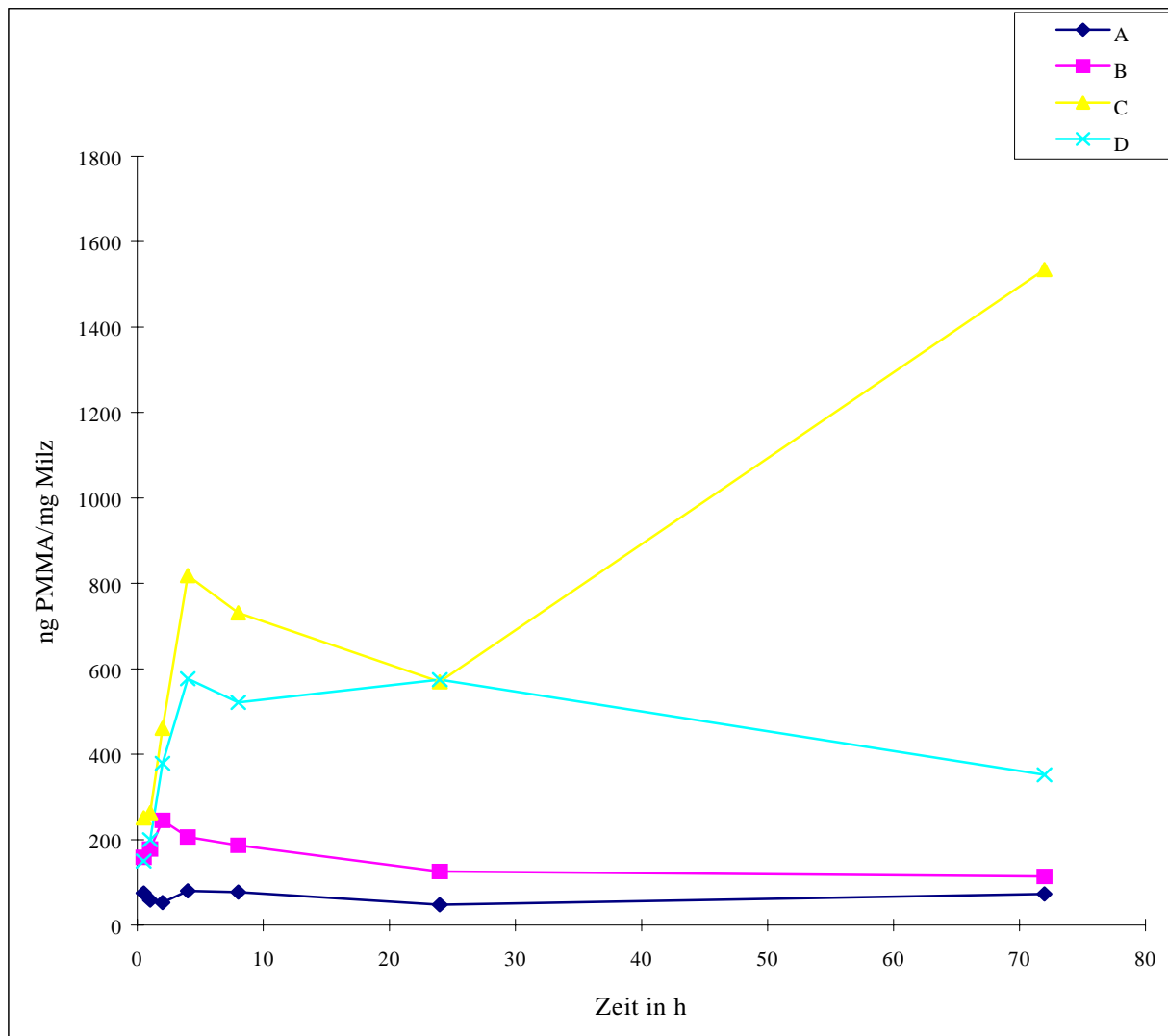


Abb.13: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Milz (ng PMMA/mg Organmasse)

Die 4 Nanopartikelzubereitungen verteilen sich in der Milz im Vergleich zur Leber in umgekehrter Rangfolge. In der Milz kommt es zu einer massiven Anreicherung von C und D, die sich kontinuierlich über den gesamten Untersuchungszeitraum fortsetzt und bei C mit 1539 ng PMMA/mg Milzgewebe den absolut höchsten Wert aller gemessenen Gewebe erreicht. Präparation B liegt zu allen Zeitmeßpunkten gering über den Werten der Kontrolle A.

4.2.1.4 Konzentrationsverläufe in der Niere (ng PMMA/mg Niere)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 27: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Nierengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	2,072	1,796	2,158	11,660	8,183	14,382
1	1,250	1,249	1,377	6,717	4,509	7,393
2	0,909	0,903	1,017	4,724	3,603	8,594
4	0,815	0,719	0,852	2,299	2,226	2,345
8	0,600	0,481	0,830	1,435	1,379	1,541
24	0,423	0,369	0,526	1,129	0,894	1,176
72	0,455	0,442	0,788	0,759	0,756	0,834
168	0,635	0,477	0,652	0,832	0,772	1,092

Tab. 28: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Nierengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	15,182	15,002	16,581	13,504	11,018	13,608
1	14,223	12,865	15,057	12,366	10,273	12,545
2	12,922	11,648	14,196	9,725	9,428	9,753
4	6,635	6,109	8,379	7,013	6,218	7,517
8	4,401	2,232	4,712	4,446	3,650	4,714
24	1,440	1,252	2,064	2,448	1,972	2,471
72	4,910	4,564	5,049	1,078	1,033	1,369
168	2,972	2,440	3,806	3,953	3,657	4,333

Tab. 29: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x			
1	x	x	x	x	x	x
2	x	#	x	#	x	#
4	x	x	x	x	x	
8		x	x	x	x	
24	x	x	x		x	
72		x	x	x		
168	x	x	x	x	x	

X: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

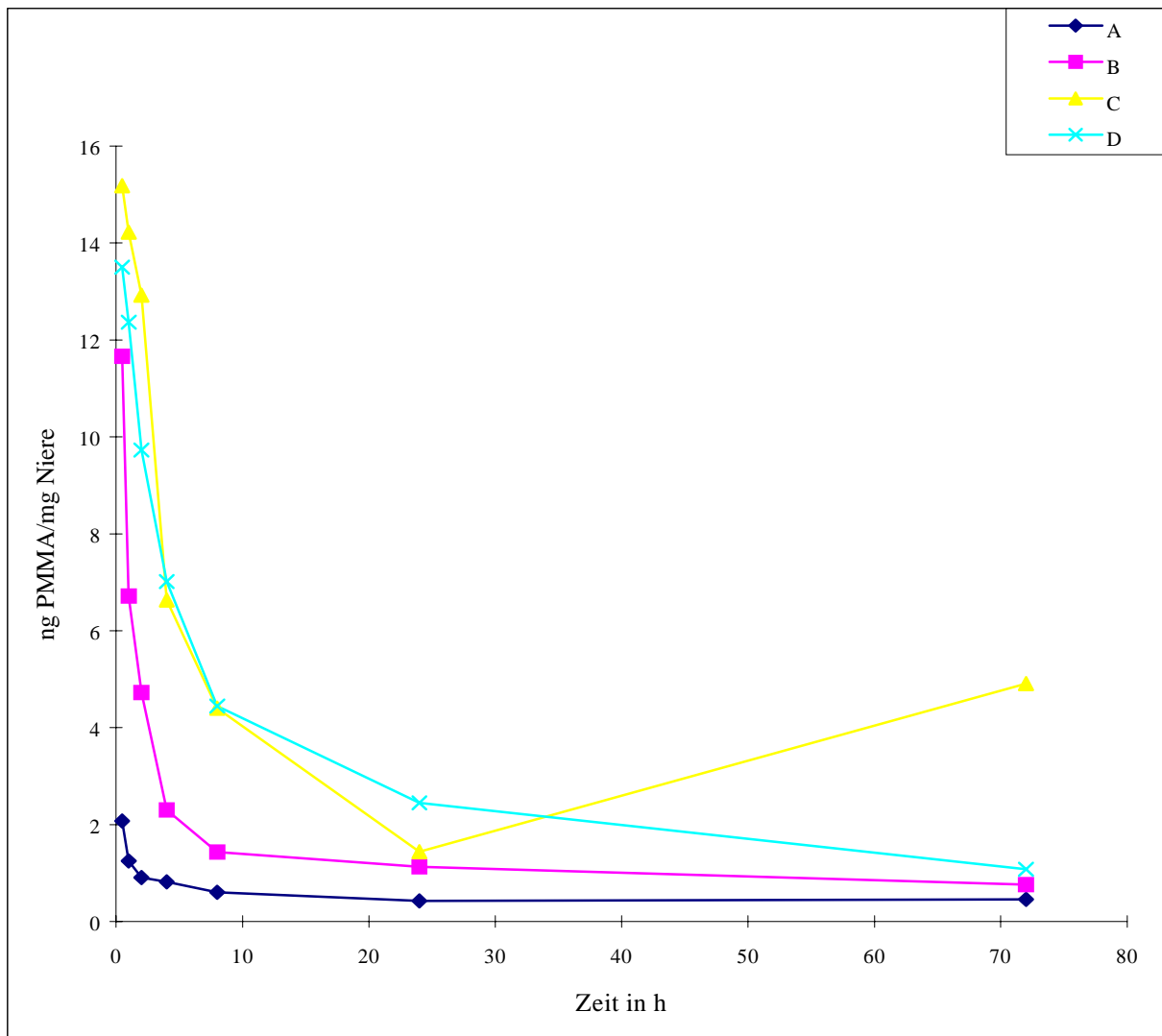


Abb.14: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Niere (ng PMMA/mg Organmasse)

Die zeitlichen Konzentrationsverläufe aller vier Versuchsgruppen sind in der Niere bis auf die Höhe der Werte bzgl. der Tendenz identisch. Nach dem anfangs schnellen Abfall der Werte zu Untersuchungsbeginn, kommt es nach dem 8 h-Zeitpunkt im weiteren Verlauf zu einer wesentlich langsameren Eliminierung der Partikel. Die Konzentrationswerte von C und D zeigen nur geringe Differenzen, was auch zusätzlich durch die Ergebnisse der statistischen Untersuchung unterlegt wird.

4.2.1.5 Konzentrationsverläufe in der Lunge (ng PMMA/mg Lunge)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 30: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Lungengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	6,438	6,298	7,810	7,672	7,176	10,235
1	4,728	4,444	6,690	7,532	7,501	7,980
2	6,339	5,632	8,929	8,996	6,440	10,403
4	4,706	3,251	5,334	7,956	7,826	9,278
8	3,767	2,750	4,183	4,378	4,316	7,336
24	2,456	2,243	2,829	3,107	3,100	3,236
72	2,205	2,205	3,604	2,363	2,324	2,964
168	1,694	1,672	2,359	1,301	1,296	1,822

Tab. 31: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Lungengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	33,406	33,057	38,742	29,631	28,494	29,942
1	40,902	38,769	40,961	37,788	31,636	38,588
2	31,682	29,777	33,587	27,153	26,909	29,886
4	20,397	19,724	23,418	16,630	12,960	17,272
8	9,800	6,301	9,987	8,225	7,926	9,530
24	2,964	2,813	3,034	2,884	2,674	3,055
72	2,341	2,322	2,565	1,102	1,068	2,071
168	0,923	0,912	0,944	0,895	0,781	0,923

Tab. 32: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5		x	x	x	x	x
1		x	x	x	x	
2		#	x	#	x	#
4	x	x	x	x	x	x
8		x	x			
24						
72			x		x	x
168		x	x	x	x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

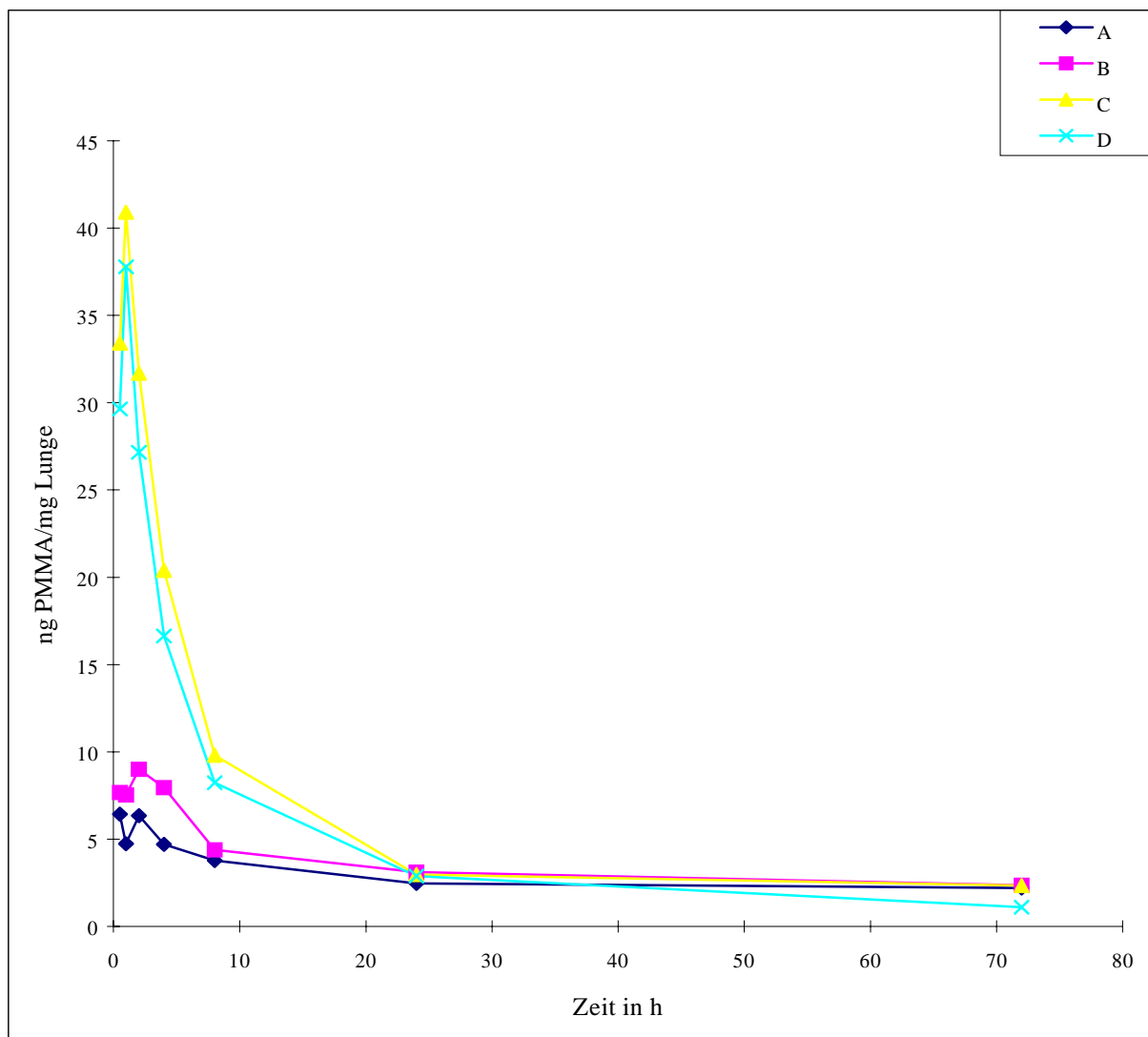


Abb.15: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Lunge (ng PMMA/mg Organmasse)

Die Lungenkonzentrationsverläufe von C und D zeigen einen maximalen Peak nach 1 h, die der anderen zwei Gruppen nach 2 h, jedoch in deutlich geringerer Höhe. Die anfänglich hohen Anreicherungen von C und D im Lungengewebe fallen innerhalb der ersten 8 h wieder ab. Nach 24 h kommt es zu einer Annäherung aller 4 Nanopartikelzubereitungen auf Werte zwischen 1 und 3 ng PMMA/mg Organewebe.

4.2.1.6 Konzentrationsverläufe im Herz (ng PMMA/mg Herz)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 33: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Herzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	0,333	0,303	0,339	41,380	28,851	41,423
1	0,261	0,205	0,279	32,824	31,023	42,059
2	0,200	0,175	0,354	26,461	20,871	27,194
4	0,123	0,112	0,264	16,768	15,515	20,750
8	0,093	0,090	0,105	8,094	6,485	8,962
24	0,040	0,035	0,047	5,036	5,002	6,115
72	0,052	0,045	0,078	9,657	8,263	10,354
168	0,048	0,029	0,064	4,994	4,688	6,463

Tab. 34: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Herzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	11,315	10,091	12,744	10,288	10,041	10,516
1	11,161	11,152	12,014	12,096	11,216	12,140
2	10,936	10,068	11,803	6,979	6,885	7,867
4	5,711	5,494	5,743	3,982	3,936	4,469
8	2,695	1,751	3,218	2,418	2,057	2,462
24	0,524	0,405	0,602	0,720	0,639	0,804
72	1,088	1,070	1,098	0,276	0,185	0,412
168	0,671	0,641	1,065	0,850	0,695	0,859

Tab. 35: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x	x	x	
1	x	x	x	x	x	
2	x	#	x	#	x	#
4	x	x	x	x	x	
8	x	x	x	x	x	
24	x	x	x	x	x	
72	x	x	x	x	x	x
168	x	x	x	x	x	

X: p<0,05

#: keine statistische Berechnung möglich

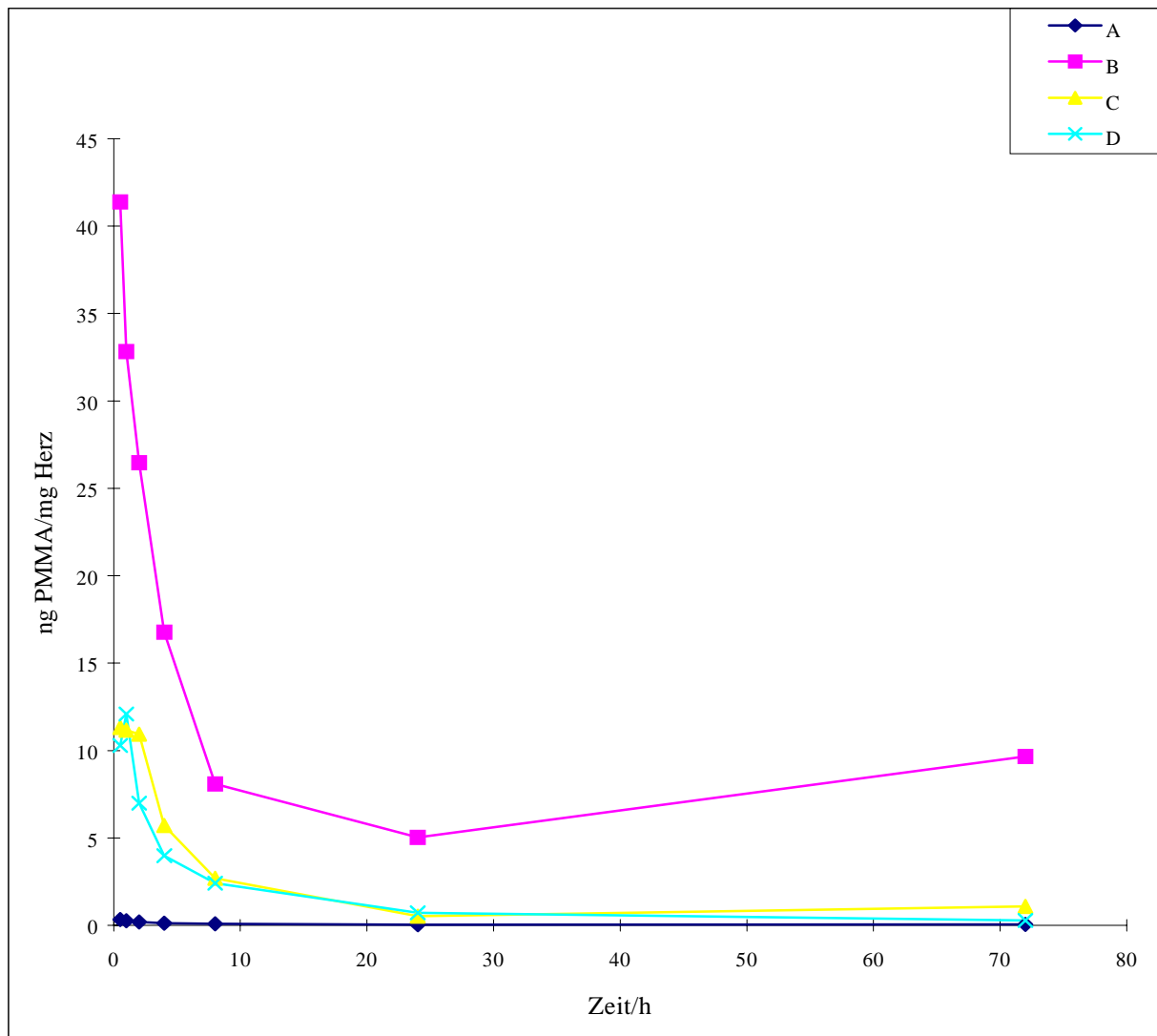


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Herz (ng PMMA/mg Organmasse)

Im Herz kam es zu einer starken Anreicherung der mit Polysorbat 80 beschichteten Nanopartikeln (B), die sich in anderen Organen nur gering von der Kontrolle unterschieden. Das Herz war das einzige der untersuchten Organe (mit Ausnahme der Leber), in dem höhere Werte von Präparation B als von C und D gemessen wurden. Über die gesamte Zeit bestand ein deutlicher Unterschied der Präparation B zu den anderen Nanopartikelzubereitungen.

4.2.1.7 Konzentrationsverläufe im Gehirn (ng PMMA/mg Gehirn)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 36: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Gehirngewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	0,082	0,081	0,087	0,141	0,140	0,150
1	0,089	0,087	0,099	0,120	0,111	0,129
2	0,071	0,065	0,072	0,103	0,070	0,157
4	0,044	0,035	0,049	0,057	0,050	0,076
8	0,039	0,035	0,057	0,039	0,039	0,048
24	0,024	0,023	0,034	0,017	0,016	0,044
72	0,027	0,027	0,036	0,024	0,024	0,105
168	0,040	0,033	0,042	0,014	0,013	0,015

Tab. 37: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Gehirngewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	1,745	1,409	1,963	1,602	1,429	1,645
1	2,260	1,877	2,271	1,678	1,569	1,858
2	1,631	1,620	1,641	1,249	1,021	1,364
4	1,332	1,021	1,423	0,843	0,656	0,947
8	0,387	0,356	0,525	0,524	0,515	0,535
24	0,063	0,057	0,102	0,061	0,053	0,067
72	0,022	0,021	0,023	0,026	0,016	0,034
168	0,011	0,010	0,011	0,008	0,008	0,009

Tab. 38: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x	x	x	
1	x	x	x	x	x	
2		#	x	#	x	#
4		x	x	x	x	
8		x	x	x	x	
24						
72						
168	x	x	x		x	x

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

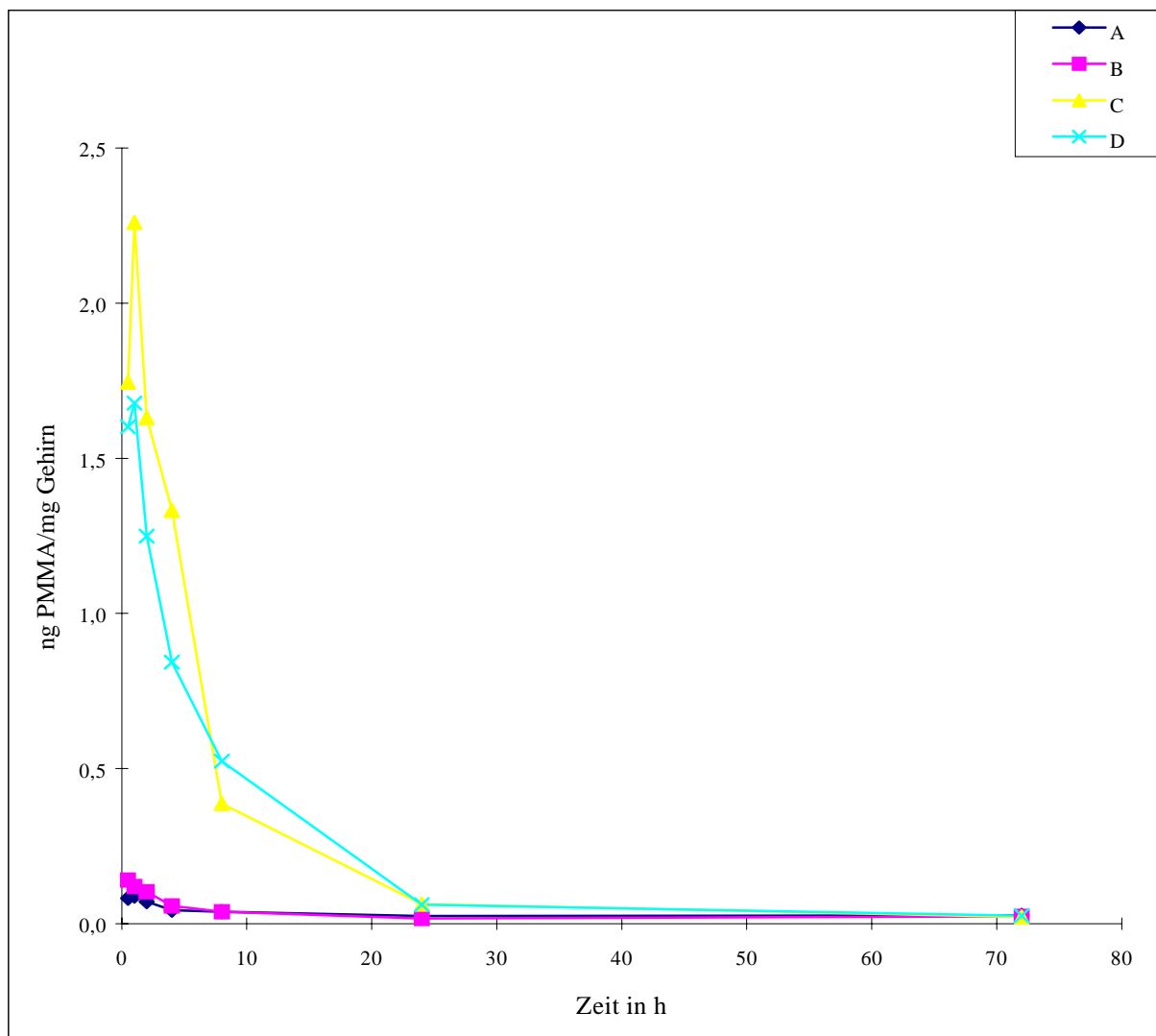


Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Gehirn (ng PMMA/mg Organmasse)

Die im Gehirn gefundenen Konzentrationen liegen weit unter denen in anderen Organen. Die Nanopartikelpräparationen C und D reichern sich in den ersten Stunden nach Verabreichung 10-20 mal stärker im Gehirn an als A und B. Die geringen Unterschiede in den Werten zwischen C und D sind statistisch nicht signifikant. Wie in der Lunge kommt es nach 24 h zu einer Annäherung der Werte aller Zubereitungen.

4.2.1.8 Konzentrationsverläufe im linken Os femoris (ng PMMA/Os femoris)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 39: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Knochenmark des li. Oberschenkels, dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	60,568	49,494	82,498	121,833	116,513	124,685
1	55,052	46,998	70,543	118,070	74,236	118,386
2	58,463	53,294	67,300	139,605	64,918	182,255
4	83,912	69,121	98,192	113,035	106,013	140,703
8	45,706	35,480	55,307	104,570	103,570	106,396
24	68,023	59,496	118,433	147,058	133,971	185,121
72	131,736	112,999	178,584	162,907	155,585	186,180
168	152,205	123,909	152,205	139,829	138,269	208,354

Tab. 40: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Knochenmark des li. Oberschenkels, dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	111,132	97,903	117,175	93,868	88,033	137,704
1	83,973	64,535	87,637	80,017	55,541	103,923
2	103,352	81,943	124,761	84,485	81,433	88,247
4	108,359	101,648	151,503	71,498	66,752	77,454
8	58,013	39,697	67,053	77,598	53,962	86,040
24	14,534	10,777	18,102	22,232	21,337	48,471
72	198,568	179,082	234,103	46,273	44,907	67,124
168	128,937	114,227	134,297	88,305	87,304	114,756

Tab. 41: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x			
1	x					
2		#		#		#
4	x	x			x	x
8	x					
24	x	x	x	x	x	
72			x		x	x
168					x	

x. $p < 0,05$

#. keine statistische Berechnung möglich

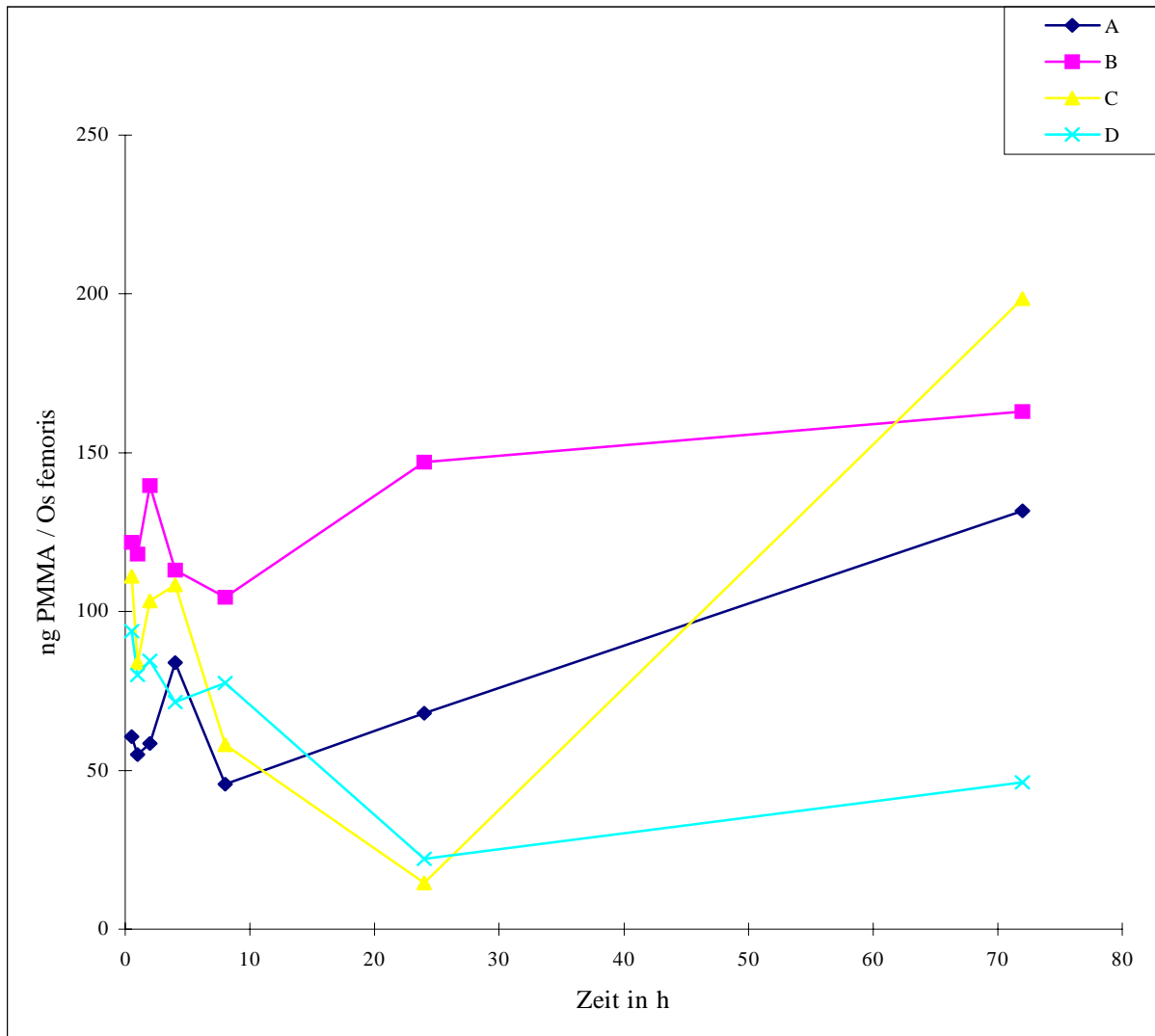


Abb. 18: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Knochenmark (ng PMMA pro Os femoris)

Die Schwankungen der Knochenmarkkonzentrationen sind innerhalb der einzelnen Gruppen und in Abhängigkeit von der Zeit so groß, daß lediglich tendenzielle Aussagen getroffen werden können. Keine Nanopartikelzubereitung weist eindeutig die höchste Konzentrationsanreicherung über einen bestimmten Zeitraum auf. Bis auf die Gruppe A, bei der es zu einem Anstieg zu den letzten Zeitpunkten kam, kann für die anderen Gruppen keine Aussage dazu erfolgen, ob es nach dem Anstieg innerhalb der ersten halben Stunde zu einer weiteren Zunahme oder zu einer Stagnation der Aufnahme kam.

4.2.1.9 Konzentrationsverläufe im Blut (ng PMMA/ml Blut)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 42: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Blut (ml), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
30°	368,70	334,42	405,20	1016,90	869,21	1118,70
1h	164,20	159,76	179,60	578,80	529,57	592,30
2h	118,00	110,02	130,80	340,00	302,93	383,70
4h	83,50	62,45	118,10	208,20	201,30	239,00
8h	86,80	46,20	92,50	86,80	73,87	150,60
24h	59,40	47,45	60,80	98,90	92,63	169,30
72h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 43: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Blut (ml), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
30°	103531,30	93513,14	111852,30	89301,10	84500,59	91230,50
1h	90309,60	86146,55	94394,10	65868,00	61251,06	74054,00
2h	67240,50	64980,31	69500,60	50709,00	47418,06	56259,10
4h	47031,30	45700,77	47942,80	34946,00	34087,73	46486,60
8h	11326,00	9359,81	22547,20	18589,90	18234,56	20929,90
24h	1682,10	843,90	2931,00	2307,60	2020,58	2752,90
72h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 44: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x	x	x	
1	x	x	x	x	x	x
2	x	#	x	#	x	#
4	x	x	x	x	x	
8		x	x	x	x	
24		x	x		x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

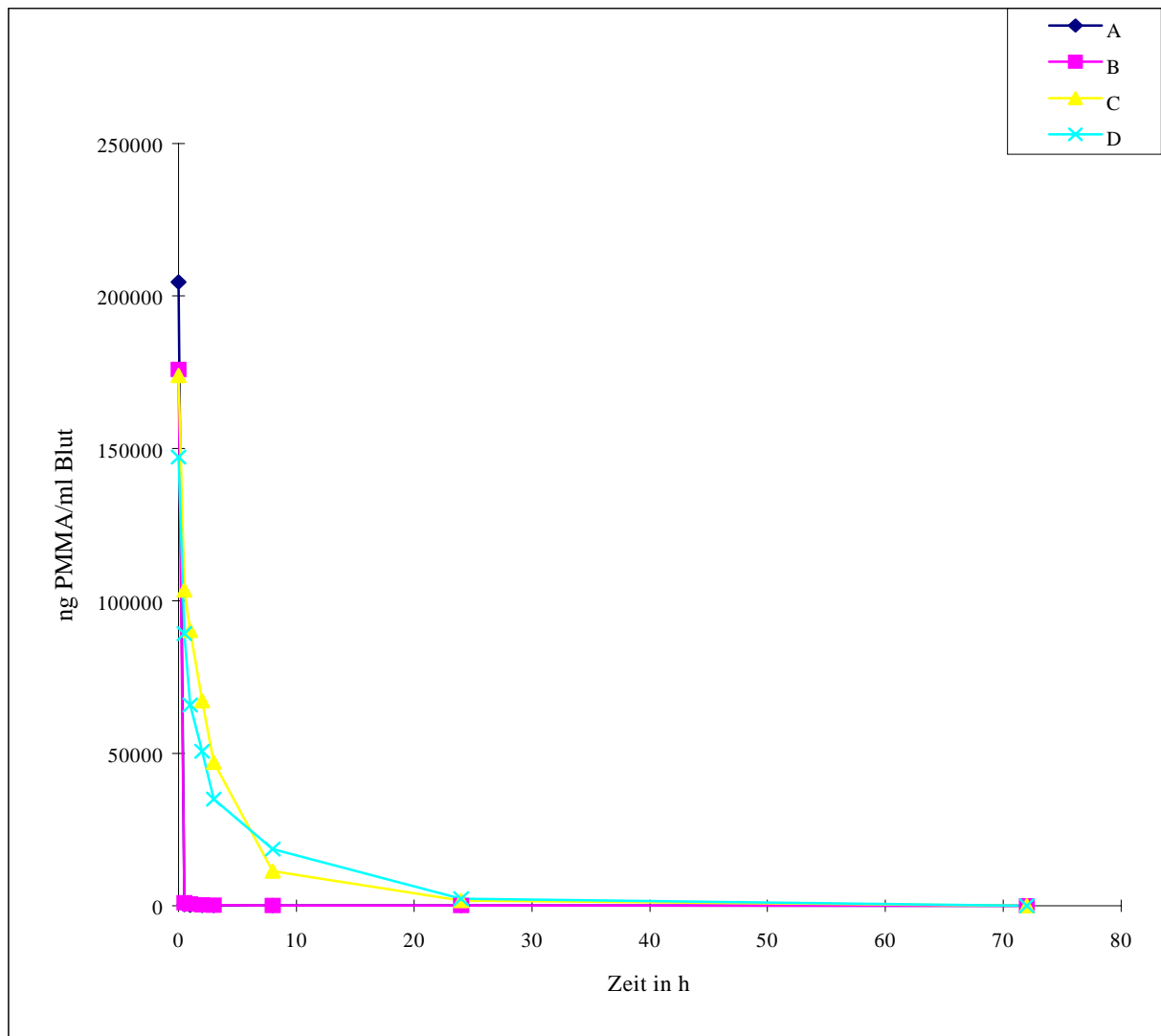


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Blut (ng PMMA/ml Blut)

In den Graphiken sind zusätzlich die Partikelkonzentrationen zum Zeitpunkt $t = 0$ (umgerechnet auf 1 ml Blut) mit eingezeichnet. Diese entsprechen unmittelbar nach der Applikation in das Blutgefäßsystem einer Partikelkonzentration von 100%. Im Blut zeigten sich zwischen den Präparationen C und D auf der einen und A und B auf der anderen Seite die größten Unterschiede in der Körperverteilung. Die beschichteten Partikelgruppen C und D zirkulierten über einen Zeitraum von 24 h mit hohen Konzentrationen, während A und B schon vor dem ersten Meßzeitpunkt zum überwiegenden Teil aus dem Blut eliminiert wurde. Die Zubereitungen (C, D), die eine lange Blutzirkulationszeit aufwiesen, waren ebenfalls in der Lage, hohe Konzentrationen im Tumor, in der Milz, Lunge und Niere zu erzeugen.

Um das Verhalten der Nanopartikelpräparationen im Blut besser vergleichen zu können, wurden die Blutwerte mit Hilfe des Pharmakokinetikprogramms TOPFIT 2.1 ausgewertet.

Tab. 45: Pharmakokinetische Parameter (Fläche unter der Kurve, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Verteilungsvolumen) errechnet mit dem Drei-Kompartment-Modell aus den ermittelten PMMA-Konzentrationen im Blut

Präparation	AUC [ng/ml*h]	Cl [ml/min]	Vc [ml]
A	3790	0,0594	0,332
B	4470	0,0433	0,299
C	725000	0,000264	0,0000539
D	446000	0,000363	0,0832

Die für den I.Versuch ermittelten Werte zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Gruppe A / B und C / D. Die AUC-Werte von C und D liegen um den Faktor 100 und mehr über denen von A und B. Aus den AUC-Werten ergeben sich durch mathematische Zusammenhänge die Unterschiede in der Clearance und dem Verteilungsvolumen. Da sich das Verteilungsvolumen immer auf die Ausgangswerte bezieht, kommt es für die Präparationen A/B zu einem sehr großen Volumen, die Ursache dafür ist die sehr schnelle Eliminierung aus dem Blut. Da nur wenige Informationen zu diesen neuen Trägersystemen vorhanden sind, können nur die Blutwerte zur Berechnung herangezogen werden.

Als Beispiel für die Anpassung des Drei-Kompartment-Modells an die gemessenen PMMA-Konzentrationen im Blut und zum besseren Verständnis wurden die Differenzen zwischen den gemessenen und vom Computerprogramm kalkulierten Werte in je einer Graphik und Tabelle dargestellt. Da die Abweichungen nur gering waren, konnte in diesem Versuch auf eine Änderung der Wichtung der Werte verzichtet werden.

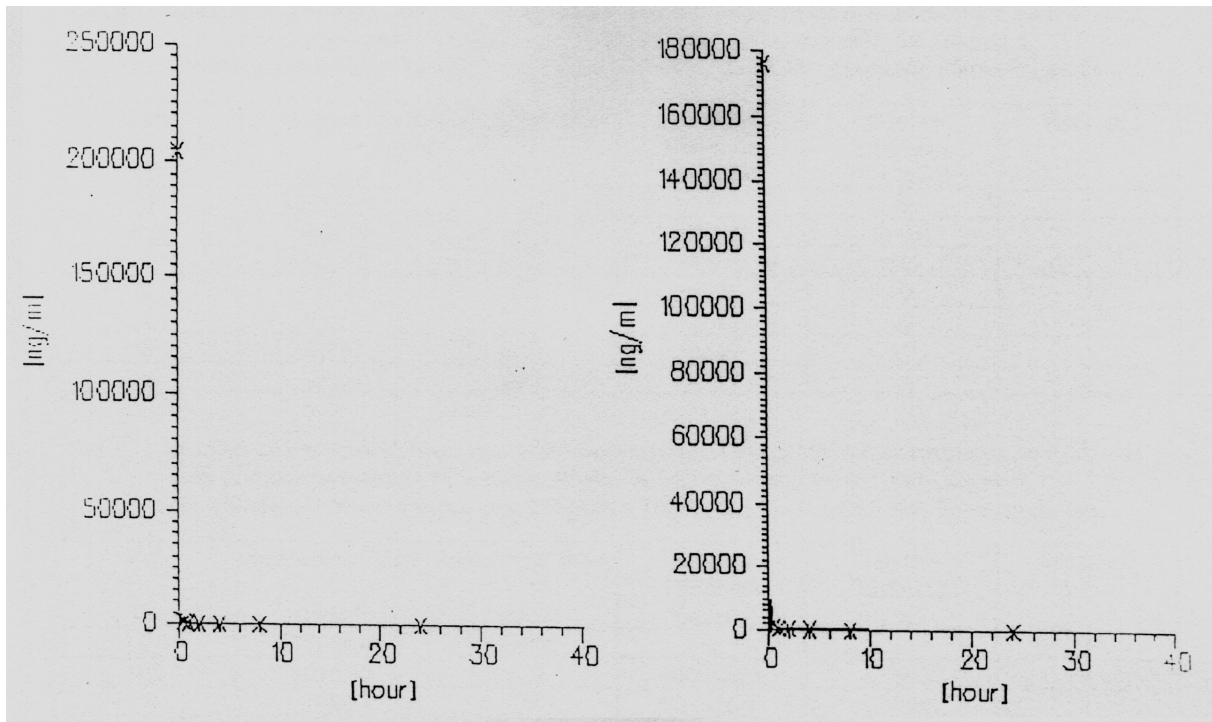


Abb. 20: Anpassung des III-Kompartiment-Modells an die gemessenen PMMA-Konzentrationen (ng/ml) der Gruppe A im Blut

Abb. 21: Anpassung des III-Kompartiment-Modells an die gemessenen PMMA-Konzentrationen (ng/ml) der Gruppe B im Blut

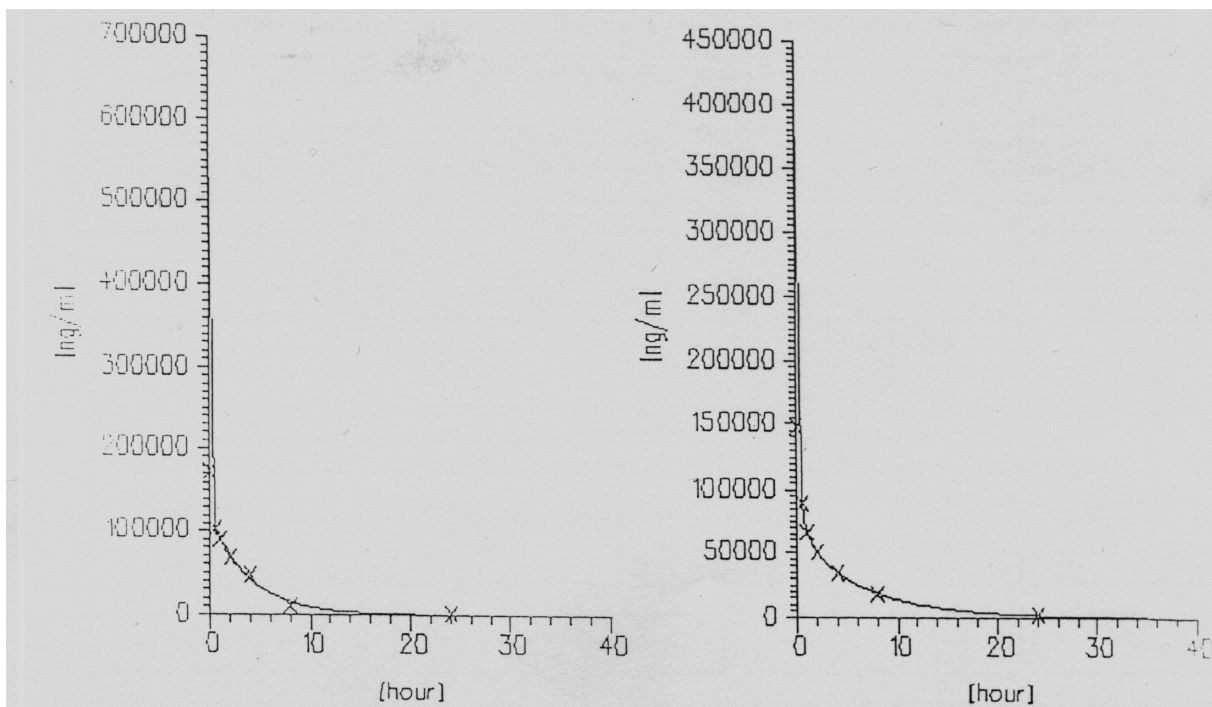


Abb. 22: Anpassung des III-Kompartiment-Modells an die gemessenen PMMA-Konzentrationen (ng/ml) der Gruppe C im Blut

Abb. 23: Anpassung des III-Kompartiment-Modells an die gemessenen PMMA-Konzentrationen (ng/ml) der Gruppe D im Blut

Tab. 46: absolute und relative Differenzen zwischen den gemessenen (PMMA-Konzentration im Blut) und vom Computerprogramm kalkulierten Werten (III-Kompartimentmodell) der Gruppe A, die kalkulierten Werte wurden vom Programm TopFIT 2.1 nur in gerundeter Form angegeben

Zeit [h]	gemessener Wert [ng/ml]	kalkulierter Wert [ng/ml]	absolute Differenz [ng/ml]	relative Differenz [%]	Wichtung
0	204570,42	205000	0	0	1
0,5	368,70	369	0,00372	-0,001	1
1	164,20	165	-0,541	-0,3	1
2	118,00	116	+2,32	+2	1
4	83,50	89,9	-6,44	-8	1
8	86,80	80,8	+5,97	+7	1
24	59,40	60,8	-1,37	-2	1

Tab. 47: absolute und relative Differenzen zwischen den gemessenen (PMMA-Konzentration im Blut) und vom Computerprogramm kalkulierten Werten (III-Kompartimentmodell) der Gruppe B, die kalkulierten Werte wurden vom Programm TopFIT 2.1 nur in gerundeter Form angegeben

Zeit [h]	gemessener Wert [ng/ml]	kalkulierter Wert [ng/ml]	absolute Differenz [ng/ml]	relative Differenz [%]	Wichtung
0	175964,04	176000	0	0	1
0,5	1016,90	1020	-0,000223	-0,00002	1
1	578,80	579	+0,000660	+0,0001	1
2	340,00	340	-0,000451	-0,0001	1
4	208,20	214	-6,27	-3	1
8	86,80	173	-86,1	+100	1
24	98,90	98,9	-0,0000192	-0,00002	1

Tab. 48: absolute und relative Differenzen zwischen den gemessenen (PMMA-Konzentration im Blut) und vom Computerprogramm kalkulierten Werten (III-Kompartimentmodell) der Gruppe C, die kalkulierten Werte wurden vom Programm TopFIT 2.1 nur in gerundeter Form angegeben

Zeit [h]	gemessener Wert [ng/ml]	kalkulierter Wert [ng/ml]	absolute Differenz [ng/ml]	relative Differenz [%]	Wichtung
0	173935,35	174000	0	0	1
0,5	103531	104000	-0,970	-0,009	1
1	90309,60	89900	+445	+0,5	1
2	67240,50	69800	-2600	-4	1
4	47031,30	42200	4840	+10	1
8	11326,00	15400	-4080	-40	1
24	1682,10	274	+1410	+80	1

Tab. 49: absolute und relative Differenzen zwischen den gemessenen (PMMA-Konzentration im Blut) und vom Computerprogramm kalkulierten Werten (III-Kompartimentmodell) der Gruppe D, die kalkulierten Werte wurden vom Programm TopFIT 2.1 nur in gerundeter Form angegeben

Zeit [h]	gemessener Wert [ng/ml]	kalkulierter Wert [ng/ml]	absolute Differenz [ng/ml]	relative Differenz [%]	Wichtung
0	147215,39	147000	0	0	1
0,5	89301,10	89300	-12,2	-0,14	1
1	65868,00	65800	+57,4	+0,87	1
2	50709,00	50900	-151	-2,98	1
4	34946,00	34700	+273	+0,780	1
8	18589,96	18900	-275	-1,48	1
24	2307,60	1930	+378	+16,4	1