

### 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	<b>3,425</b>	1,788	6,334	<b>0,951</b>	0,877	4,223
1	<b>0,613</b>	0,582	0,730	<b>1,577</b>	1,274	3,219
2	<b>1,413</b>	0,989	7,479	<b>2,162</b>	1,765	3,949
4	<b>1,538</b>	1,248	1,779	<b>1,763</b>	0,642	2,271
8	<b>0,799</b>	0,726	1,148	<b>3,140</b>	1,274	3,521
24	<b>0,764</b>	0,482	0,954	<b>2,795</b>	1,427	3,768
72	<b>0,490</b>	0,470	1,260	<b>0,880</b>	0,570	1,110
168	<b>0,612</b>	0,350	0,916	<b>0,130</b>	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	<b>11,893</b>	10,174	12,700	<b>6,936</b>	5,120	18,249
1	<b>11,200</b>	10,204	13,376	<b>9,812</b>	8,875	12,248
2	<b>23,415</b>	12,692	34,137	<b>21,359</b>	5,299	21,456
4	<b>13,772</b>	13,768	28,332	<b>15,870</b>	12,079	19,803
8	<b>15,230</b>	10,982	15,461	<b>14,563</b>	9,061	15,808
24	<b>20,378</b>	8,117	26,436	<b>18,852</b>	13,561	21,850
72	<b>7,840</b>	4,640	10,370	<b>5,710</b>	5,690	5,970
168	<b>0,270</b>	0,188	0,444	<b>0,208</b>	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

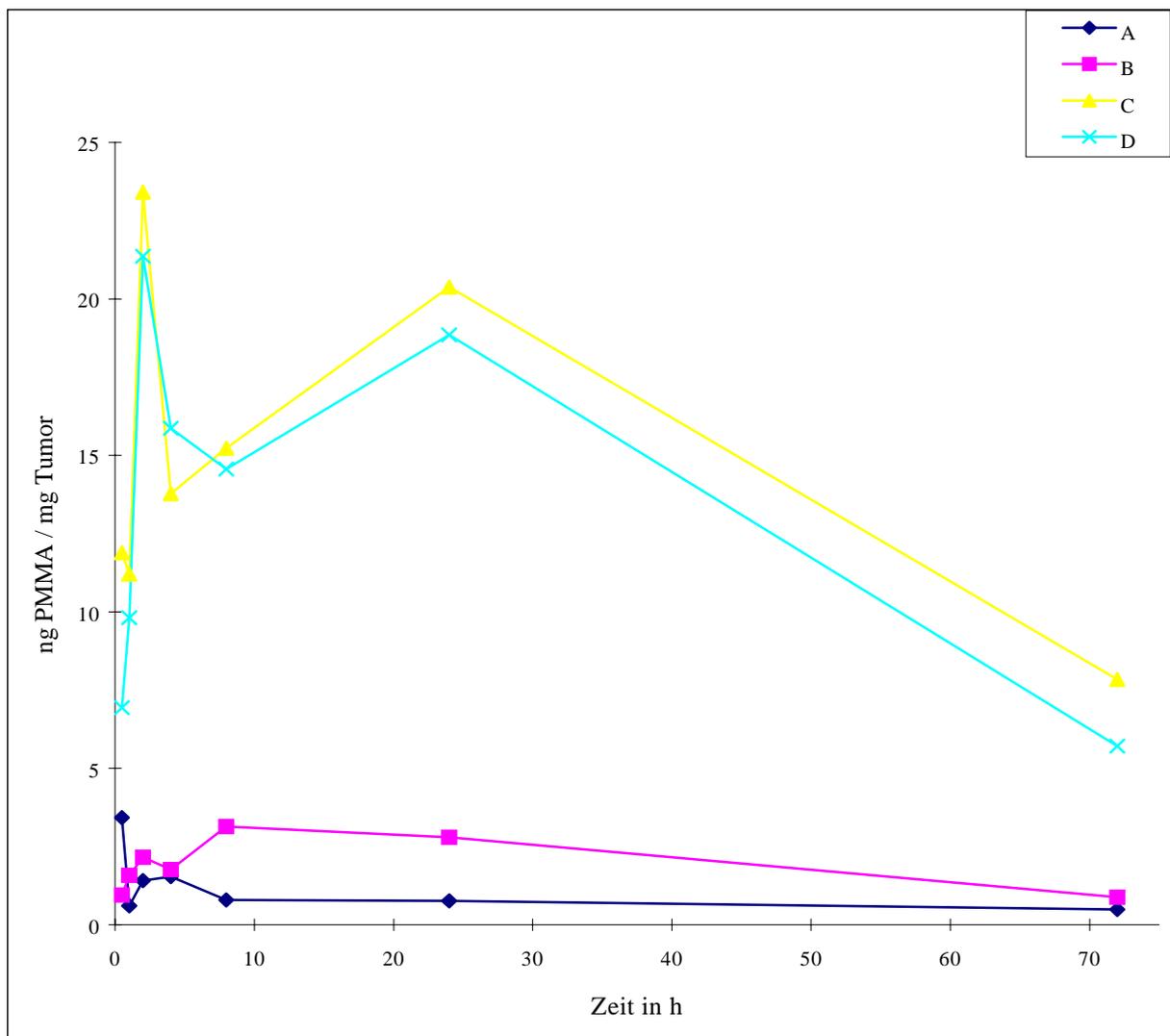


Abb.11: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Tumor (ng PMMA/mg Tumorgewicht)

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	<b>196,333</b>	180,750	197,160	<b>153,437</b>	138,714	154,656
1	<b>164,418</b>	153,574	182,747	<b>144,950</b>	135,630	145,799
2	<b>216,257</b>	211,136	217,454	<b>165,771</b>	151,840	168,055
4	<b>195,805</b>	195,312	197,679	<b>144,870</b>	143,275	154,039
8	<b>204,105</b>	190,668	217,428	<b>174,199</b>	151,141	182,282
24	<b>157,297</b>	149,253	159,092	<b>152,199</b>	142,877	153,346
72	<b>189,853</b>	180,654	193,064	<b>133,312</b>	130,561	143,020
168	<b>156,560</b>	144,560	166,270	<b>134,190</b>	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	<b>20,248</b>	18,483	20,989	<b>14,127</b>	12,734	14,685
1	<b>16,751</b>	15,541	17,444	<b>16,258</b>	12,571	16,410
2	<b>21,914</b>	20,124	23,704	<b>18,556</b>	15,484	20,995
4	<b>27,911</b>	25,475	31,265	<b>33,842</b>	31,653	41,536
8	<b>41,225</b>	31,979	80,712	<b>31,858</b>	29,311	43,576
24	<b>36,742</b>	35,150	43,215	<b>42,347</b>	40,175	46,206
72	<b>65,066</b>	60,596	66,535	<b>37,447</b>	34,831	43,488
168	<b>59,900</b>	59,310	67,420	<b>54,440</b>	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

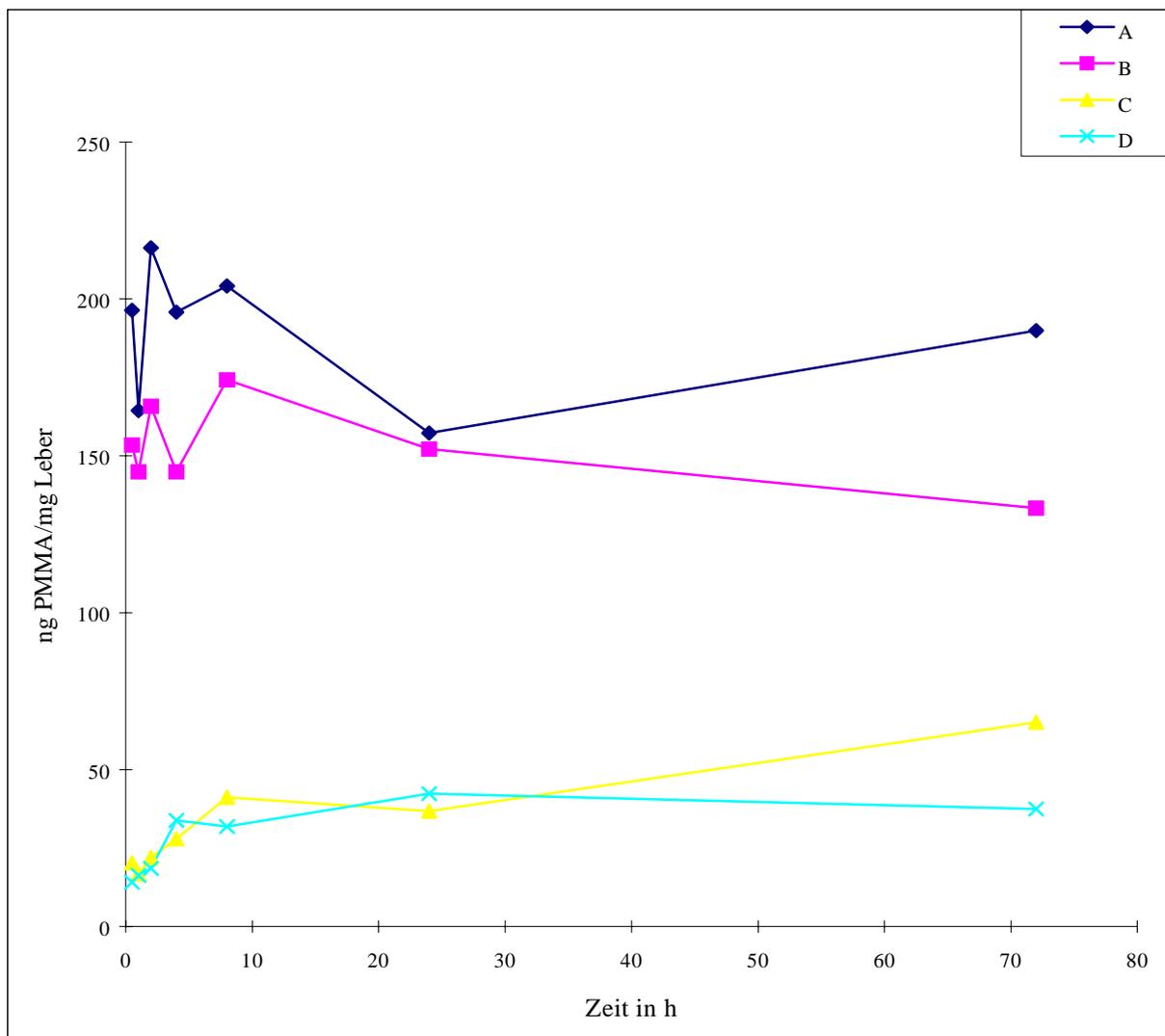


Abb.12: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Leber (ng PMMA/mg Organmasse)

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	<b>74,857</b>	69,898	88,542	<b>158,336</b>	146,564	205,155
1	<b>58,611</b>	42,616	75,568	<b>178,278</b>	170,309	182,933
2	<b>52,540</b>	50,750	58,750	<b>244,920</b>	194,980	255,200
4	<b>80,092</b>	77,317	84,316	<b>205,897</b>	160,846	269,580
8	<b>77,095</b>	63,693	79,219	<b>187,037</b>	168,448	189,494
24	<b>47,354</b>	44,930	57,283	<b>125,308</b>	111,078	135,516
72	<b>72,870</b>	65,790	86,950	<b>113,560</b>	102,440	117,480
168	<b>67,022</b>	62,770	68,187	<b>164,445</b>	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	<b>250,898</b>	192,156	271,032	<b>149,682</b>	115,441	171,929
1	<b>263,273</b>	204,513	278,891	<b>199,675</b>	199,034	216,523
2	<b>460,990</b>	403,180	518,800	<b>378,310</b>	369,260	389,210
4	<b>818,427</b>	791,631	829,682	<b>576,693</b>	418,246	621,206
8	<b>731,283</b>	561,646	855,758	<b>521,272</b>	468,405	648,288
24	<b>569,473</b>	553,178	752,211	<b>574,651</b>	559,692	665,875
72	<b>1534,580</b>	1333,910	1616,210	<b>351,920</b>	302,310	433,990
168	<b>1539,208</b>	1125,516	1680,482	<b>817,852</b>	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

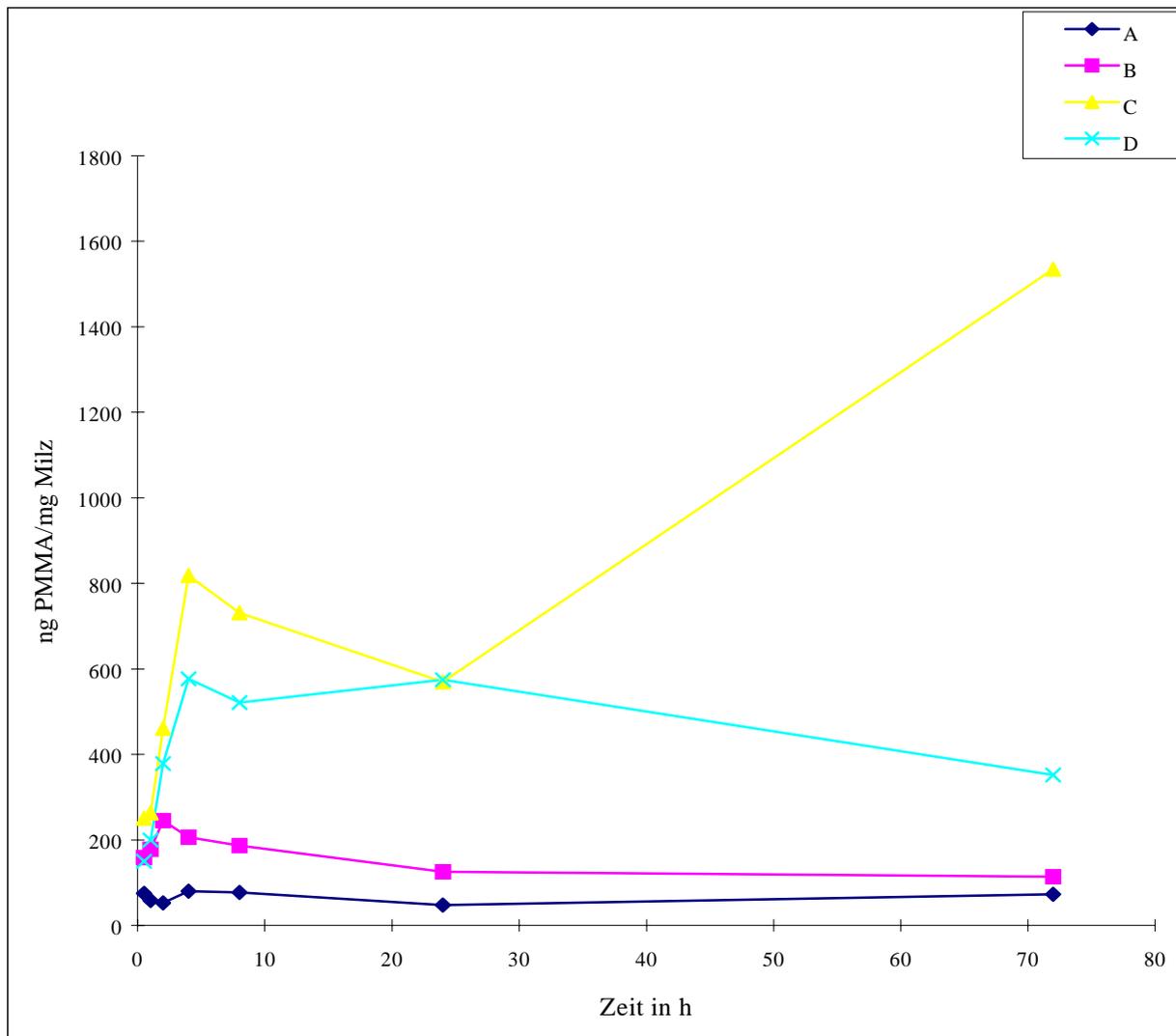


Abb.13: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Milz (ng PMMA/mg Organmasse)

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	<b>2,072</b>	1,796	2,158	<b>11,660</b>	8,183	14,382
1	<b>1,250</b>	1,249	1,377	<b>6,717</b>	4,509	7,393
2	<b>0,909</b>	0,903	1,017	<b>4,724</b>	3,603	8,594
4	<b>0,815</b>	0,719	0,852	<b>2,299</b>	2,226	2,345
8	<b>0,600</b>	0,481	0,830	<b>1,435</b>	1,379	1,541
24	<b>0,423</b>	0,369	0,526	<b>1,129</b>	0,894	1,176
72	<b>0,455</b>	0,442	0,788	<b>0,759</b>	0,756	0,834
168	<b>0,635</b>	0,477	0,652	<b>0,832</b>	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	<b>15,182</b>	15,002	16,581	<b>13,504</b>	11,018	13,608
1	<b>14,223</b>	12,865	15,057	<b>12,366</b>	10,273	12,545
2	<b>12,922</b>	11,648	14,196	<b>9,725</b>	9,428	9,753
4	<b>6,635</b>	6,109	8,379	<b>7,013</b>	6,218	7,517
8	<b>4,401</b>	2,232	4,712	<b>4,446</b>	3,650	4,714
24	<b>1,440</b>	1,252	2,064	<b>2,448</b>	1,972	2,471
72	<b>4,910</b>	4,564	5,049	<b>1,078</b>	1,033	1,369
168	<b>2,972</b>	2,440	3,806	<b>3,953</b>	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

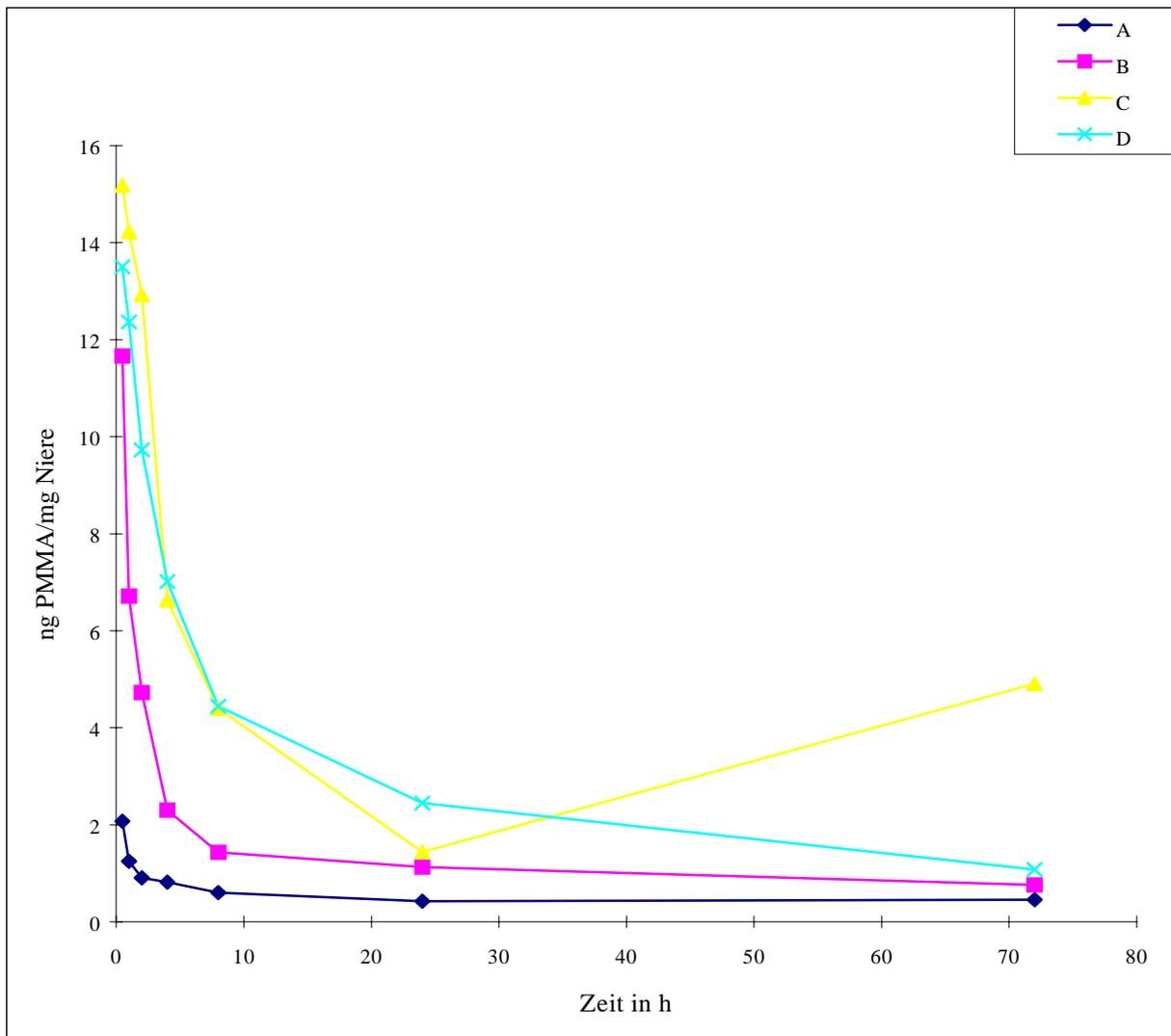


Abb.14: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Niere (ng PMMA/mg Organmasse)

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	<b>6,438</b>	6,298	7,810	<b>7,672</b>	7,176	10,235
1	<b>4,728</b>	4,444	6,690	<b>7,532</b>	7,501	7,980
2	<b>6,339</b>	5,632	8,929	<b>8,996</b>	6,440	10,403
4	<b>4,706</b>	3,251	5,334	<b>7,956</b>	7,826	9,278
8	<b>3,767</b>	2,750	4,183	<b>4,378</b>	4,316	7,336
24	<b>2,456</b>	2,243	2,829	<b>3,107</b>	3,100	3,236
72	<b>2,205</b>	2,205	3,604	<b>2,363</b>	2,324	2,964
168	<b>1,694</b>	1,672	2,359	<b>1,301</b>	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	<b>33,406</b>	33,057	38,742	<b>29,631</b>	28,494	29,942
1	<b>40,902</b>	38,769	40,961	<b>37,788</b>	31,636	38,588
2	<b>31,682</b>	29,777	33,587	<b>27,153</b>	26,909	29,886
4	<b>20,397</b>	19,724	23,418	<b>16,630</b>	12,960	17,272
8	<b>9,800</b>	6,301	9,987	<b>8,225</b>	7,926	9,530
24	<b>2,964</b>	2,813	3,034	<b>2,884</b>	2,674	3,055
72	<b>2,341</b>	2,322	2,565	<b>1,102</b>	1,068	2,071
168	<b>0,923</b>	0,912	0,944	<b>0,895</b>	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

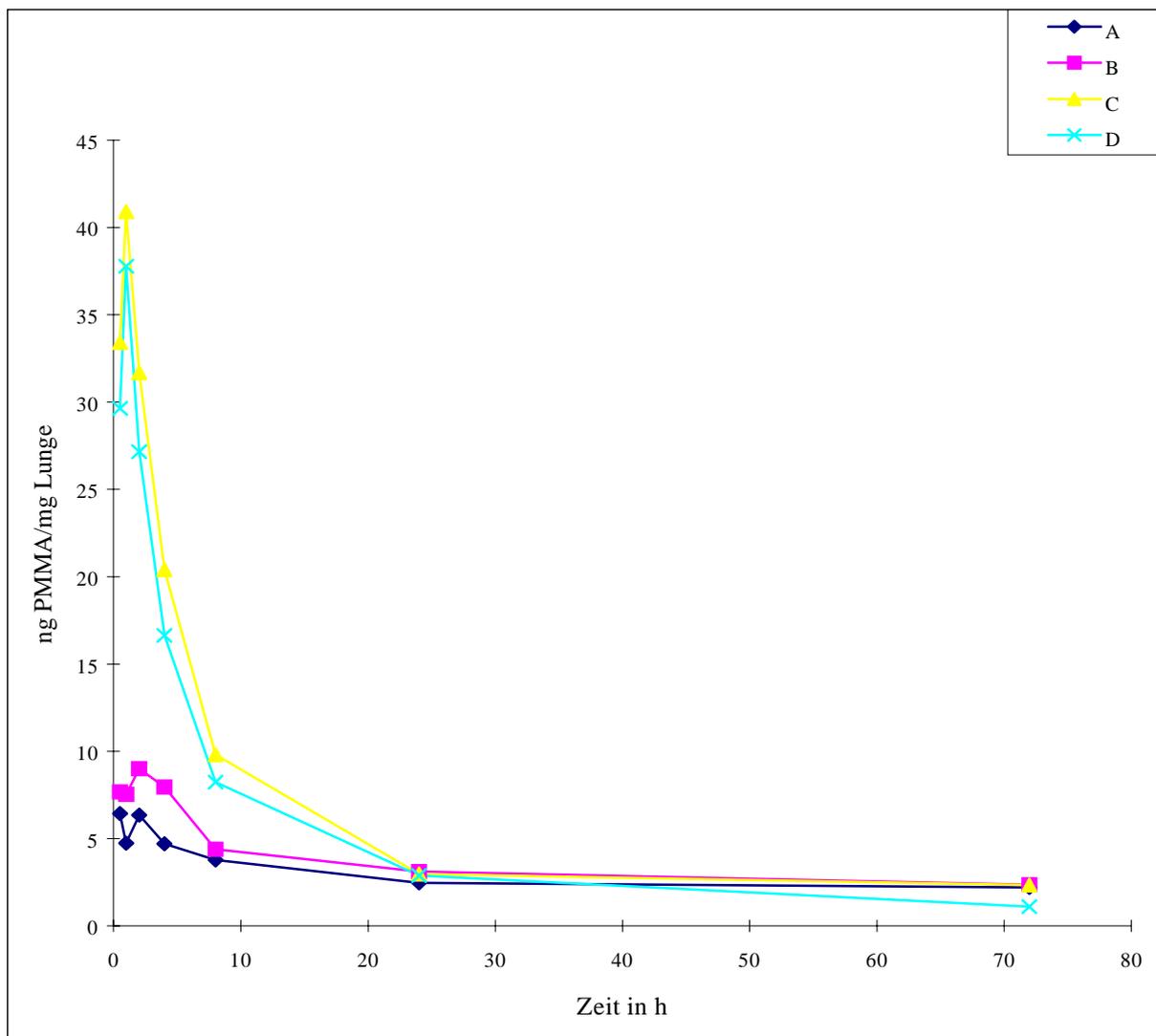


Abb.15: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Lunge (ng PMMA/mg Organmasse)

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	<b>0,333</b>	0,303	0,339	<b>41,380</b>	28,851	41,423
1	<b>0,261</b>	0,205	0,279	<b>32,824</b>	31,023	42,059
2	<b>0,200</b>	0,175	0,354	<b>26,461</b>	20,871	27,194
4	<b>0,123</b>	0,112	0,264	<b>16,768</b>	15,515	20,750
8	<b>0,093</b>	0,090	0,105	<b>8,094</b>	6,485	8,962
24	<b>0,040</b>	0,035	0,047	<b>5,036</b>	5,002	6,115
72	<b>0,052</b>	0,045	0,078	<b>9,657</b>	8,263	10,354
168	<b>0,048</b>	0,029	0,064	<b>4,994</b>	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	<b>11,315</b>	10,091	12,744	<b>10,288</b>	10,041	10,516
1	<b>11,161</b>	11,152	12,014	<b>12,096</b>	11,216	12,140
2	<b>10,936</b>	10,068	11,803	<b>6,979</b>	6,885	7,867
4	<b>5,711</b>	5,494	5,743	<b>3,982</b>	3,936	4,469
8	<b>2,695</b>	1,751	3,218	<b>2,418</b>	2,057	2,462
24	<b>0,524</b>	0,405	0,602	<b>0,720</b>	0,639	0,804
72	<b>1,088</b>	1,070	1,098	<b>0,276</b>	0,185	0,412
168	<b>0,671</b>	0,641	1,065	<b>0,850</b>	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

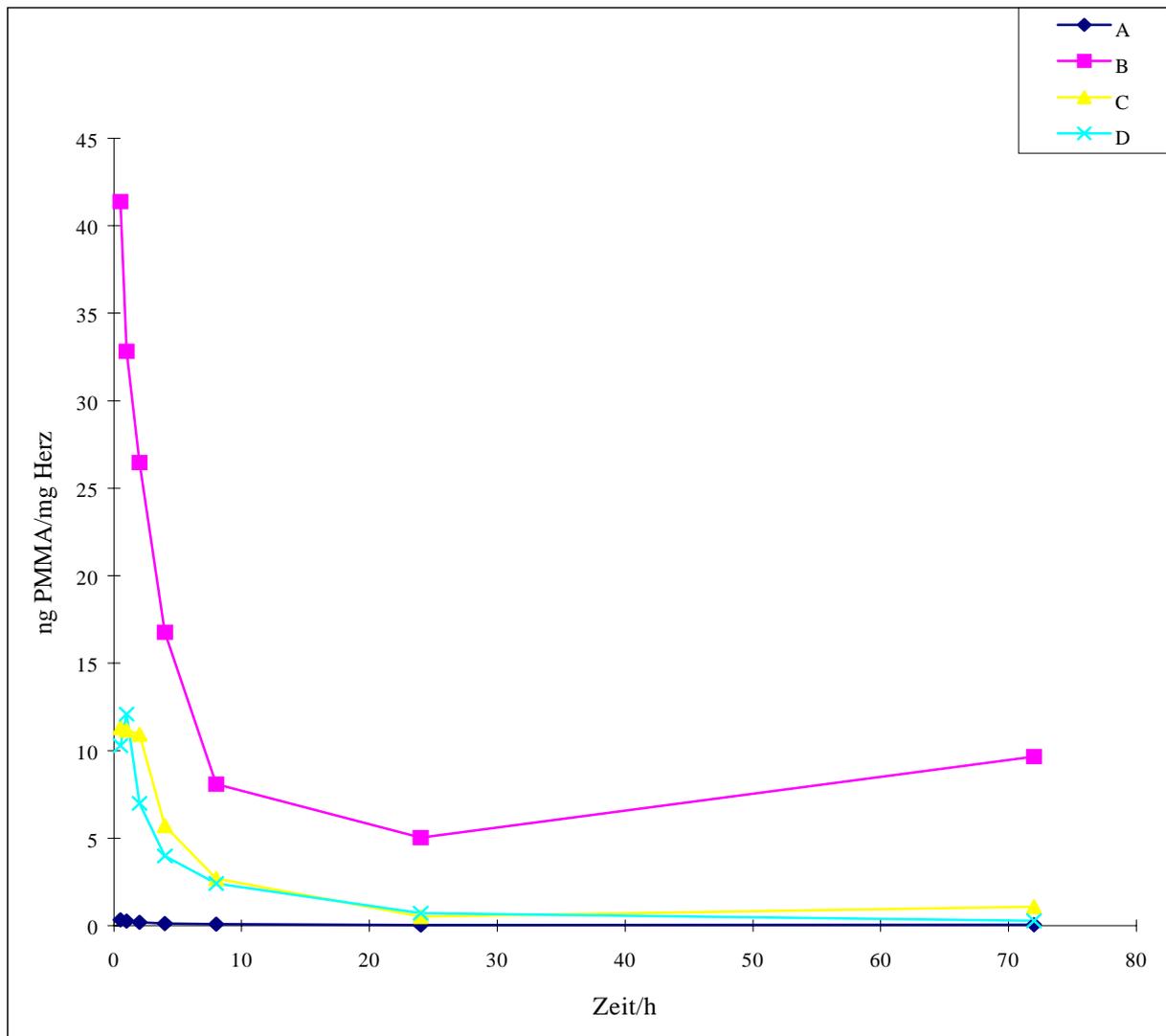


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Herz (ng PMMA/mg Organmasse)

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	<b>0,082</b>	0,081	0,087	<b>0,141</b>	0,140	0,150
1	<b>0,089</b>	0,087	0,099	<b>0,120</b>	0,111	0,129
2	<b>0,071</b>	0,065	0,072	<b>0,103</b>	0,070	0,157
4	<b>0,044</b>	0,035	0,049	<b>0,057</b>	0,050	0,076
8	<b>0,039</b>	0,035	0,057	<b>0,039</b>	0,039	0,048
24	<b>0,024</b>	0,023	0,034	<b>0,017</b>	0,016	0,044
72	<b>0,027</b>	0,027	0,036	<b>0,024</b>	0,024	0,105
168	<b>0,040</b>	0,033	0,042	<b>0,014</b>	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	<b>1,745</b>	1,409	1,963	<b>1,602</b>	1,429	1,645
1	<b>2,260</b>	1,877	2,271	<b>1,678</b>	1,569	1,858
2	<b>1,631</b>	1,620	1,641	<b>1,249</b>	1,021	1,364
4	<b>1,332</b>	1,021	1,423	<b>0,843</b>	0,656	0,947
8	<b>0,387</b>	0,356	0,525	<b>0,524</b>	0,515	0,535
24	<b>0,063</b>	0,057	0,102	<b>0,061</b>	0,053	0,067
72	<b>0,022</b>	0,021	0,023	<b>0,026</b>	0,016	0,034
168	<b>0,011</b>	0,010	0,011	<b>0,008</b>	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

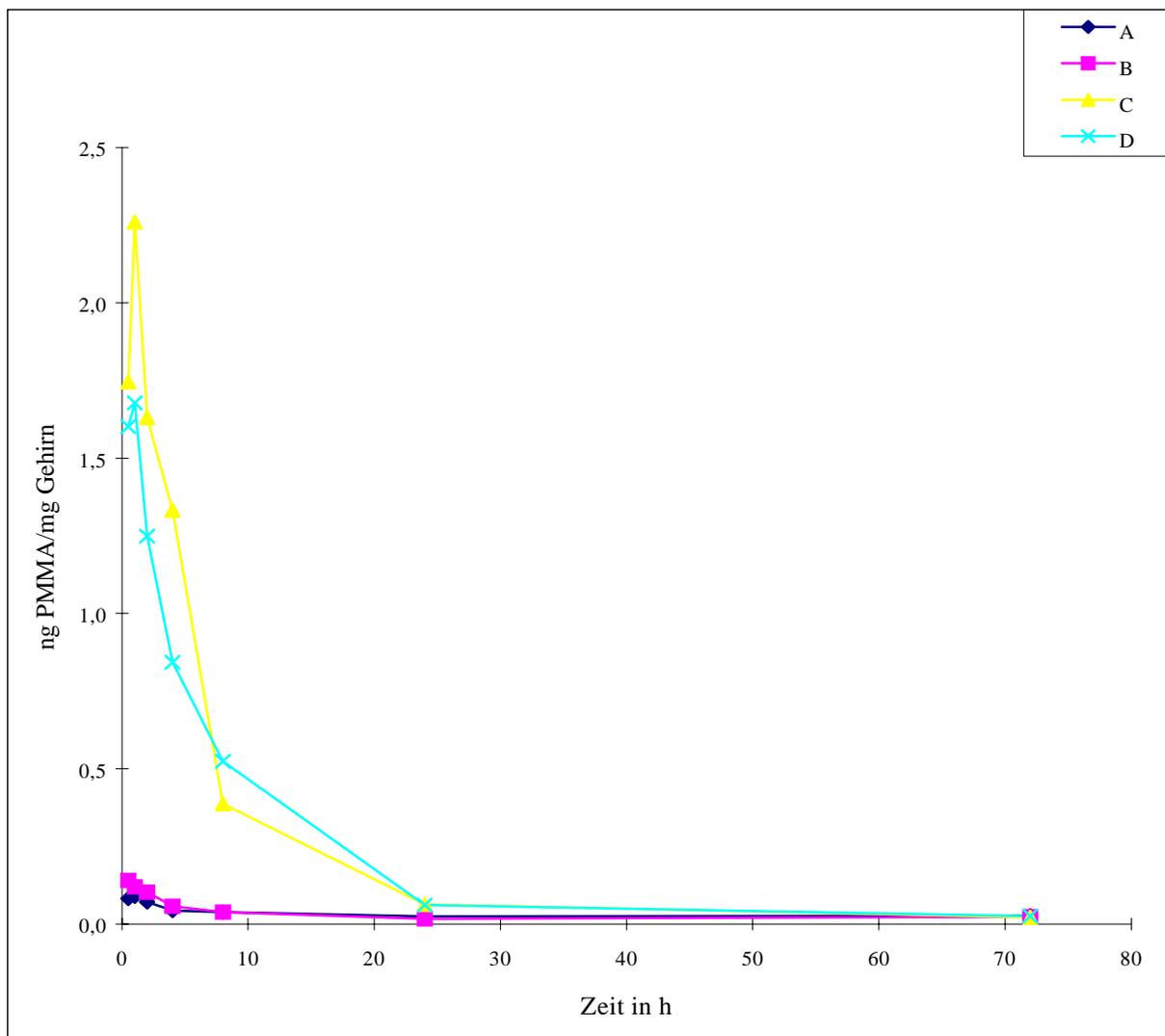


Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Gehirn (ng PMMA/mg Organmasse)

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	<b>60,568</b>	49,494	82,498	<b>121,833</b>	116,513	124,685
1	<b>55,052</b>	46,998	70,543	<b>118,070</b>	74,236	118,386
2	<b>58,463</b>	53,294	67,300	<b>139,605</b>	64,918	182,255
4	<b>83,912</b>	69,121	98,192	<b>113,035</b>	106,013	140,703
8	<b>45,706</b>	35,480	55,307	<b>104,570</b>	103,570	106,396
24	<b>68,023</b>	59,496	118,433	<b>147,058</b>	133,971	185,121
72	<b>131,736</b>	112,999	178,584	<b>162,907</b>	155,585	186,180
168	<b>152,205</b>	123,909	152,205	<b>139,829</b>	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	<b>111,132</b>	97,903	117,175	<b>93,868</b>	88,033	137,704
1	<b>83,973</b>	64,535	87,637	<b>80,017</b>	55,541	103,923
2	<b>103,352</b>	81,943	124,761	<b>84,485</b>	81,433	88,247
4	<b>108,359</b>	101,648	151,503	<b>71,498</b>	66,752	77,454
8	<b>58,013</b>	39,697	67,053	<b>77,598</b>	53,962	86,040
24	<b>14,534</b>	10,777	18,102	<b>22,232</b>	21,337	48,471
72	<b>198,568</b>	179,082	234,103	<b>46,273</b>	44,907	67,124
168	<b>128,937</b>	114,227	134,297	<b>88,305</b>	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

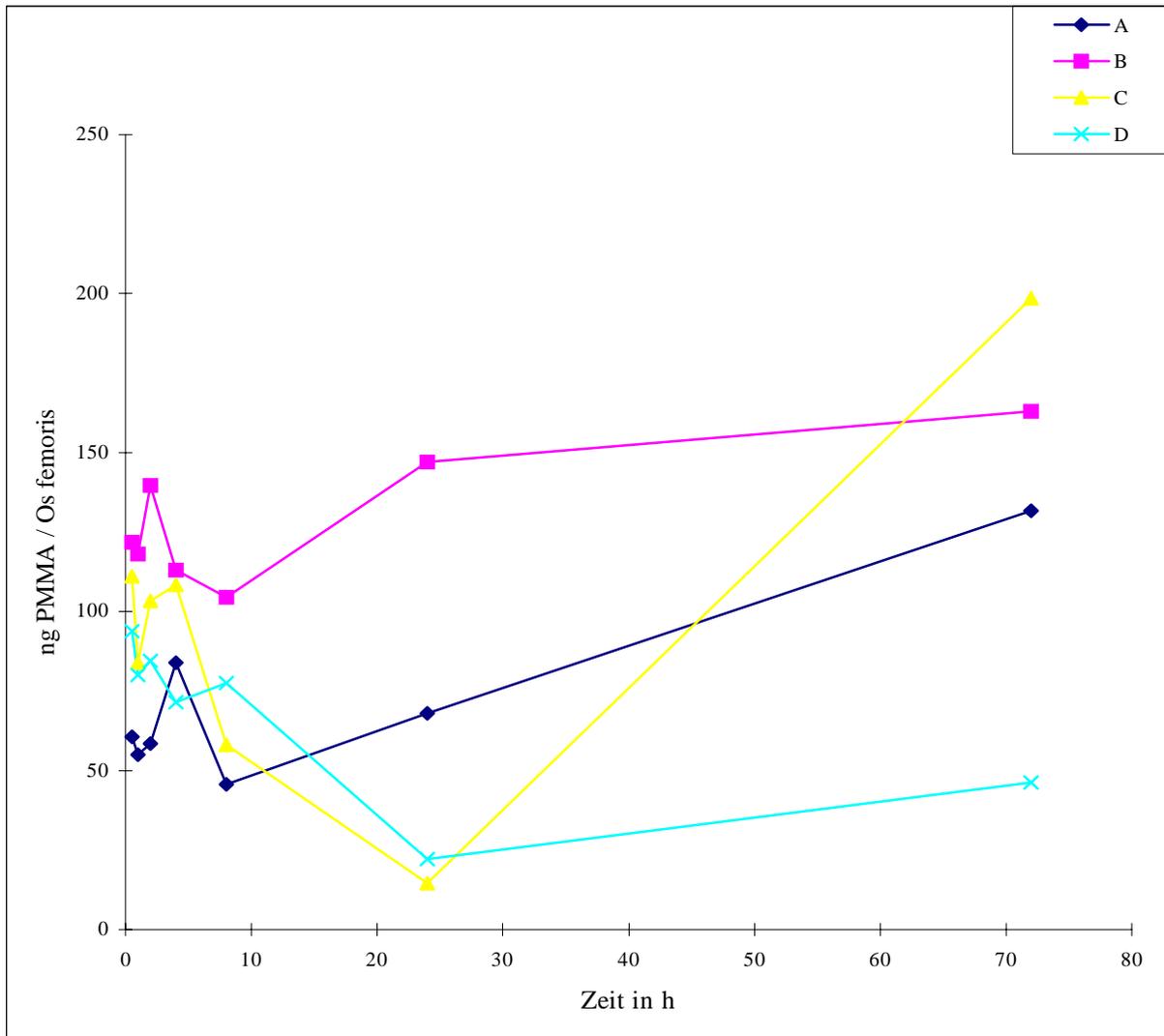


Abb. 18: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Knochenmark (ng PMMA pro Os femoris)

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°	<b>368,70</b>	334,42	405,20	<b>1016,90</b>	869,21	1118,70
1h	<b>164,20</b>	159,76	179,60	<b>578,80</b>	529,57	592,30
2h	<b>118,00</b>	110,02	130,80	<b>340,00</b>	302,93	383,70
4h	<b>83,50</b>	62,45	118,10	<b>208,20</b>	201,30	239,00
8h	<b>86,80</b>	46,20	92,50	<b>86,80</b>	73,87	150,60
24h	<b>59,40</b>	47,45	60,80	<b>98,90</b>	92,63	169,30
72h	<b>0,00</b>	0,00	0,00	<b>0,00</b>	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°	<b>103531,30</b>	93513,14	111852,30	<b>89301,10</b>	84500,59	91230,50
1h	<b>90309,60</b>	86146,55	94394,10	<b>65868,00</b>	61251,06	74054,00
2h	<b>67240,50</b>	64980,31	69500,60	<b>50709,00</b>	47418,06	56259,10
4h	<b>47031,30</b>	45700,77	47942,80	<b>34946,00</b>	34087,73	46486,60
8h	<b>11326,00</b>	9359,81	22547,20	<b>18589,90</b>	18234,56	20929,90
24h	<b>1682,10</b>	843,90	2931,00	<b>2307,60</b>	2020,58	2752,90
72h	<b>0,00</b>	0,00	0,00	<b>0,00</b>	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

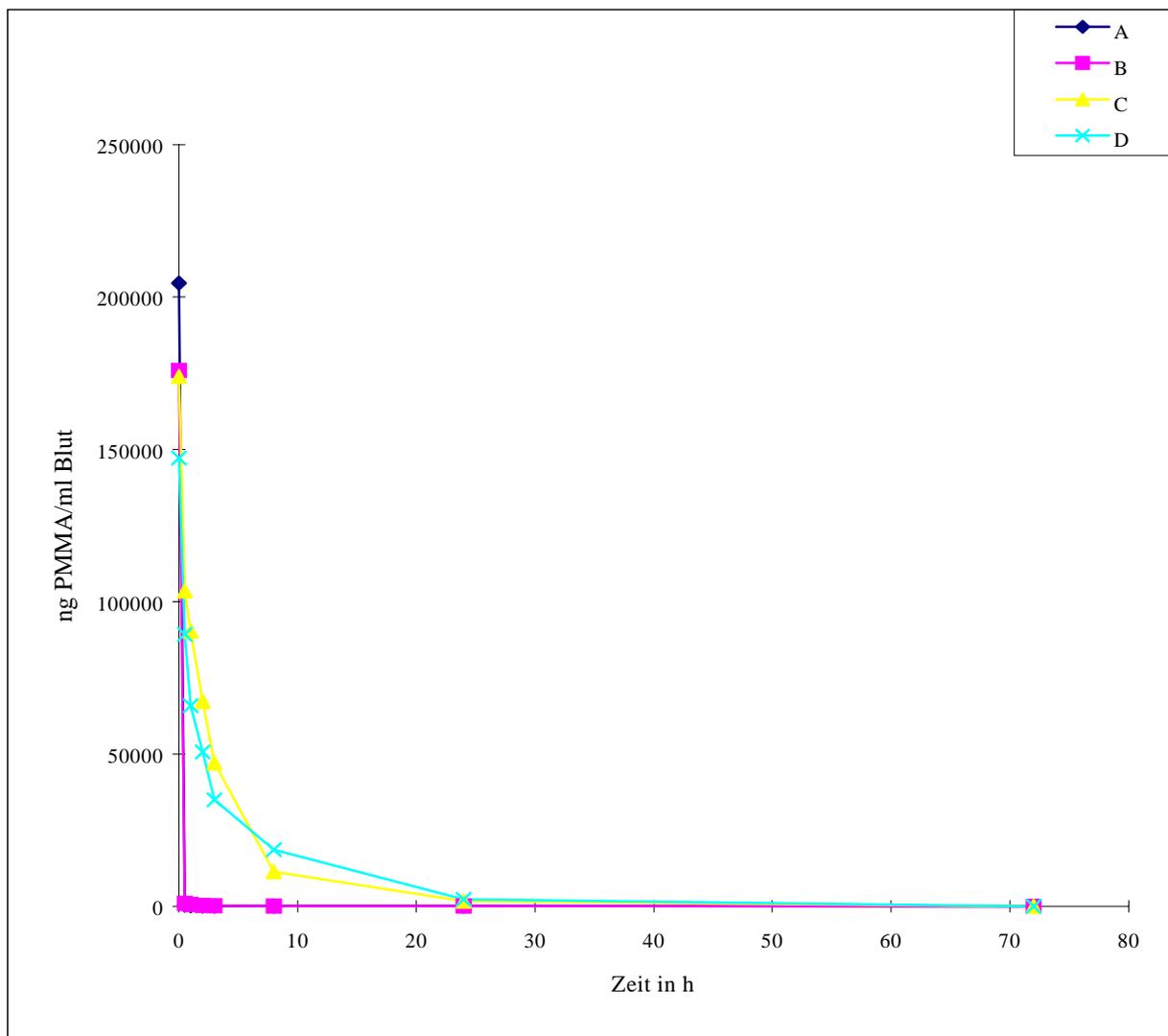


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Blut (ng PMMA/ml Blut)

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

<b>Präparation</b>	<b>AUC [ng/ml*h]</b>	<b>Cl [ml/min]</b>	<b>Vc [ml]</b>
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.

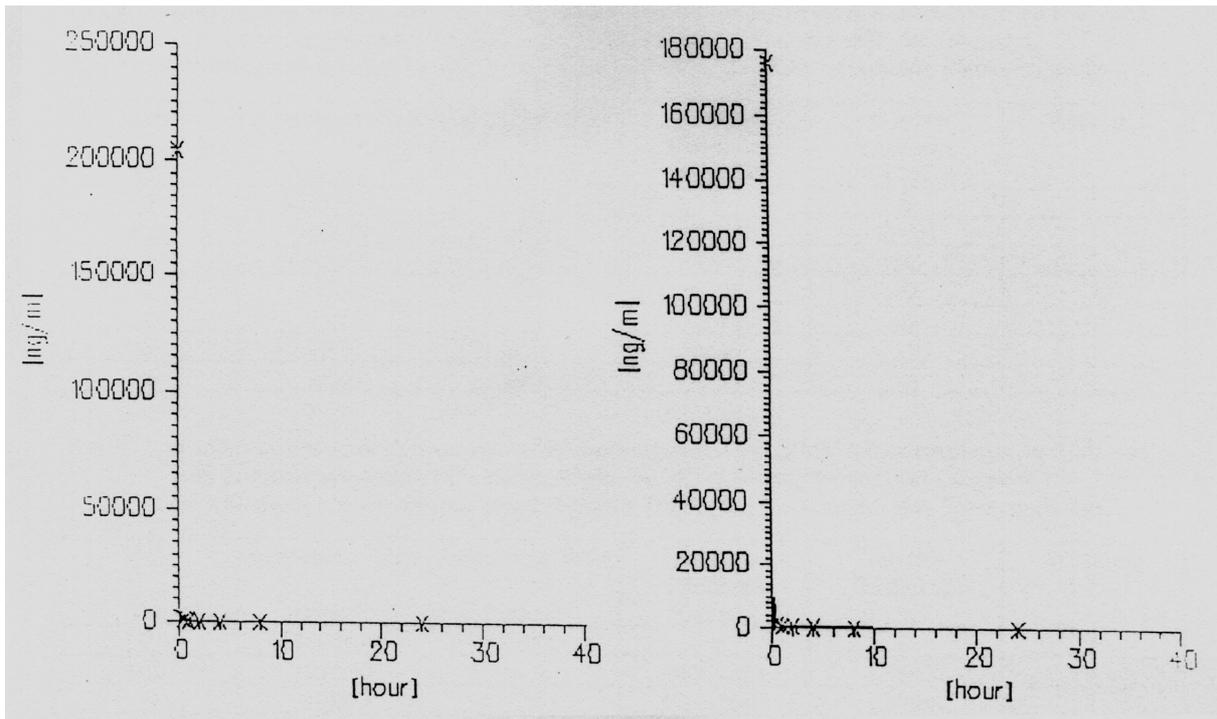


Abb. 20: Anpassung des III-Kompartiment-Modells an die gemessenen PMMA-Konzentrationen (ng/ml) der Gruppe A im Blut

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

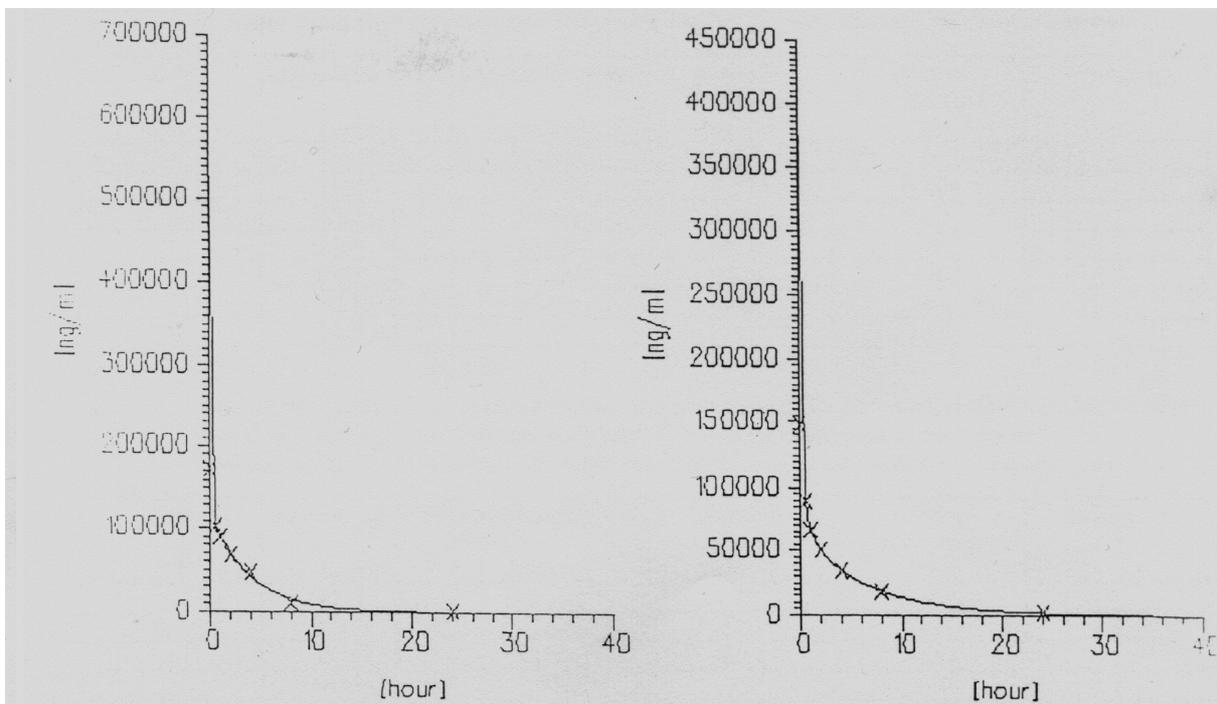


Abb. 22: Anpassung des III-Kompartiment-Modells an die gemessenen PMMA-Konzentrationen (ng/ml) der Gruppe C im Blut

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