

Carboplatin

Carboplatinum

Allgemeine Angaben

Carboplatin (4) ist ein Cytostatikum, das sich von Cisplatin ableitet.

In der Ph. Eur. 10.6 wurden bei der Reinheitsprüfung auf verwandte Substanzen die Herstellung der Referenzlösungen geändert. Es wird nun eine Referenzlösung b, die Cisplatin (1, Verunreinigung A) enthält, zur Identifizierung und Quantifizierung dieser Verunreinigung verwendet. Die Prüfungen auf Silber und Barium, die in der Ph. Eur. 6.8 von AAS auf AES mit induktiv gekoppeltem Plasma

(nach 2.2.57, Ph. Eur.) umgestellt worden waren, wurden bereits im Nachtrag 9.8 gestrichen.

Die Substanz ist auch in der USP beschrieben, ebenso „Carboplatin for Injection“.

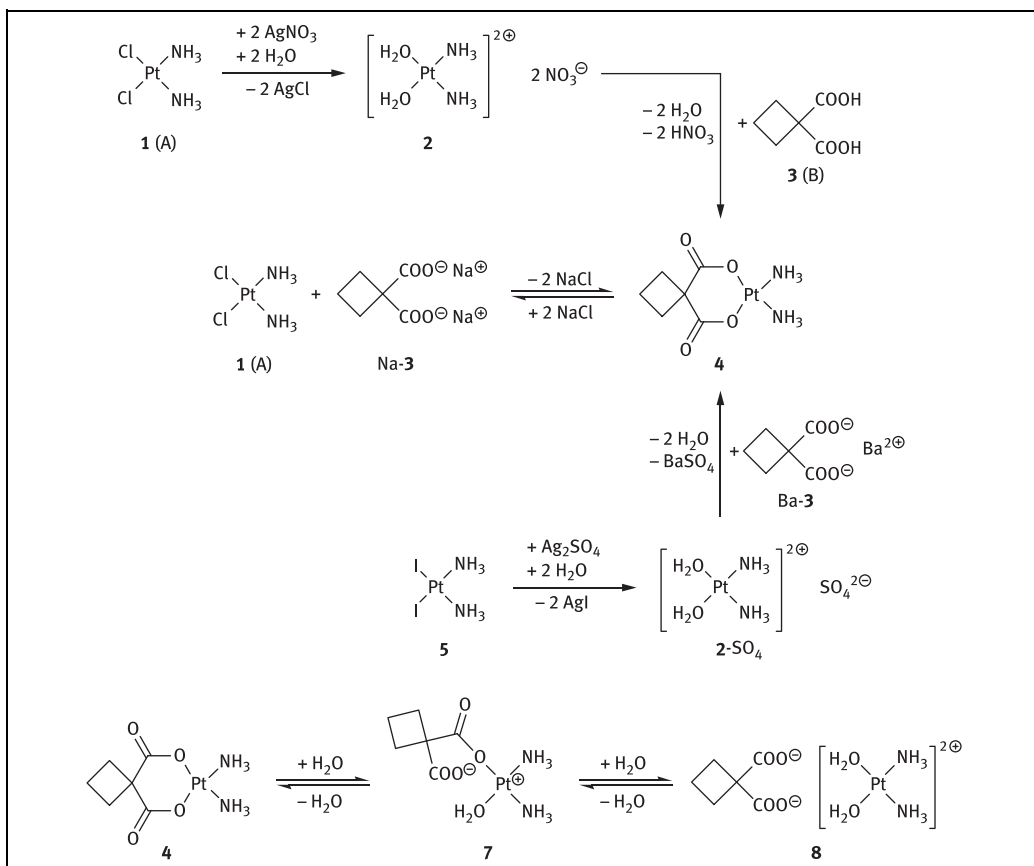
An Nucleinsäuren-bindende Platin-Komplexen beschreibt die Ph. Eur. neben Carboplatin auch **Cisplatin** und **Oxaliplatin**.

CAS-Nr.: 41575-94-4

PubChem-Nr.: 38904

DrugBank-Nr.: DB00958

C



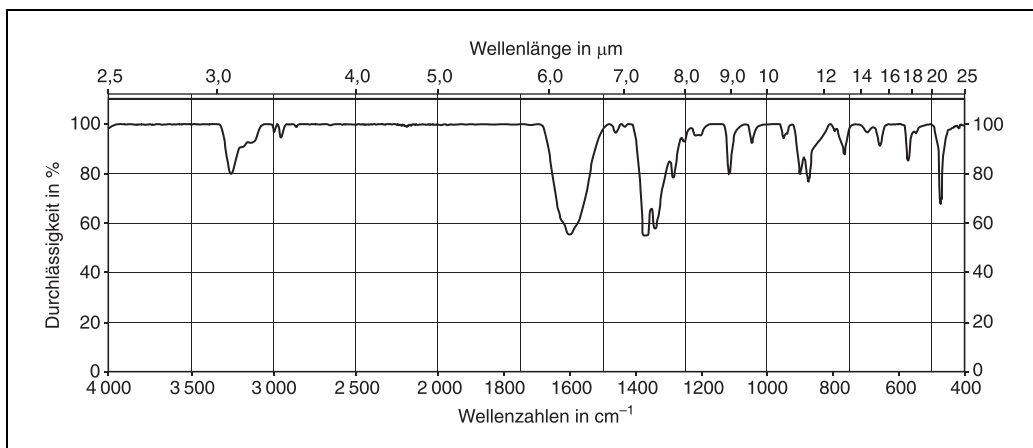


Abb. 1: FT-IR-Spektrum von Carboplatin

Darstellung: Aus *cis*-Diammindichloridoplatin(II) (**1**, A; Cisplatin) entsteht mit Silber(I)-nitrat *cis*-Diammindiaquaplatin(II)-dinitrat (**2-NO₃**). Dieses wird mit Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure (**3**, B) zu *cis*-Diammin[cyclobutan-1,1-dicarboxylato κ^2O,O'](2-)]platin (**4**; Carboplatin) cyclisiert¹⁾.

Eine weitere Synthesemöglichkeit sieht die Umsetzung von *cis*-Diammindiodidoplatin(II) (**5**) mit Silber(I)-sulfat zum *cis*-Diammindiaquaplatin(II)-sulfat (**2-SO₄**) vor, das durch Reaktion mit dem Bariumsalz Ba-**3** ebenfalls Carboplatin ergibt^{1, 2)}.

Eine alternative Synthese besteht in der direkten Umsetzung von **1** (A) mit dem Dinatriumsalz von **3** (Na-**3**) unter Erwärmen.

Stabilität/Lagerung: Wegen der Cyclobutan-1,1-dicarboxylato-Abgangsgruppe ist Carboplatin (**4**) gegenüber Hydrolyse stabiler als Cisplatin (**1**, A), siehe auch den Kommentar zu **Cisplatin** (Ph. Eur.) und Lit.²⁾. So erfolgt die Hydrolyse von Carboplatin über **6** zum Diaquaplatin(II)-Komplex (**2**) ca. 100fach langsamer als bei Cisplatin.

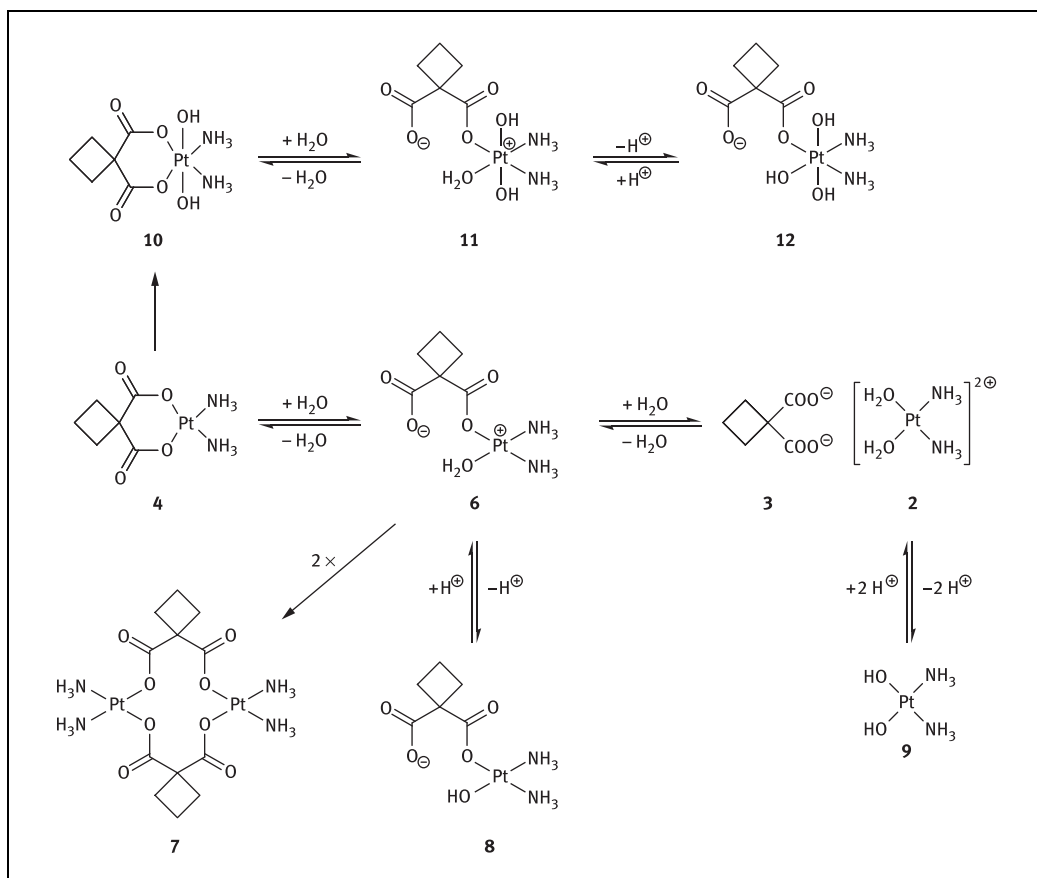
Aus diesem Grund ist es auch möglich, handelsübliche wässrige Injektionslösungen mit 18 bis 24 Monate Haltbarkeit zu generieren³⁾. Die hohe Stabilität dieser Carboplatin-Konzentrate (10 mg/ml) beruht auf der Selbstassoziation von Carboplatin-Molekülen⁴⁾. Vereinzelt wurde über die Bildung eines schlecht wasserlöslichen Abbauproduktes berichtet, das als Dimer (**7**) identifiziert werden konnte^{3, 5)}.

Nach Verdünnung der Injektionslösung verschiebt sich das Gleichgewicht zu Einzelmolekülen, was diverse Abbaureaktionen zur Folge haben kann. Zu beachten sind in diesem Zusammenhang Abbauprodukte, die ein nicht zu vernachlässigendes toxisches Potenzial aufweisen. Insbesondere treten verschiedene Aquaplatin(II)-Spezies (**2**, **6**) auf, die sich zu toxischen Hydroxoplatin(II)-Komplexen (**8**, **9**) stabilisieren⁶⁾. Ebenso wurden verschiedene oxidierte Formen des Typs (**10**) detektiert, weshalb eine Lagerung der Injektionslösungen unter Ausschluss von Licht und Sauerstoff empfohlen wird.

Vor der Verwendung müssen die Injektionslösungen bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml verdünnt werden. In Wasser für Injektionszwecke war unter Anwendungsbedingungen in Applikationssystemen bei Lagerungsbedingungen von 4 °C und 37 °C über 14 Tage keine Änderung der Carboplatin-Konzentration festzustellen⁷⁾.

Bei Verdünnungen in Trägerlösungen wie Glucose 5 % und Natriumcitrat 1 % ist für Carboplatin eine Stabilität von 24 h gewährleistet. In Glucose 5 % wurde in Konzentrationen von 1 und 10 mg/ml die Stabilität von Carboplatin nachgewiesen. Bei Raumtemperatur ist eine ausreichende Stabilität bis zu 7 Tagen gewährleistet⁸⁾.

Dagegen ist bei Verwendung von Chlorid-haltigen Trägerlösungen Vorsicht geboten. In Natriumchlorid 0,9 % erfolgt eine partielle Umsetzung zu Cisplatin (**1**, A) und Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure



(3, B). Der pH-Wert und die Temperatur beeinflussen die Reaktion beträchtlich. Bei einem molaren Verhältnis von Carboplatin : NaCl = 1:1 ($c = 0,1$ mg/ml) in neutralem Medium bei 37 °C beträgt die Carboplatin-Konzentration nach 1 h nur noch 70,1% der Anfangskonzentration⁹⁾. In saurem Medium (pH = 2,29) wird der Prozess noch beschleunigt. Wird Carboplatin, gelöst in NaCl-Lösung, in Polyvinylchlorid-Behältern jedoch bei 4 °C gelagert, ist die Lösung über 48 h stabil (> 98%). Auch nach 7 Tagen liegt der Carboplatinegehalt immer noch über 95%¹⁰⁾.

Verunreinigungen durch gebildetes Cisplatin (1, A) können nicht toleriert werden, da die Toxizität von Cisplatin ca. 5-mal höher ist als die von Carboplatin.

Besondere Hinweise: Carboplatin (4) hat wie Cisplatin (1, A) karzinogene Eigenschaften^{11, 12)}. Daher sollte der Umgang mit der Substanz unter größter Vorsicht erfolgen (siehe auch in der USP).

Synonyme: CBDCA, IM-8, JM-8, NSC 241240

Eigenschaften

Carboplatin (4) bildet feine, farblose Kristalle, ihre Schmelztemperatur liegt bei etwa 200 °C (Zersetzung). Die Kristallstruktur wurde ebenfalls bestimmt¹³⁾.

Carboplatin ist löslich in Wasser (18,6 mg/ml)¹⁴⁾, 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (17 mg/ml), 5%iger Glucose-Lösung (17 mg/ml), DMF (1,5 mg/ml), Ethanol (0,3 mg/ml). In Aceton und 2-Propanol ist die Löslichkeit geringer als 0,1 mg/ml.

Die Substanz ist unter Zersetzung löslich in Säuren und Basen.

Prüfung auf Identität

Die Ph. Eur. lässt als einzige Identitätsprüfung das IR-Spektrum mit einem Referenzspektrum vergleichen (Abb. 1). Die USP schreibt zur Identifizierung ebenfalls nur das IR-Spektrum vor.

Andere Identitätsprüfungen: Zur Identifizierung von Carboplatin in „Carboplatin for Injection“ beschreibt die USP eine DC auf Kieselgel im Fließmittel Aceton/Wasser (8:2). Detektiert wird mit einer salzsäuren Lösung von Zinn(II)-chlorid. Zu einer weiteren Prüfung durch DC siehe Lit.¹⁵⁾. Für die HPLC-Analytik werden verschiedene stationäre Phasen wie RP-8-^{10, 16)} oder RP-18-Säulen^{9, 17)} mit Wasser oder Phosphatpuffer und Methanol oder Acetonitril als mobiler Phase und UV-Detektion bei 220 bis 230 nm verwendet.

Prüfung auf Reinheit

Verunreinigung B, sauer reagierende Substanzen: Die Prüfung auf Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure (3, B) und andere saure Substanzen wird mit Hilfe von Phenolphthalein-Lösung R1 durchgeführt. Bei einer Carboplatin-Konzentration von 10 mg/ml dürfen bis zum Umschlag von Farblos nach Rosa nicht mehr als 0,7 ml einer 0,01 M-Natronlauge verbraucht werden. Dies entspricht einer Begrenzung auf 0,5 % sauer reagierender Substanzen, berechnet als 3 (B). Die USP schreibt für die Lösung gleicher Konzentration wie die Ph. Eur. einen pH-Wert von 5,0 bis 7,0 vor.

Die USP beschreibt eine HPLC-Methode zur Quantifizierung von 3 (B) an RP-18-Material mit einem Laufmittel Phosphatpuffer/Acetonitril 9:1 unter Zusatz von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und UV-Detektion bei 220 nm. Bei einer Flussrate von 2 ml/min ist eine relative Retentionszeit von 0,65 für Carboplatin im Vergleich zu 3 (B) definiert. Die Auflösung soll mindestens 2,5 betragen. Die Effizienz der Säule muss bezogen auf 3 (B) mindestens 1500 theoretische Böden haben. Die USP begrenzt die Verunreinigung auf 0,5 %.

Weitere HPLC-Methoden zur Quantifizierung von 3 (B) als Verunreinigung sind beschrieben^{18, 19)}.

Verwandte Substanzen: Es wird insbesondere auf das Synthesedukt Cisplatin (1, A) geprüft (siehe unter „Darstellung“). Die Ph. Eur. beschreibt eine HPLC-Methode an aminopropylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm) mit dem Laufmittel Wasser zur Chromatographie R/Acetonitril zur Chromatographie R (13 : 87) und UV-Detektion bei 230 nm. Die Anzahl der theoretischen Böden für 1 (A) wird mit einem Minimum von 5000 angegeben. Der Symmetriefaktor soll maximal 2,0 betragen. Die relative Retentionszeit von 1 (A), bezogen auf Carboplatin, beträgt ca. 0,3. Der Anteil an 1 (A) darf nicht mehr als 0,25 %, bezogen auf die Peakfläche einer Referenzlösung, betragen. Nicht spezifizierte Verunreinigungen müssen jeweils unter 0,10 % liegen. Die Gesamtmenge an Verunreinigungen darf 0,5 % nicht überschreiten.

Chlorid: Maximal 100 ppm, bestimmt an 0,50 g Substanz; wegen der Verwendung von Cisplatin (1, A) als Synthesedukt (siehe unter „Darstellung“) können Chlorid-Ionen in das Präparat gelangen. Bei der Prüfung mit Silbernitrat R2 wird auch Iodid erfasst, welches bei einem anderen Syntheseverfahren (siehe unter „Darstellung“) anfallen könnte. Die USP schreibt diese Prüfung nicht vor.

Ammonium: Maximal 100 ppm, bestimmt an 0,20 g Substanz; die Quantifizierung erfolgt mittels der Färbung eines Mangan-Silber-Papiers im Vergleich zu einer Ammonium-Referenzlösung. Diese Prüfung wird von der USP nicht verlangt.

Trocknungsverlust: Maximal 0,5 %, bestimmt an 1,000 g Substanz in einem Ofen bei 105 °C; die USP schreibt den gleichen Grenzwert vor, bestimmt den Wassergehalt aber durch Titration nach der Karl-Fischer-Methode.

Andere Reinheitsprüfungen: Die USP beschreibt für Carboplatin ausgedehntere Reinheitsprüfungen als die Ph. Eur. So wird die Substanz durch Polarisationsmikroskopie in einer Öl-Suspension auf Kristallinität untersucht (siehe auch unter „Eigenschaften“). Weiterhin überprüft die USP die Durchlässigkeit einer wässrigen Lösung bei 440 nm und untersucht auf wasserunlösliche Bestandteile, die nicht über 0,5 % liegen dürfen. Zusätzlich wird in einem HPLC-Verfahren auf chromatographische Reinheit untersucht. Dabei sind

einzelne Verunreinigungen auf 0,25 % und die Summe der Verunreinigungen auf 0,5 % begrenzt.

Bereits im Nachtrag 6.5 der Ph. Eur. war die Reinheitsprüfung auf Schwermetalle mit der Begründung gestrichen worden, dass ein spezifischer Test auf Silber vorliege. Inzwischen wird auf eine Reinheitsprüfung auf evtl. Verunreinigungen durch freie Metall-Ionen, so auch Barium oder Silber, komplett verzichtet. Wegen der Streichung der Prüfung auf Schwermetalle war auch die Streichung der Prüflösung S2 möglich. Daher musste die Prüfung auf Chlorid ebenfalls geändert werden¹⁸⁾.

Gehaltsbestimmung

Beim Glühen der vorher getrockneten Substanz bei $800 \pm 50^\circ\text{C}$ bleibt ein Rückstand aus elementarem Platin zurück, der ausgewogen wird, wobei 1 mg äquivalent zu 1,903 mg an Carboplatin ist.

Andere Bestimmungsmethoden: Die USP schreibt zwei Methoden zur Gehaltsbestimmung vor. In einem ersten Verfahren wird der Plattingehalt gravimetrisch bestimmt. Zusätzlich wird durch eine HPLC-Methode an aminopropylsilyliertem Kieselgel der Gehalt an der intakten Substanz überprüft (UV-Detektion bei 230 nm). Der Plattingehalt ist auf 52,0 bis 53,0 % (theoretisch 52,5 %) festgelegt, der Gehalt an Carboplatin wie in der Ph. Eur. auf 98,0 bis 102,0 %.

Weitere Bestimmungsmethoden, insbesondere in biologischem Material, sind beschrieben²⁰⁾. Dazu gehört auch eine sehr einfache photometrische Methode mit Detektion bei 402 nm²¹⁾. Zur Bestimmung der Platinkonzentration in Plasmaproben kann eine flammenlose AAS (Graphitrohr-Technik) bei 265,9 nm angewandt werden. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 20 ng/ml²²⁾. Dieses Verfahren wird aber immer mehr von der Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS)

abgelöst, die die Bestimmung von Platin in Plasma, Urin und Gewebe mit sehr geringen Nachweisgrenzen erlaubt (0,5 ppb)²³⁾.

Die Quantifizierung von Carboplatin in Plasma und Urin gelingt auch mit Hilfe der HPLC unter Verwendung einer LiChrosorb® Diol-Säule. Die Bestimmungsgrenze liegt hier bei 1,0 µg/ml²⁴⁾.

Metabolisierung

Wie Cisplatin (**1**, A) und Oxaliplatin ist Carboplatin (**4**) kein Substrat der CYP450-Enzyme. Durch die Cyclobutan-1,1-dicarboxylato-Abgangsgruppe ist Carboplatin weitgehend hydrolysestabil. Das Gleichgewicht mit **2** und **3** liegt auf der Seite des Carboplatins. Substitutionsreaktionen verlaufen durch einen direkten Angriff des Nucleophils ohne vorherige Hydrolyse.

Nach einer 1-stündigen Infusion (20 bis 520 mg/m²) zeigen Gesamtplasmaspiegel und freies Platin einen biphasischen Verlauf einer Kinetik erster Ordnung. In den ersten 4 h wird freies Platin nur in Form von Carboplatin detektiert.

Die Proteinbindung ist geringer als bei Cisplatin. Die initiale Bindung in den ersten 4 h beträgt 29 %. Innerhalb von 24 h erhöht sich der Anteil auf 85 bis 89 %. Die Bindung erfolgt vorwiegend an Albumin und Gammaglobulin²⁵⁾.

Im Urin wurde fast ausschließlich unverändertes Carboplatin gefunden, vereinzelt auch Cisplatin und dessen Monoaqua-Hydrolyseprodukt, was auf eine partielle Umwandlung von Carboplatin in Cisplatin hindeutet²⁶⁾. Ein in Ratten nachgewiesener Carboplatin-Methionin-Metabolit²⁷⁾ wurde in dieser Studie nicht gefunden.

Zur Detoxifikation kann Carboplatin an Glutathion oder Metallothionein gebunden werden²⁸⁾.

R. Gust/Schi

C

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamik^{18, 29)}: Carboplatin gehört wie **Cisplatin** und **Oxaliplatin** (beide Ph. Eur.) zu den Zytostatika vom Typ der Alkylanzien. Carboplatin ist ein Cisplatin-Analogon, das bei gleicher Wirk-

samkeit ein anderes, weniger toxisches Nebenwirkungsspektrum hat.

Wirkungsmechanismus: Die antineoplastische und zytotoxische Wirkung beruht auf der Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung und der daraus resultierenden Störung der Matrizenfunktion der DNA.

Da Carboplatin chemisch stabiler ist als Cisplatin, ist die Reaktion mit Plasmaproteinen zu nephrotoxischen Proteinkomplexen langsamer. Deshalb ist die Nephrotoxizität von Carboplatin geringer als die von Cisplatin. Allerdings ist bei Carboplatin die Knochenmarksdepression stärker ausgeprägt.

Bei Ovarialkarzinomen besteht die primäre Therapie in der operativen Entfernung des Tumors. Bei fortgeschrittenem Stadium hat sich die adjuvante Chemotherapie oder die Bestrahlung bewährt. Bei der Chemotherapie wird Carboplatin mit Paclitaxel (Taxol) oder Cyclophosphamid kombiniert, wobei die Ansprechrate bei 58 bis 78 % liegt.

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom liegen die Ansprechraten für unbehandelte Patienten bei 60 bis 97 % und für bereits vorbehandelte Patienten bei 0 bis 19 %. Die Behandlungsdauer beträgt 4 Wochen bis 20 Monate.

Bei Patienten mit Metastasen oder wiederkehrenden Tumoren im Kopf-Hals-Bereich wurden Tumoregressionen in 20 bis 50 % der Fälle beobachtet.

Beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom beträgt die Ansprechrate ca. 28 %, bei Hodentumoren im Durchschnitt ca. 48 % (bei Seminomen 79 %, bei den restlichen Formen 27 %).

Im Tierversuch wirkte Carboplatin embryotoxisch, teratogen und mutagen.

Bei Kindern liegen noch nicht genügend Erfahrungen vor, sodass Carboplatin nur bei Erwachsenen angewendet werden sollte.

Pharmakokinetik¹⁸⁾: Carboplatin wird nicht an Plasmaproteine gebunden, wohl aber Platin (ca. 30 %, Eliminationshalbwertszeit 5 Tage). Das Verteilungsvolumen beträgt 16 bis 17 Liter. Carboplatin wird durch Hydrolyse gespalten und zu 60 bis 80 % innerhalb von 24 h renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 bis 6 h.

Indikationen^{29, 30)}: Epitheliale Ovarialkarzinome, kleinzellige und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome, Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, Nasopharyngealkarzinome, Zervixkarzinome (palliative Therapie)

Dosierung^{29, 30)}: Erwachsene erhalten 400 mg Carboplatin pro m² Körperoberfläche als intravenöse Kurzzeitinfusion über 15 bis 60 min. Diese Therapie sollte frühestens nach 4 Wochen wiederholt werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (200 bis 250 mg/m²). Auch bei bestehender Knochenmarksdepression sowie schlechtem Allgemeinzustand sollte niedriger dosiert werden.

Intoxikation^{29, 30)}: Bei Dosierung von 1600 bis 2400 mg/m² wurden lebensbedrohliche Granulozytopenien, Thrombozytopenien und Anämien beobachtet. Weiterhin können schwere Nierenfunktionsstörungen, Hepatotoxizität, Neuropathien, Ototoxizität, Hyperbilirubinämie, Diarrhö und schwere Infektionen auftreten.

Therapie: Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Gegen die hämatologischen Nebenwirkungen können Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor sowie Knochenmarkstransplantation und Transfusionen (Blut, Thrombozyten) eingesetzt werden. Carboplatin ist dialysierbar.

Nebenwirkungen^{29, 30)}: Übelkeit, Erbrechen, Enteritis, allergische Reaktionen wie Juckreiz, Fieber, Hautrötungen, in Einzelfällen anaphylaktische Reaktionen mit Bronchospasmus und Blutdruckabfall; Hörschäden, Schüttelfrost, Geschmacksveränderungen, Nierenschäden, Störungen der Hämatopoese mit Blutungen und Infektionen infolge von Immunsuppression (Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie) und Schädigung der Nerven (periphere Neuropathie mit Parästhesien) sowie Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie, Hypocalciämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie), Hyperurikämie, Herzrhythmusstörungen, in Einzelfällen Herzstillstand, Haut- und Schleimhautentzündungen; selten Haarausfall, Leberschäden und Lebervenenverschlusskrankheit; in Einzelfällen Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen einschließlich Erblindung; einzelne Fälle von Apoplexie wurden berichtet. Nach intravenöser Applikation kann es zu Intimareizungen kommen.

Kontraindikationen³⁰⁾: Schwere Knochenmarksdepression, Überempfindlichkeit gegen Platinhaltige Substanzen, schwere Niereninsuffizienz (relative Kontraindikation), blutende Tumore, gleichzeitige Gelbfärbung

Interaktionen^{29, 30)}: Gleichzeitige Anwendung von oto- und nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B.

Amphotericin B, Aminoglykosid-Antibiotika) verstärkt die Schädigung dieser Organe. Mittel und Maßnahmen, die das Knochenmark beeinträchtigen (z.B. Bestrahlung), verstärken die zytostatische Toxizität. Die Wirksamkeit von Phenytoin wird vermindert. Mit Aluminium entstehen unwirksame Ausfällungen. Deshalb darf kein Aluminium-haltiges Infusionsbesteck verwendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit: Aufgrund seiner embryotoxischen und teratogenen Eigenschaften darf Carboplatin während der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation eingesetzt werden. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten zudem innerhalb von sechs Wochen nach Therapieende kein Kind zeugen.

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übergeht. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung nicht gestillt werden.

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann durch Carboplatin eine Suppression der Keimdrüsen auftreten, die zu einer möglicherweise irreversiblen Amenorrhoe oder Azoospermie führt.

Besondere Hinweise: Blutbild, Serumelektrolytspiegel, Leber- und Nierenfunktion sollen während

der Behandlung mit Carboplatin regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumormasse und starker Empfindlichkeit für zytotoxische Wirkstoffe müssen wegen des hohen Risikos für ein Tumorlyse-Syndrom ebenfalls engmaschig überwacht werden.

Bewertung: Carboplatin ist ein Cisplatin-Analogon, das für die Behandlung verschiedener maligner Erkrankungen indiziert ist. Bei gleicher Wirksamkeit ist die Substanz insgesamt weniger toxisch als andere Cisplatin-Analoga. Da Carboplatin chemisch stabiler ist als Cisplatin, ist die Reaktion mit Plasmaproteinen zu nephrotoxischen Proteinkomplexen langsamer. Deshalb ist die Nephrotoxizität von Carboplatin geringer als die von Cisplatin. Allerdings ist bei Carboplatin die Knochenmarkdepression stärker ausgeprägt. Oxaliplatin hemmt die DNA-Synthese stärker und zeigt eine höhere Zytotoxizität als Cisplatin oder Carboplatin. Für einige Carboplatin-Indikationen sind mittlerweile moderne spezifische Wirkstoffe, beispielsweise auf Antikörperbasis, verfügbar. Diese im Vergleich zu Carboplatin meist sehr teuren Substanzen sind häufig an bestimmte genetische Voraussetzungen in Bezug auf die individuelle Pathogenese geknüpft.

M. Neubeck/Mu

Literatur

- 1) Kleemann/Engel/Kutscher/Reichert. 2) E. Günther, J. Engel, Pharm. Ztg. 138, 9 (1993). 3) B. Schnurr et al., Microchim. Acta 140, 141 (2002). 4) A. J. Di Pasqua et al., Dalton Trans. 40, 4821 (2011). 5) K. Vivekanandan et al., Int. J. Pharm. 313, 214 (2006). 6) A. Ciancetta et al., Dalton Trans. 41, 12960 (2012). 7) M. Northcott et al., J. Clin. Pharm. Ther. 16, 123 (1991). 8) R. Gust, unveröffentlicht. 9) E. Brandstetterova et al., Mikrochim. Acta 102, 11 (1990). 10) A. L. Myers et al., J. Oncol. Pharm. Practice 22, 31 (2016). 11) T. Shinkai et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 21, 203 (1988). 12) B. J. Sanderson et al., Mut. Res. 355, 59 (1996). 13) S. Neidle et al., J. Inorg. Biochem. 13, 205 (1980). 14) G. J. Sewell et al., J. Clin. Pharm. Ther. 12, 427 (1987). 15) M. Lederer et al., Int. J. Pharm. 167, 223 (1998). 16) Y. Cheung et al., Am. J. Hosp. Pharm. 44, 124 (1987). 17) R. Va'zquez-Sanchez et al., J. Oncol. Pharm. Practice, 25, 1076 (2019). 18) Pharmeuropa 21, 13 (2009). 19) M. Alimohammadi et al., J. Environ. Treat. Tech. 8, 1168 (2020). 20) H. Hajer et al., Curr. Pharm. Anal. 18 (2022). 21) H. Ndabwe et al., Int. J. Res. Pharm. Sci. 8, 1 (2018). 22) C. Kloft et al., Ther. Drug Monit. 21, 631 (1999). 23) T. Zhang et al., Appl. Spectrosc. 70, 1529 (2016). 24) R. C. Gaver, G. Deeb, Cancer Chemother. Pharmacol. 16, 201 (1986). 25) R. Xie et al., Anal. Bioanal. Chem. 387, 2815 (2007). 26) J. Dorsey et al., Met. Based Drugs 4, 97 (1997). 27) K. J. Bamham et al., J. Am. Chem. Soc. 116, 11175 (1994). 28) G. F. de Sousa et al., Braz. J. Pharm. Sci. 50, 693 (2014). 29) Drugdex®. 30) Produktinformation Carbomedac® aus Rote Liste win® (2020).