

## **8     Anhang**

### **Inhaltsverzeichnis**

Randomisierungsliste	II
Probandenverschlüsselungscode	II
Probandencharakteristika	III
Kreislaufparameter	IV
Pharmakokinetische Einzeldaten	XI
Serumkonzentrations-Zeit-Kurven	XXIII

## Randomisierungsliste

**Tabelle A1:** Randomisierungsliste

<b>PD</b>	<b>Periode 1</b> (Studentag 1)	<b>Periode 2</b> (Studentag 8)	<b>Periode 3</b> (Studentag15)	<b>Periode 4</b> (Studentag 22)
<b>2</b>	KA	KF	MK	SU
<b>3</b>	SU	KA	KF	MK
<b>4</b>	KF	MK	SU	KA
<b>5</b>	KF	KA	SU	MK
<b>6</b>	MK	KF	KA	SU
<b>7</b>	MK	SU	KA	KF
<b>8</b>	SU	MK	KF	KA
<b>13</b>	KA	SU	MK	KF

\*PD - Proband

\*KA - Kapsel (ohne Nahrung)

\*KF - Kapsel und Frühstück

\*SU - Suppositorium

\*MK - Magensaftresistente Kapsel

## Probandenverschlüsselungscodes

**Tabelle A2:** Probandenverschlüsselungscode

<b>Probanden- nummer</b>	<b>Code</b>
<b>2</b>	02GM129
<b>3</b>	03VT019
<b>4</b>	04VR258
<b>5</b>	05SJ064
<b>6</b>	06PD017
<b>7</b>	07PT251
<b>8</b>	08RS257
<b>13</b>	13GM259

## Probandencharakteristika

**Tabelle A3:** Probandencharakteristika

Probandennummer	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Broca-Index	Raucher
2	25	184	77	0.92	nein
3	29	182	80	0.98	nein
4	23	180	76	0.95	nein
5	21	185	68	0.80	ja
6	25	180	77	0.96	ja
7	23	186	82	0.95	ja
8	24	189	85	0.96	nein
13	24	185	86	1.01	nein
MW	24	184	79	0.94	
SD	2	3	6	0.06	
Median	24	184	79	0.94	
min.	21	180	68	0.80	
max.	29	189	86	1.01	

## Kreislaufparameter

**Tabelle A4:** Blutdruck- und Herzfrequenzdaten vor der Studie

Probanden-nummer	systolischer RR [mmHg]	diastolischer RR [mmHg]	HF [min <sup>-1</sup> ]
2	115	80	61
3	100	65	60
4	115	80	69
5	130	85	68
6	135	90	66
7	125	85	70
8	125	85	70
13	125	70	66
MW	121	80	66
SD	11	8	4
Median	125	83	70
max.	135	90	60
min.	100	65	61

**Tabelle A5:** Blutdruck- und Herzfrequenzdaten nach der Studie

Probanden-nummer	systolischer RR [mmHg]	diastolischer RR [mmHg]	HF [min <sup>-1</sup> ]
2	110	80	74
3	115	80	59
4	125	80	53
5	125	85	85
6	110	70	72
7	120	80	63
8	120	80	61
13	130	85	68
MW	119	80	67
SD	7	5	10
max.	130	85	85
min.	110	70	53

**Tabelle A6:** Systolischer Blutdruck in mmHg nach Einnahme einer konventionellen Hartkapsel

Probanden- nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	120	110	120	110	100	100	115
3	110	110	100	100	100	100	125
4	90	80	100	90	100	100	115
5	120	120	120	110	120	120	125
6	110	110	120	130	105	120	125
7	110	100	110	100	100	110	105
8	105	100	110	120	100	110	120
13	120	110	110	100	110	110	125
MW	111	105	111	108	104	109	119
SD	10	12	8	13	7	8	7
Median	110	110	110	105	100	110	123
max.	120	120	120	130	120	120	125
min.	90	80	100	90	100	100	105

**Tabelle A7:** Diastolischer Blutdruck in mmHg nach Einnahme einer konventionellen Hartkapsel

Probanden- nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	80	80	70	80	75	70	75
3	70	70	70	70	70	65	80
4	70	60	70	70	70	70	70
5	90	90	85	80	90	90	95
6	70	70	70	70	65	80	80
7	80	60	80	70	65	70	60
8	70	70	70	80	60	65	80
13	80	70	80	70	80	80	80
MW	76	71	74	74	72	74	78
SD	7	10	6	5	10	9	10
Median	75	70	70	70	70	70	80
max.	90	90	85	80	90	90	95
min.	70	60	70	70	60	65	60

**Tabelle A8:** Herzfrequenz in  $\text{min}^{-1}$  nach Einnahme einer konventionellen Hartkapsel

<b>Probanden- nummer</b>	<b>-1 h</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>3 h</b>	<b>4 h</b>	<b>5 h</b>	<b>12 h</b>
<b>2</b>	90	70	85	86	71	73	72
<b>3</b>	71	70	65	65	65	63	64
<b>4</b>	64	54	56	52	56	56	52
<b>5</b>	72	68	78	65	60	77	68
<b>6</b>	80	60	68	60	64	68	64
<b>7</b>	72	46	52	50	52	52	60
<b>8</b>	80	60	56	60	64	61	60
<b>13</b>	76	66	67	72	61	72	64
<b>MW</b>	76	62	66	64	62	65	63
<b>SD</b>	8	9	11	11	6	9	6
<b>Median</b>	74	63	66	63	63	66	64
<b>max.</b>	90	70	85	86	71	77	72
<b>min.</b>	64	46	52	50	52	52	52

**Tabelle A9:** Systolischer Blutdruck in mmHg nach Einnahme einer magensaftresistente Kapsel

Probanden-nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	140	130	120	120	110	120	115
3	140	120	100	90	90	95	120
4	110	100	100	100	100	100	115
5	110	110	120	110	120	140	145
6	120	110	110	120	120	110	130
7	120	120	110	110	120	110	115
8	130	130	120	120	120	120	115
13	120	95	120	100	110	110	130
<b>MW</b>	124	114	113	109	111	113	123
<b>SD</b>	12	13	9	11	11	14	11
<b>Median</b>	120	115	115	110	115	110	118
<b>max.</b>	140	130	120	120	120	140	145
<b>min.</b>	110	95	100	90	90	95	115

**Tabelle A10:** Diastolischer Blutdruck in mmHg nach Einnahme einer magensaftresistente Kapsel

Probanden-nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	90	80	80	80	70	80	80
3	80	80	65	70	70	70	75
4	80	65	65	65	70	65	75
5	70	70	80	80	80	80	85
6	80	70	75	80	85	70	70
7	80	80	75	75	75	80	70
8	75	80	80	75	70	80	80
13	70	70	80	80	80	70	85
<b>MW</b>	78	74	74	76	75	74	78
<b>SD</b>	7	6	6	6	6	6	6
<b>Median</b>	80	75	75	78	73	75	78
<b>max.</b>	90	80	80	80	85	80	85
<b>min.</b>	70	65	65	65	70	65	70

**Tabelle A11:** Herzfrequenz in  $\text{min}^{-1}$  nach Einnahme einer magensaftresistenten Kapsel

Probanden- Nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	83	78	72	64	72	72	68
3	84	68	68	68	72	76	76
4	60	59	54	61	60	52	56
5	64	61	60	56	60	69	60
6	75	62	68	67	66	65	68
7	67	62	68	59	58	52	56
8	68	64	56	69	61	53	64
13	76	74	64	64	64	68	72
<b>MW</b>	72	66	64	64	64	63	65
<b>SD</b>	9	7	6	5	5	20	7
<b>Median</b>	72	63	66	64	63	67	66
<b>max.</b>	84	78	72	69	72	76	76
<b>min.</b>	60	59	54	56	58	52	56



**Tabelle A12:**Systolischer Blutdruck in mmHg nach Gabe eines Suppositoriums

Probanden- nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	110	100	110	95	90	80	125
3	100	100	100	100	90	80	110
4	120	110	120	110	100	120	115
5	130	125	130	125	120	120	120
6	95	100	100	100	90	100	120
7	130	110	110	110	100	110	110
8	120	115	110	120	130	120	125
13	110	110	110	130	120	120	135
<b>MW</b>	114	109	111	111	105	106	120
<b>SD</b>	13	9	10	13	16	18	8
<b>Median</b>	115	110	110	110	100	115	120
<b>max.</b>	130	125	130	130	130	120	135
<b>min.</b>	95	100	100	95	90	80	110

**Tabelle A13:**Diastolischer Blutdruck in mmHg nach Gabe eines Suppositoriums

Probanden- nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	80	70	70	70	70	60	85
3	65	70	70	65	70	55	65
4	70	70	75	70	70	80	70
5	80	80	80	80	80	80	80
6	70	60	60	70	70	65	70
7	80	80	75	70	70	80	70
8	80	80	70	80	70	75	80
13	80	80	80	70	70	80	80
<b>MW</b>	76	74	73	72	71	72	75
<b>SD</b>	6	7	7	5	4	10	7
<b>Median</b>	80	75	73	70	70	78	75
<b>max.</b>	80	80	80	80	80	80	85
<b>min.</b>	65	60	60	65	70	55	65

**Tabelle A14:** Herzfrequenz in  $\text{min}^{-1}$  nach Gabe eines Suppositoriums

Probanden- Nummer	-1 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h
2	84	92	72	72	72	68	76
3	70	62	62	75	83	80	68
4	62	60	59	56	56	60	60
5	65	61	72	64	64	64	68
6	70	67	58	64	56	67	68
7	56	56	52	53	55	56	64
8	64	60	68	64	68	66	64
13	91	88	64	60	68	60	64
MW	70	68	63	64	65	65	67
SD	12	14	7	7	10	7	5
Median	68	62	63	64	66	65	66
max.	91	92	72	75	83	80	76
min.	56	56	52	53	55	56	60

## Pharmakokinetische Einzeldaten

**Tabelle A15:** Serumkonzentrationen [ng/ml] von Talinolol nach Gabe von 100 mg Talinolol als konventionelle Hartkapsel

Zeit [h]	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
0.25	0.00	0.00	7.43	0.00	0.00	0.00	8.55	12.48	9.49	2.65	9.26	7.08	12.10
0.50	39.51	31.52	16.11	94.83	83.27	79.21	58.19	93.82	62.06	30.22	53.64	28.46	101.10
0.75	124.17	106.26	47.89	93.73	192.06	230.42	154.63	71.85	127.63	61.57	114.29	68.11	191.80
1.00	116.64	118.92	53.79	72.67	315.69	305.12	196.38	55.35	154.32	106.76	124.24	61.05	252.85
1.50	107.50	93.38	40.51	48.46	204.54	221.55	149.53	39.70	113.15	72.41	92.37	45.73	186.61
2.00	96.29	99.01	42.00	78.43	146.15	141.22	148.13	49.50	100.09	42.32	91.12	56.03	148.20
2.50	188.83	159.47	46.10	108.35	173.65	124.79	204.48	48.42	131.76	60.88	115.77	64.09	209.13
3.00	198.87	215.04	66.27	129.51	197.70	263.99	201.02	42.23	164.33	77.36	141.71	73.96	271.53
4.00	153.12	197.62	216.83	159.89	192.01	307.96	277.93	41.01	193.30	81.77	170.29	91.21	317.91
6.00	113.59	100.54	179.68	155.55	222.29	148.65	178.90	37.87	142.13	57.10	127.87	73.48	222.50
8.00	95.98	78.45	111.98	101.91	136.34	97.48	124.75	28.50	96.92	32.96	89.34	54.63	146.11
12.00	65.37	59.42	90.67	77.56	99.45	71.42	83.56	21.10	71.07	24.06	65.58	40.25	106.85
16.00	50.04	42.39	63.69	58.19	68.98	52.92	68.15	16.69	52.63	17.17	48.89	30.72	77.81
24.00	28.22	32.05	42.39	37.95	40.45	33.75	43.25	12.52	33.82	10.08	31.91	21.27	47.89
36.00	19.17	13.14	24.97	22.83	19.23	19.89	25.81	8.12	19.15	5.98	18.10	12.30	26.63

**Tabelle A16:**Pharmakokinetik von Talinolol nach Gabe von 100 mg Talinolol als konventionelle Hartkapsel

Parameter	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
$C_{\max}$ [ng/ml]	198.87	215.04	216.83	159.89	315.69	307.96	277.93	93.82	223.25	75.76	209.83	140.67	313.00
$t_{\max}$ [h]	3	3	4	4	1	4	4	0.5	2.94	1.43	2.41	1.10	5.32
$AUC_{0-t}$ [ng×h/ml]	2117.7	2041.5	2483.3	2314.0	3065.8	2737.7	3006.6	740.7	2313.4	740.8	2154.6	1364.3	3402.4
$AUC_{t-\infty}$ [ng×h/ml]	273.4	207.5	439.2	406.6	264.4	332.5	512.0	136.5	321.5	125.5	298.0	193.2	459.7
$AUC_{0-\infty}$ [ng×h/ml]	2391.1	2249.0	2922.5	2720.6	3330.3	3070.2	3518.6	877.2	2634.9	831.7	2461.9	1578.9	3838.5
$AUC_{t-\infty}$ [%]	12.91	10.16	17.69	17.57	8.62	12.15	17.03	18.42	14.32	3.83	13.83	10.36	18.46
$t_{1/2}$ [h]	11.50	10.80	12.87	13.08	9.96	12.38	14.08	13.37	12.26	1.39	12.18	10.84	13.70
CL [ml/min]	697	741	570	613	500	543	474	1900	755	472	677	434	1056
CL <sub>R</sub> [ml/min]	190	173	154	183	214	174	135	208	179	26	177	152	206
CL <sub>4-trans</sub> [ml/min]	1.25	0.17	2.16	0.27	1.06	0.94	1.77	2.60	1.28	0.86	0.93	0.35	2.47
CL <sub>4-cis</sub> [ml/min]	1.24	0.20	0.17	0.18	0.26	0.45	0.25	1.49	0.53	0.53	0.37	0.16	0.87
CL <sub>3-cis</sub> [ml/min]	0.81	0.06	1.03	0.61	0.81	2.06	0.94	1.24	0.94	0.57	0.70	0.25	2.00
CL <sub>3-trans</sub> [ml/min]	0.08	0.00	0.39	0.17	0.00	0.11	0.08	0.45	0.21	0.16	0.17	0.08	0.36
CL <sub>2-cis</sub> [ml/min]	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.05	0.00	0.09	0.04	0.08	0.05	0.14
CL <sub>M</sub> [ml/min]	3.51	0.44	3.74	1.22	2.13	3.65	3.08	5.77	2.94	1.66	2.37	1.04	5.37
$C_{\text{last}}$ [ng/ml]	16.48	13.31	23.66	21.55	18.40	18.62	25.20	7.07	18.04	5.86	16.96	11.28	25.50
$\lambda_z$ [min <sup>-1</sup> ]	0.060	0.064	0.054	0.053	0.070	0.056	0.049	0.052	0.057	0.007	0.057	0.051	0.064
$C_z$ [ng/ml]	144.29	134.13	164.54	145.20	225.17	139.84	148.31	45.69	143.40	49.00	133.13	83.89	211.27
$t_{\max 1}$ [h]	0.75	1	1	0.5	1	1	1	0.5	0.84	0.23			
$t_{\max 2}$ [h]	3	3	4	4	6	4	4	2	3.75	1.16			

**Tabelle A17:** Serumkonzentrationen [ng/ml] von Talinolol nach Gabe von 100 mg Talinolol als magensaftresistente Kapsel

Zeit [h]	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
0.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
1.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
2.50	27.91	16.24	0.00	0.00	0.00	17.50	0.00	0.00	20,55	6.41	19.94	14.87	26.74
3.00	140.79	17.47	0.00	0.00	17.20	45.45	37.25	0.00	51.63	51.35	37.24	15.71	88.25
4.00	61.61	30.61	193.61	126.81	16.92	92.62	122.22	0.00	92.06	61.62	70.74	29.78	168.08
5.00	43.32	30.17	250.39	263.83	23.53	52.52	75.62	21.29	95.08	101.59	60.17	22.40	161.62
6.00	41.17	26.37	133.27	138.69	28.89	39.11	52.87	37.31	62.21	46.26	50.85	26.73	96.76
8.00	35.17	18.30	80.92	87.75	29.40	29.43	44.30	27.38	44.08	25.96	38.47	22.33	66.29
10.00	31.49	17.03	68.81	69.57	24.59	25.56	40.76	24.75	37.82	20.51	33.61	20.20	55.90
12.00	30.33	15.46	66.84	65.73	26.26	24.08	38.39	20.30	35,92	19.92	31.68	18.68	53.72
14.00	25.35	15.98	54.44	52.11	23.81	19.98	33.20	18.38	30.41	15.06	27.57	17.36	43.78
16.00	24.86	15.06	50.54	49.19	21.96	18.81	30.96	17.12	28.56	14.04	25.92	16.35	41.10
24.00	17.60	12.97	33.61	34.89	18.17	14.76	22.35	17.16	21.44	8.37	20.18	14.05	29.00
36.00	11.95	6.55	17.90	19.58	11.05	8.86	15.14	11.12	12.77	4.45	12.08	8.40	17.37

**Tabelle A18:**Pharmakokinetik von Talinolol nach Gabe von 100 mg Talinolol als magensaftresistente Kapsel

Parameter	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
C <sub>max</sub> [ng/ml]	140.79	30.61	250.39	263.83	29.40	92.62	122.22	37.31	120.90	94.04	87.81	35.66	216.22
t <sub>max</sub> [h]	3.00	4.00	5.00	5.00	8.00	4.00	4.00	6.00	4.88	1.55	4.68	3.47	6.32
AUC <sub>0-t</sub> [ngxh/ml]	898.3	503.7	1881.2	1857.4	665.8	738.9	1082.8	578.5	1025.8	551.3	914.0	553.4	1509.7
AUC <sub>t-∞</sub> [ngxh/ml]	271.0	211.9	333.9	372.9	361.9	213.2	354.5	311.5	303.8	64.8	297.2	236.2	374.1
AUC <sub>0-∞</sub> [ngxh/ml]	1169.3	715.6	2215.1	2230.2	1027.7	952.2	1437.3	890.0	1329.7	590.0	1228.1	808.5	1865.3
AUC <sub>t-∞</sub> [%]	30.16	42.07	17.75	20.08	54.36	28.86	32.74	53.84	34.98	13.97	32.52	21.48	49.23
t <sub>1/2</sub> [h]	16.79	20.22	13.04	13.66	21.66	16.88	17.12	20.75	17.52	3.18	17.25	14.31	20.80
CL [ml/min]	1425	2329	752	747	1622	1750	1160	1873	1457	552	1357	1425	2329
CL <sub>R</sub> [ml/min]	119	88	143	45	153	178	140	172	130	45	121	119	88
CL <sub>4-trans</sub> [ml/min]	3.34	0.12	1.82	0.83	0.54	1.52	0.55	0.69	1.18	1.03	0.81	3.34	0.12
CL <sub>4-cis</sub> [ml/min]	0.85	1.01	0.32	0.20	1.02	0.91	0.78	1.57	0.83	0.43	0.71	0.85	1.01
CL <sub>3-cis</sub> [ml/min]	0.43	0.98	0.91	0.46	1.26	4.93	0.88	0.43	1.28	1.50	0.90	0.43	0.98
CL <sub>3-trans</sub> [ml/min]	0.07	0.34	0.29	0.07	0.00	0.30	0.00	0.14	0.20	0.12	0.17	0.07	0.34
CL <sub>2-cis</sub> [ml/min]	0.07	0.20	0.00	0.06	0.00	0.22	0.00	0.19	0.15	0.07	0.13	0.07	0.20
CL <sub>M</sub> [ml/min]	4.77	2.65	3.35	1.62	2.81	7.87	2.20	3.02	3.54	1.98	3.17	4.77	2.65
C <sub>last</sub> [ng/ml]	11.19	7.26	17.74	18.92	11.58	8.76	14.36	10.41	12.53	4.15	11.94	8.57	16.64
λ <sub>z</sub> [min <sup>-1</sup> ]	0.041	0.034	0.053	0.051	0.032	0.041	0.040	0.033	0.041	0.008	0.040	0.033	0.048
C <sub>z</sub> [ng/ml]	49.47	24.95	120.19	117.52	36.63	38.39	61.68	34.64	60.44	37.66	51.87	29.18	92.21
t <sub>lag</sub> [h]	2.5	2.5	4	4	3	2.5	3	5	3.31	0.92			

**Tabelle A19:** Serumkonzentrationen [ng/ml] von Talinolol nach Gabe von 100 mg Talinolol als Suppositorium

Zeit [h]	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
0.50	25.17	5.55	12.37	12.91	12.71	10.98	13.95	14.02	13.46	5.46	12.53	8.29	18.94
1.00	48.30	6.86	54.82	15.97	80.91	19.75	14.33	15.94	32.11	26.15	23.88	10.39	54.92
1.50	29.34	5.81	40.11	13.96	62.97	21.83	10.62	12.15	24.60	19.12	18.99	8.72	41.36
2.00	28.18	5.72	36.00	14.92	42.49	22.95	8.21	10.60	21.13	13.54	17.11	8.27	35.41
2.50	29.52	6.47	35.67	15.70	37.35	23.85	7.37	10.56	20.81	12.52	17.13	8.49	34.57
3.00	25.89	6.77	35.16	17.89	32.27	24.66	7.88	11.68	20.28	10.90	17.31	9.16	32.71
4.00	26.61	8.34	37.59	20.54	33.70	24.93	7.45	10.42	21.20	11.58	18.03	9.49	34.25
6.00	27.01	10.39	40.48	27.17	48.96	34.65	8.59	10.79	26.01	15.08	21.66	10.95	42.86
8.00	19.35	8.43	26.78	19.90	32.73	21.92	6.86	7.79	17.97	9.52	15.50	8.43	28.51
12.00	14.10	7.60	20.75	16.75	22.51	16.78	5.64	6.53	13.83	6.54	12.28	7.11	21.21
16.00	10.83	6.90	16.35	15.47	18.44	13.36			13.56	4.17	12.92	9.04	18.48
24.00	6.44	5.90	12.58	13.05	10.22	8.91			9.52	3.01	9.10	6.52	12.70
36.00			7.76	8.12	5.87	5.58			6.83	1.29	6.74	5.57	8.16

**Tabelle A20:**Pharmakokinetik von Talinolol nach Gabe von 100 mg Talinolol als Suppositorium

Parameter	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
$C_{\max}$ [ng/ml]	48.30	10.39	54.82	27.17	80.91	34.65	14.33	15.94	35.81	24.29	28.84	13.99	59.45
$t_{\max}$ [h]	1.00	6.00	1.00	6.00	1.00	6.00	1.00	1.00	2.88	2.59	1.96	0.77	4.95
$AUC_{0-t}$ [ng×h/ml]	398.6	173.4	685.8	533.7	723.0	508.9	93.0	113.9	403.8	251.6	315.6	138.6	718.7
$AUC_{t-\infty}$ [ng×h/ml]	91.5	200.5	177.2	230.9	77.1	110.0	98.9	101.3	135.9	58.0	126.1	83.8	189.6
$AUC_{0-\infty}$ [ng×h/ml]	490.1	373.9	863.0	764.7	800.1	618.9	191.9	215.2	539.7	263.3	472.2	261.9	851.3
$AUC_{t-\infty}$ [%]	22.95	115.65	25.83	43.27	10.66	21.61	106.39	88.99	54.42	42.37	39.94	16.65	95.78
$t_{1/2}$ [h]	9.93	24.49	16.25	19.83	10.34	14.35	12.58	10.90	14.83	5.15	14.14	10.21	19.57
CL [ml/min]	3401	4458	1931	2180	2083	2693	8685	7745	4147	2655	3530	1958	6363
$CL_R$ [ml/min]	128	90	142	450	190	119	177	312	201	121	176	104	299
$CL_{4-trans}$ [ml/min]	0.32	1.88	1.56	1.20	1.63	1.08	1.83	3.07	1.57	0.79	1.35	0.69	2.62
$CL_{4-cis}$ [ml/min]	2.06	4.69	1.08	0.91	0.88	1.75	7.11	5.35	2.98	2.40	2.20	0.95	5.09
$CL_{3-cis}$ [ml/min]	0.26	0.82	1.10	0.47	0.81	2.41	38.06	1.51	5.68	13.10	1.37	0.30	6.17
$CL_{3-trans}$ [ml/min]	0.00	0.29	0.26	0.00	1.38	0.25	0.00	0.38	0.51	0.49	0.40	0.19	0.81
$CL_{2-cis}$ [ml/min]	0.60	0.56	0.00	0.25	0.20	0.20	0.00	0.50	0.39	0.19	0.35	0.21	0.58
$CL_M$ [ml/min]	3.23	8.24	3.99	2.83	4.91	5.70	47.00	10.81	10.84	14.86	6.74	2.73	16.67
$C_{last}$ [ng/ml]	6.39	5.67	7.56	8.07	5.17	5.31	5.45	6.44	6.26	1.08	6.18	5.24	7.30
$\lambda_z$ [min <sup>-1</sup> ]	0.070	0.028	0.043	0.035	0.067	0.048	0.055	0.064	0.051	0.015	0.049	0.035	0.068
$C_z$ [ng/ml]	34.14	11.19	35.10	28.40	57.80	30.22	10.56	13.82	27.65	15.89	23.62	12.72	43.87
$t_{\max 1}$ [h]	1	1	1	1	1		1	1	1.00				
$t_{\max 2}$ [h]	6	6	6	6	6	6	6		6.00				



**Tabelle A21:** Serumkonzentrationen [ng/ml] von Paracetamol nach Gabe von 100 mg Paracetamol als konventionelle Hartkapsel

Zeit [h]	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
0.25	679.01	481.30	1473.98	163.64	116.96	939.74	975.16	1109.94	742.47	472.34	557.84	220.91	1408.66
0.5	1257.61	1057.28	900.97	1499.14	993.28	1364.31	1493.53	1316.29	1235.30	227.42	1216.13	1004.02	1473.05
0.75	833.66	1364.20	1500.64	1234.84	1296.92	870.02	986.04	986.61	1134.12	247.17	1110.53	891.38	1383.55
1	954.14	957.22	1127.86	1029.88	1114.48	695.86	1004.52	857.41	967.67	140.80	957.86	819.06	1120.18
1.5	692.73	611.32	779.88	871.58	867.69	506.62	820.37	774.99	740.65	128.81	729.78	604.00	881.75
2	534.43	514.65	642.49	758.84	725.51	418.83	685.62	627.74	613.51	115.78	603.25	493.60	737.25
2.5	436.88	406.06	590.69	636.47	602.75	361.78	553.16	566.83	519.33	102.56	509.77	413.01	629.19
3	390.00	393.81	533.12	566.13	497.99	302.59	494.02	494.79	459.06	88.21	450.86	365.90	555.54
4	258.13	285.06	391.14	456.01	375.37	210.96	362.85	377.02	339.57	80.70	330.45	255.81	426.86
6	161.74	159.23	257.82	276.51	244.54	110.36	246.43	231.43	211.01	59.18	202.49	146.80	279.30
8	100.55		164.59	168.87	143.61		172.83	145.55	149.33	26.81	147.01	120.18	179.84

**Tabelle A22:** Pharmakokinetik von Paracetamol nach Gabe von 100 mg Paracetamol als konventionelle Hartkapsel

Parameter	2	3	4	5	6	7	8	13	M	SD	GM	-SD	+SD
C <sub>max</sub> [ng/ml]	1257.61	1364.20	1500.64	1499.14	1296.92	1364.31	1493.53	1316.29	1386.58	98.36	1383.54	1289.01	1485.00
t <sub>max</sub> [h]	0.50	0.75	0.75	0.50	0.75	0.50	0.50	0.50	0.59	0.13	0.58	0.47	0.72
AUC <sub>0-t</sub> [ng×h/ml]	2982.5	2732.0	4061.9	4071.5	3682.5	2350.8	3830.9	3700.0	3426.5	650.3	3367.4	2745.1	4131.0
AUC <sub>t-∞</sub> [ng×h/ml]	361.5	541.5	685.2	654.8	516.8	322.8	612.1	554.0	531.1	130.2	515.3	392.3	676.8
AUC <sub>0-∞</sub> [ng×h/ml]	3344.0	3273.6	4747.0	4726.3	4199.3	2673.6	4443.0	4253.9	3957.6	764.3	3887.1	3157.7	4785.0
AUC <sub>t-∞</sub> [%]	12.1	19.8	16.9	16.1	14.0	13.7	16.0	15.0	15.5	2.3	15.3	13.2	17.8
T <sub>½</sub> [h]	2.58	2.37	2.94	2.74	2.57	2.05	2.77	2.72	2.59	0.28	2.58	2.30	2.89
C <sub>last</sub> [ng/ml]	96.95	158.42	161.29	165.86	139.17	109.34	153.26	140.98	140.66	25.15	138.46	113.87	168.35
λ <sub>z</sub> [min <sup>-1</sup> ]	0.268	0.293	0.235	0.253	0.269	0.339	0.250	0.254	0.270	0.032	0.269	0.240	0.301
C <sub>z</sub> [ng/ml]	828.52	916.40	1060.46	1258.34	1199.90	834.22	1135.80	1079.73	1039.17	163.34	1027.64	874.81	1207.17

**Tabelle A23:** Serumkonzentrationen [ng/ml] von Paracetamol nach Gabe von 100 mg Paracetamol als magensaftresistente Kapsel

Zeit [h]	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
1.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
2	0.00	197.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	197.74		197.74		
2.5	647.61	233.99	0.00	0.00	0.00	218.78	0.00	0.00	366.79	243.31	321.25	174.89	590.10
3	725.01	418.46	109.39	0.00	420.74	219.35	613.02	0.00	417.66	231.08	351.24	173.65	710.45
4	502.89	682.69	961.60	1325.42	446.39	413.71	628.91	112.46	634.26	370.46	524.36	251.36	1093.85
5	399.64	527.21	606.82	896.36	523.37	360.93	518.94	932.01	595.66	211.46	565.58	402.73	794.28
6	314.35	387.21	443.96	590.36	504.65	365.62	434.16	658.58	462.36	116.33	450.05	351.48	576.26
8	177.95	205.31	259.18	375.48	372.68	196.02	332.49	339.72	282.35	82.34	271.29	199.49	368.93
10	112.38	118.79	165.43	222.69	251.48	102.68	231.11	196.09	175.08	58.70	165.96	116.16	237.11
12			119.41	131.57	167.00		140.75	135.17	138.78	17.61	137.93	121.98	155.96
14					118.52				118.52		118.52		

**Tabelle A24:** Pharmakokinetik von Paracetamol nach Gabe von 100 mg Paracetamol als magensaftresistente Kapsel

Parameter	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
$C_{\max}$ [ng/ml]	725.01	682.69	961.60	1325.42	523.37	413.71	628.91	932.01	774.09	289.98	729.34	504.46	1054.46
$t_{\max}$ [h]	3.00	4.00	4.00	4.00	5.00	4.00	4.00	5.00	4.13	0.64	4.08	3.48	4.79
$AUC_{0-t}$ [ng×h/ml]	2706.4	2848.2	3270.6	4429.8	3742.9	2092.1	3537.5	3226.1	3231.7	708.5	3161.5	2518.4	3968.7
$AUC_{t-\infty}$ [ng×h/ml]	414.1	395.4	411.2	450.8	639.2	324.7	844.2	436.4	489.5	169.2	468.5	345.8	634.7
$AUC_{0-\infty}$ [ng×h/ml]	3120.5	3243.6	3681.8	4880.6	4382.1	2416.8	4381.8	3662.5	3721.2	802.9	3641.4	2902.8	4568.0
$AUC_{t-\infty}$ [%]	15.30	13.88	12.57	10.18	17.08	15.52	23.87	13.53	15.24	4.06	14.82	11.56	18.99
$t_{1/2}$ [h]	2.64	2.34	2.71	2.48	3.75	2.18	3.86	2.48	2.80	0.64	2.75	2.22	3.40
$C_{\text{last}}$ [ng/ml]	108.87	117.16	105.02	126.17	118.27	103.08	151.46	122.11	119.02	15.45	118.20	104.49	133.71
$\lambda_z$ [min <sup>-1</sup> ]	0.263	0.296	0.255	0.280	0.185	0.317	0.179	0.280	0.257	0.050	0.252	0.204	0.312
$C_z$ [ng/ml]	1509.24	2267.43	2251.18	3626.47	1576.80	2466.19	1303.91	3506.58	2313.47	877.13	2172.78	1486.96	3174.91
$t_{\text{lag}}$ [h]	2.50	2.00	3.00	4.00	3.00	2.50	3.00	4.00	3.00	0.71			

**Tabelle A25:** Serumkonzentrationen [ng/ml] von Paracetamol nach Gabe von 100 mg Paracetamol als Suppositorium

Zeit [h]	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
0.5	375.69	201.12	360.06	273.35	328.03	209.11	343.38	344.69	304.43	68.24	296.90	231.90	380.12
1	436.58	263.80	545.34	400.54	555.54	306.29	491.16	384.09	422.92	105.80	410.58	314.75	535.58
1.5	422.86	305.85	600.54	464.41	551.86	360.36	451.78	418.68	447.04	95.40	438.09	352.86	543.92
2	399.93	370.77	560.63	533.65	529.32	332.04	440.46	472.98	454.97	83.37	448.06	370.85	541.34
2.5	379.92	414.60	522.08	573.84	512.45	326.63	425.57	510.58	458.21	84.13	451.15	372.75	546.05
3	358.60	453.91	493.38	546.17	493.17	313.83	416.84	486.67	445.32	77.62	438.91	364.31	528.78
4	329.39	394.14	408.97	469.78	431.51	303.58	369.01	414.62	390.13	54.32	386.69	334.90	446.49
6	216.07	316.64	272.60	350.57	343.62	194.17	293.54	278.66	283.23	56.04	278.01	225.15	343.28
8	121.44	202.41	180.21	255.18	206.83	106.38	203.19	173.08	181.09	48.25	174.88	130.62	234.12
12				108.58			101.37		104.98	5.10	104.91	99.94	110.14

**Tabelle A26:** Pharmakokinetik von Paracetamol nach Gabe von 100 mg Paracetamol als Suppositorium

Parameter	2	3	4	5	6	7	8	13	MW	SD	GM	-SD	+SD
C <sub>max</sub> [ng/ml]	436.58	453.91	600.54	573.84	555.54	360.36	491.16	510.58	497.81	79.68	491.91	415.89	581.83
t <sub>max</sub> [h]	1.00	3.00	1.50	2.50	1.00	1.50	1.00	2.50	1.75	0.80	1.60	1.01	2.52
AUC <sub>0-t</sub> [ng×h/ml]	2331.4	2555.5	3008.7	3937.2	3163.3	1955.5	3349.4	2789.5	2886.3	621.5	2826.9	2269.0	3522.1
AUC <sub>t-∞</sub> [ng×h/ml]	583.8	1354.5	991.6	671.4	1303.1	416.4	663.9	905.4	861.2	339.6	802.3	533.3	1207.0
AUC <sub>0-∞</sub> [ng×h/ml]	2915.2	3910.0	4000.3	4608.5	4466.3	2371.9	4013.3	3694.9	3747.5	756.6	3671.4	2932.5	4596.4
AUC <sub>t-∞</sub> [%]	25.04	53.00	32.96	17.05	41.19	21.29	19.82	32.46	30.35	12.19	28.38	19.25	41.85
t <sub>1/2</sub> [h]	3.14	4.42	3.70	3.99	4.10	2.64	4.37	3.49	3.73	0.62	3.68	3.09	4.40
C <sub>last</sub> [ng/ml]	128.69	212.54	185.73	116.65	220.30	109.16	105.21	179.76	157.25	47.56	150.95	111.02	205.24
λ <sub>z</sub> [min <sup>-1</sup> ]	0.220	0.157	0.187	0.174	0.169	0.262	0.158	0.199	0.191	0.036	0.188	0.158	0.224
C <sub>z</sub> [ng/ml]	750.62	745.82	831.07	938.32	851.90	888.98	704.59	880.11	823.93	81.96	820.30	741.64	907.31

**Tabelle A27:**Konzentration von Talinolol und seiner Metabolite im Urin [ng/ml] und Urinmenge [ml] nach Gabe von 100 mg Talinolol als konventionelle Hartkapsel

	2	3	4	5	6	7	8	13
<b>Talinolol</b>								
0-24 h	14514.42	15097.39	13113.67	11756.1	18620.4	9951.41	11188.43	8343.26
24-48 h	4913.11	1597.02	3050.46	5316.67	3108.04	2772.47	5942.83	1738.11
48-72h	1495.78	575.03	1422.56	no urine	883.22	628.62	1442.8	995.09
<b>4-trans</b>								
0-24 h	105.77	18.54	206.74	< LLOQ	116.43	45.49	143.22	102.6
24-48 h	24.88	< LLOQ	39.56	22.11	n/a	6.28	86.25	17.45
48-72h	8	< LLOQ	5.02	no urine	n/a	16.24	17.51	21.62
<b>4-cis</b>								
0-24 h	21.22	15.14	12.69	6.46	5.95	10.94	9.94	31.1
24-48 h	82.86	< LLOQ	< LLOQ	9.5	10.55	6.85	11.24	10.48
48-72h	23.79	6.74	9.12	no urine	7.99	14.01	13.55	34.02
<b>3-cis</b>								
0-24 h	67.04	6.61	92.52	29.01	63.02	22.94	75.16	63.09
24-48 h	14.92	< LLOQ	17.22	25.8	15.02	16.24	48.76	7.59
48-72h	7.18	< LLOQ	10.59	no urine	6.02	97.55	8.55	n/a
<b>3-trans</b>								
0-24 h	9.67	< LLOQ	n/a	8.61	n/a	8.02	9.22	21.23
24-48 h	< LLOQ	< LLOQ	26.13	6.63	n/a	< LLOQ	n/a	< LLOQ
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	no urine	n/a	< LLOQ	n/a	6.3
<b>2-cis</b>								
0-24 h	5.88	< LLOQ	< LLOQ	n/a	< LLOQ	7.26	5.63	< LLOQ
24-48 h	7.81	0	< LLOQ	n/a	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
48-72h	< LLOQ	n/a	< LLOQ	no urine	n/a	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
<b>Urinmenge</b>								
0-24 h	1250	1270	1300	1640	1815	2450	1820	815
24-48 h	1350	2150	2600	1990	2250	2110	950	1810
48-72h	1670	1210	1405	no urine	2300	2965	1760	1000

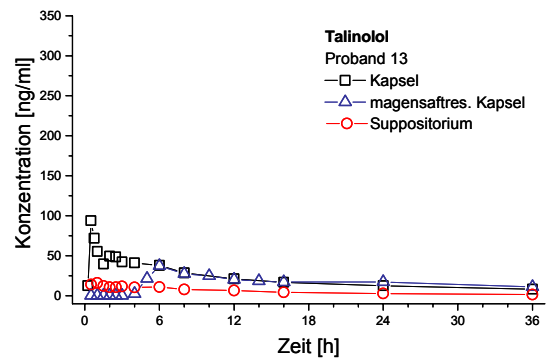
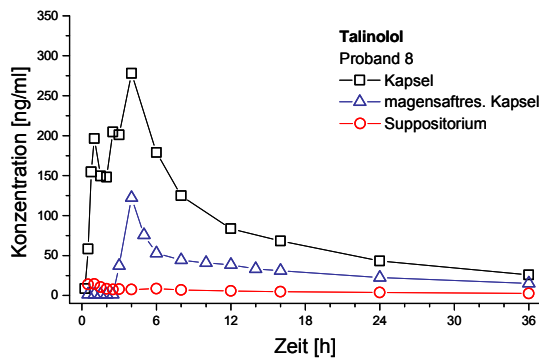
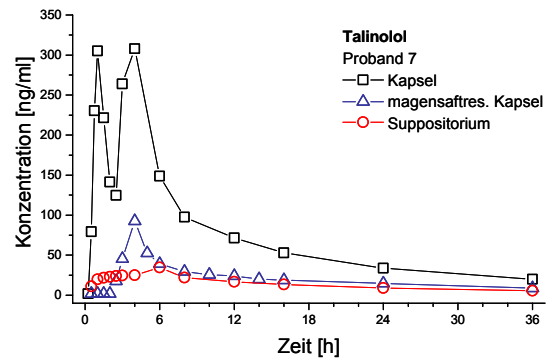
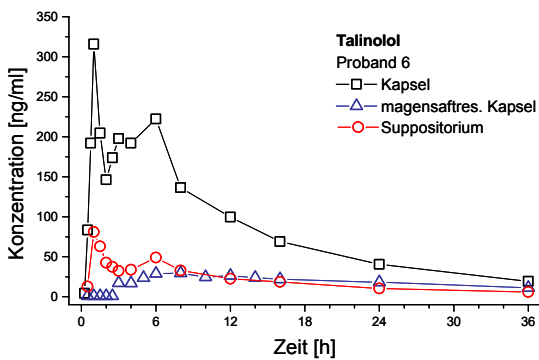
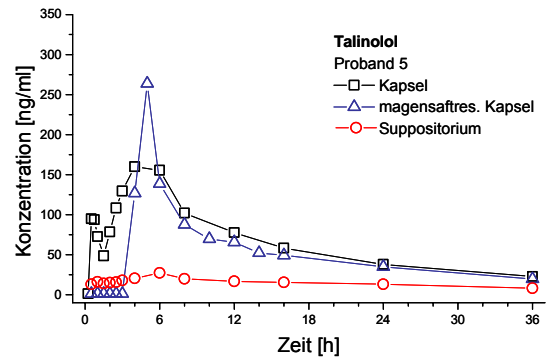
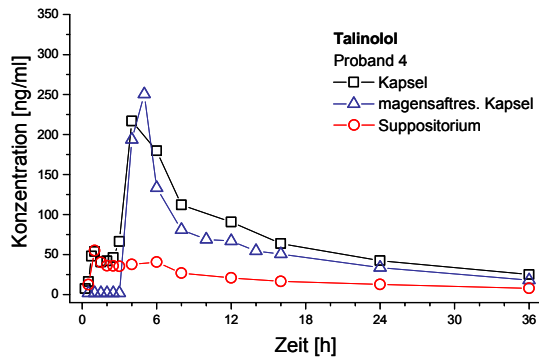
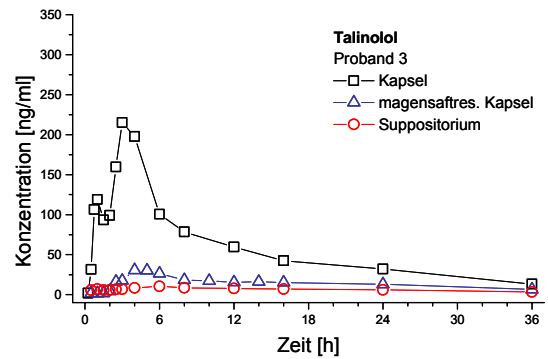
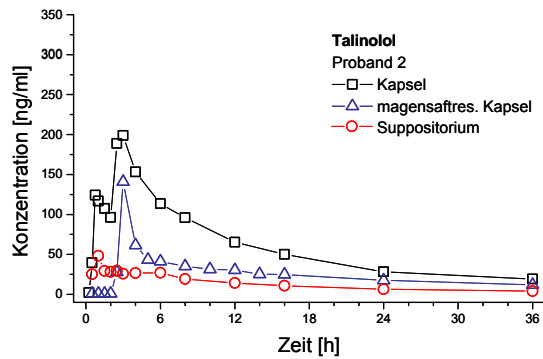
**Tabelle A28:**Konzentration von Talinolol und seiner Metabolite im Urin [ng/ml] und Urinmenge [ml] nach Gabe von 100 mg Talinolol als magensaftresistente Kapsel

	2	3	4	5	6	7	8	13
<b>Talinolol</b>								
0-24 h	6395.02	2007.46	9588.19	3404.69	3556.73	4286.34	2928.78	3574.58
24-48 h	807.28	405.08	1799.51	974.08	1414.91	596.23	3274.93	3806.37
48-72h	717.03	156.33	1090.14	587.68	955.64	473.43	1404.56	970.35
<b>4-trans</b>								
0-24 h	209	5.83	107.32	54.09	21.92	36.02	n/a	15.62
24-48 h	28.27	< LLOQ	27.59	15.87	n/a	7.52	29.47	18.39
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	19.6	20.43	n/a	< LLOQ	11.49	< LLOQ
<b>4-cis</b>								
0-24 h	22.72	32.33	10.22	< LLOQ	12.24	19.98	8.34	21.14
24-48 h	23.57	< LLOQ	6.43	< LLOQ	9.06	< LLOQ	15.94	33.07
48-72h	10.34	6.41	8.95	19.94	18.31	10.62	31.35	23.07
<b>3-cis</b>								
0-24 h	30.15	46.83	53.72	30.6	12.24	89.45	17.91	8.63
24-48 h	< LLOQ	< LLOQ	14.25	9.59	6.35	n/a	19.25	13.12
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	8.78	9.23	31.46	78.58	11.48	< LLOQ
<b>3-trans</b>								
0-24 h	5.1	16.28	28.77	8.58	< LLOQ	9.71	< LLOQ	5.7
24-48 h	n/a	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	n/a	< LLOQ	n/a	n/a
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	n/a	n/a	n/a	< LLOQ	n/a	< LLOQ
<b>2-cis</b>								
0-24 h	5	9.53	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	7.11	< LLOQ	7.78
24-48 h	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	6.35	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
<b>Urinmenge</b>								
0-24 h	1010	900	1355	1155	1510	1740	2300	1300
24-48 h	815	4005	2485	1400	1855	3250	1250	900
48-72h	1700	2215	1445	1315	1500	1600	900	1150

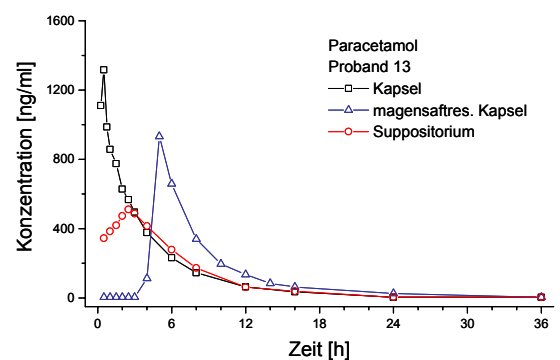
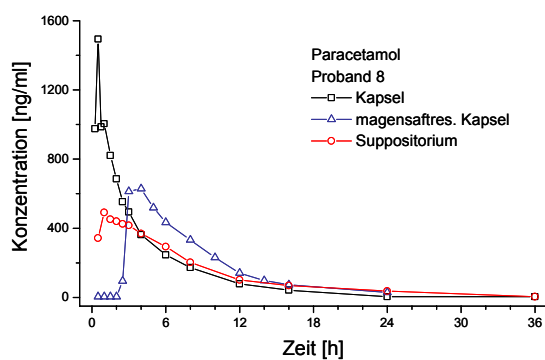
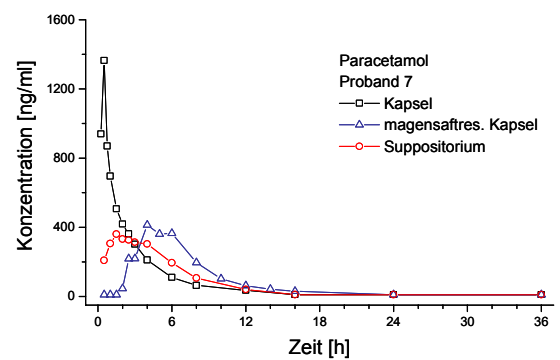
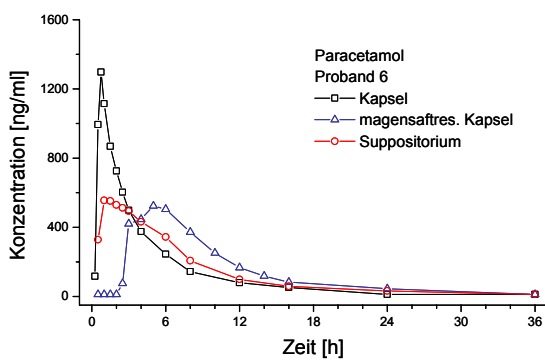
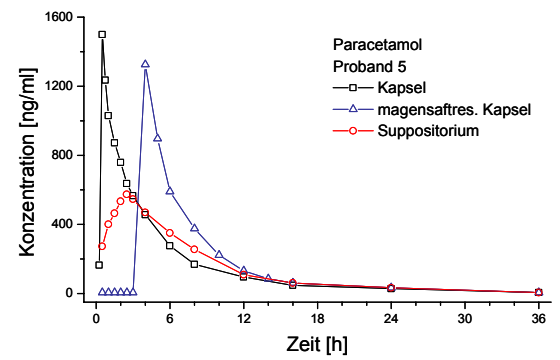
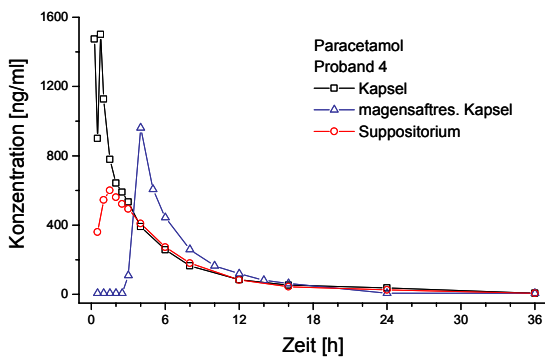
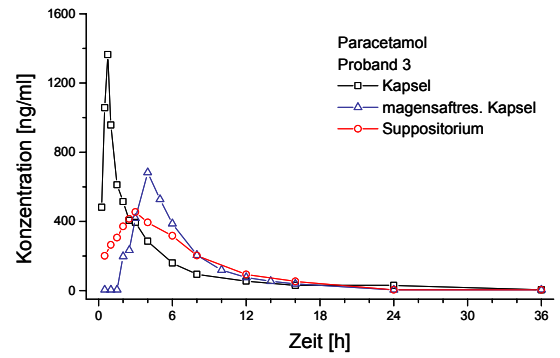
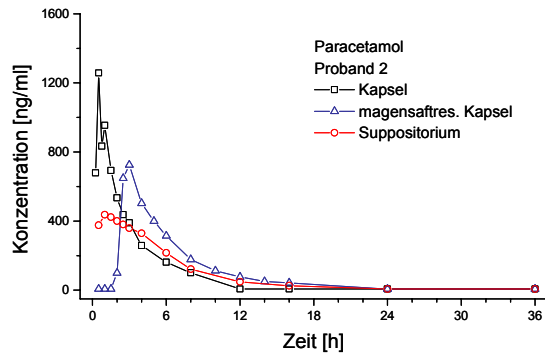
**Tabelle A29:**Konzentration von Talinolol und seiner Metabolite im Urin [ng/ml] und Urinmenge [ml] nach Gabe von 100 mg Talinolol als Suppositorium

	2	3	4	5	6	7	8	13
<b>Talinolol</b>								
0-24 h	1683.60	1193.90	4238.90	6764.87	3837.42	2614.80	780.42	1929.13
24-48 h	767.88	314.83	992.52	3006.83	573.29	504.92	335.33	1177.87
48-72h	328.58	118.31	600.73	1671.76	443.74	195.89	158.55	321.70
<b>4-trans</b>								
0-24 h	7.79	37.6	67.04	14.66	n/a	25.71	< LLOQ	26
24-48 h	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	8.32	30.49	5.28	10.75	9.37
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	n/a	9.32	n/a	< LLOQ	7.67	< LLOQ
<b>4-cis</b>								
0-24 h	11.41	49.83	7.14	9.69	12.08	15.31	15.89	26.83
24-48 h	18.36	8.26	16.74	5.2	5.22	15.54	16.96	19.19
48-72h	12.91	23.93	19.45	10.66	5.57	12.73	26.89	13.31
<b>3-cis</b>								
0-24 h	6.33	16.4	35.57	10.45	21.04	n/a	55.87	8.63
24-48 h	< LLOQ	< LLOQ	8.7	< LLOQ	< LLOQ	32.2	184.11	7.05
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	24.68	108.83	n/a
<b>3-trans</b>								
0-24 h	< LLOQ	5.8	11.14	< LLOQ	n/a	7.09	< LLOQ	5.21
24-48 h	< LLOQ	< LLOQ	n/a	< LLOQ	25.74	< LLOQ	n/a	< LLOQ
48-72h	< LLOQ	< LLOQ	n/a	< LLOQ	n/a	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
<b>2-cis</b>								
0-24 h	< LLOQ	11.28	< LLOQ	5.58	5.3	5.83	< LLOQ	6.75
24-48 h	6.35	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
48-72h	5.9	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	n/a	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
<b>Urinmenge</b>								
0-24 h	1200	1120	1205	2065	1850	1305	1900	950
24-48 h	1850	1635	1600	1500	2570	1250	1065	1600
48-72h	990	1500	1050	1300	1200	2000	1250	965

## Serumkonzentrations-Zeit-Kurven

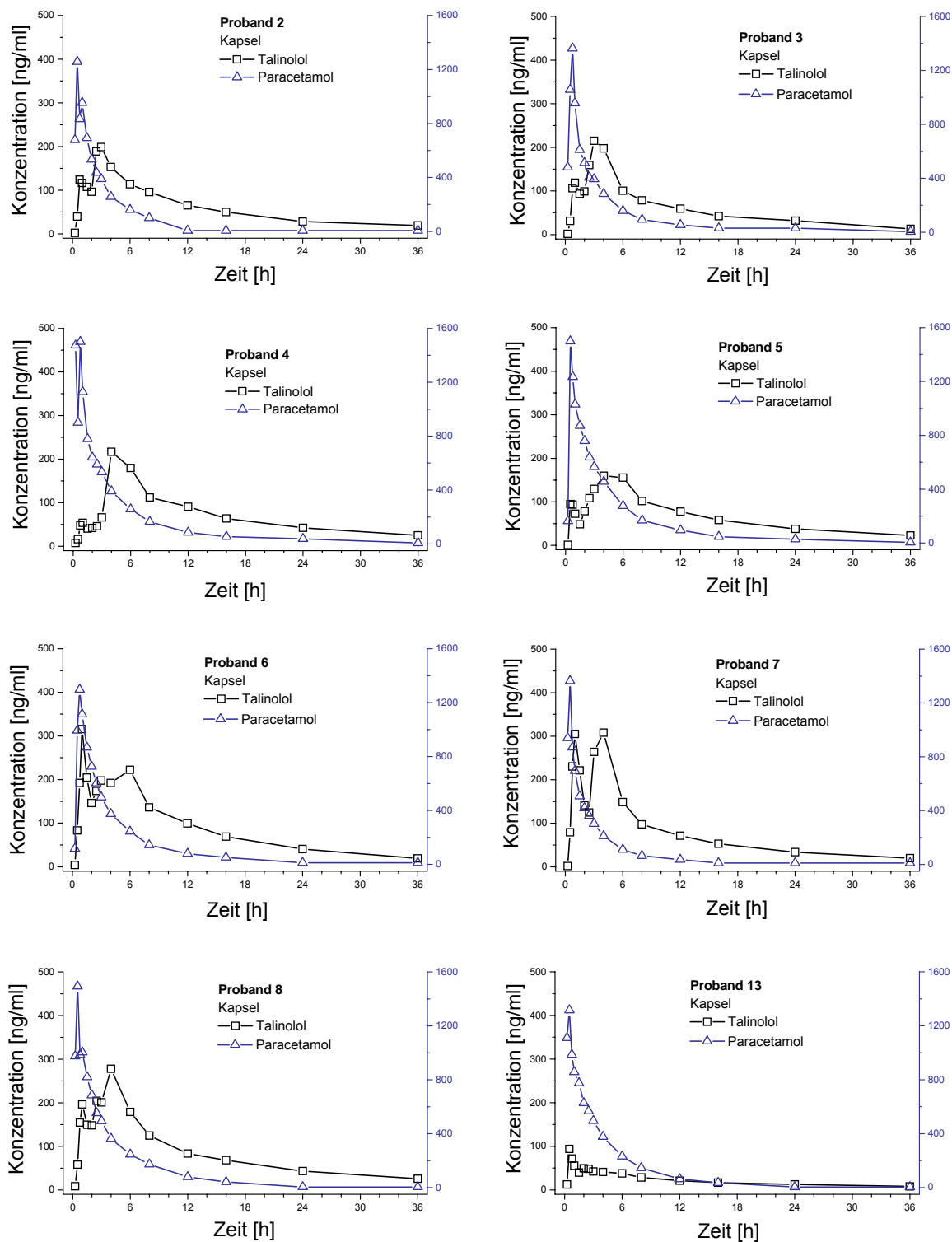


**Abb. A1:** Serumkonzentrations-Zeit-Kurven der einzelnen Probanden von Talinolol nach Gabe von 100 mg Talinolol als konventionelle Hartkapsel (schwarz), magensaftresistente Kapsel (blau) und Suppositorium (rot)

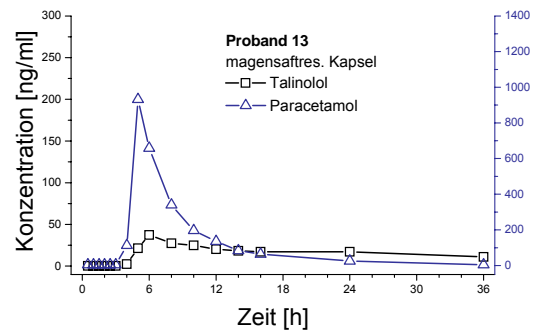
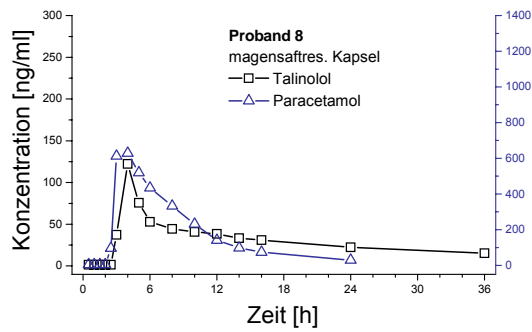
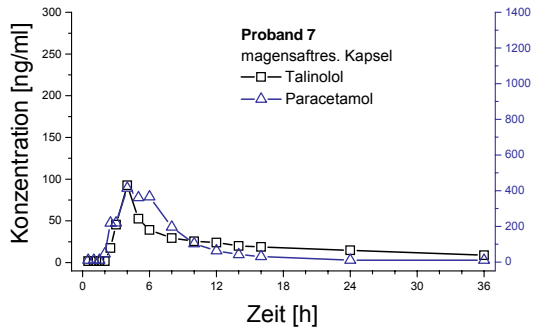
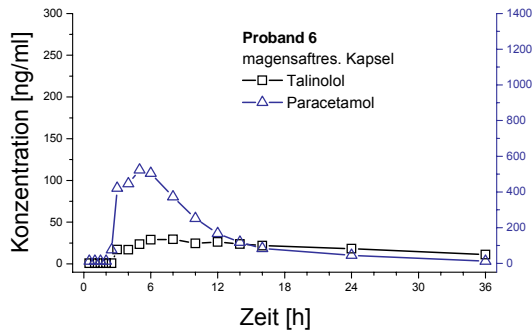
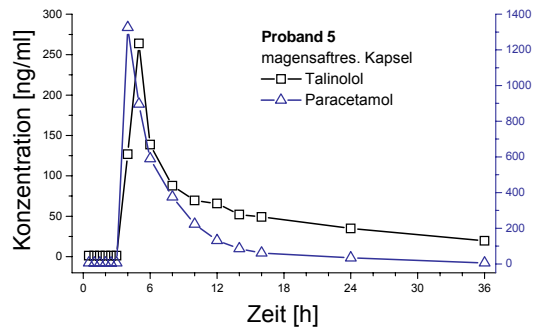
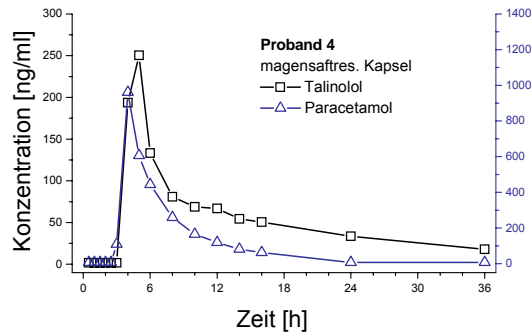
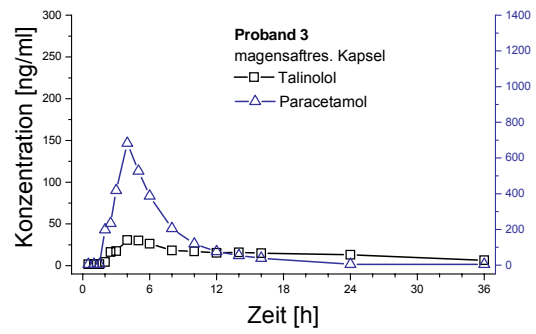
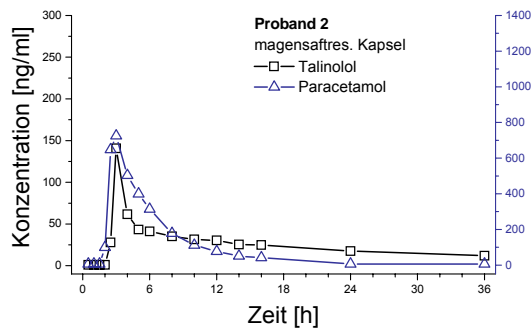


**Abb. A2:** Serumkonzentrations-Zeit-Kurven der einzelnen Probanden von Paracetamol nach Gabe von 100 mg Paracetamol als konventionelle Hartkapsel (schwarz), magensaftresistente Kapsel (blau) und Suppositorium (rot)

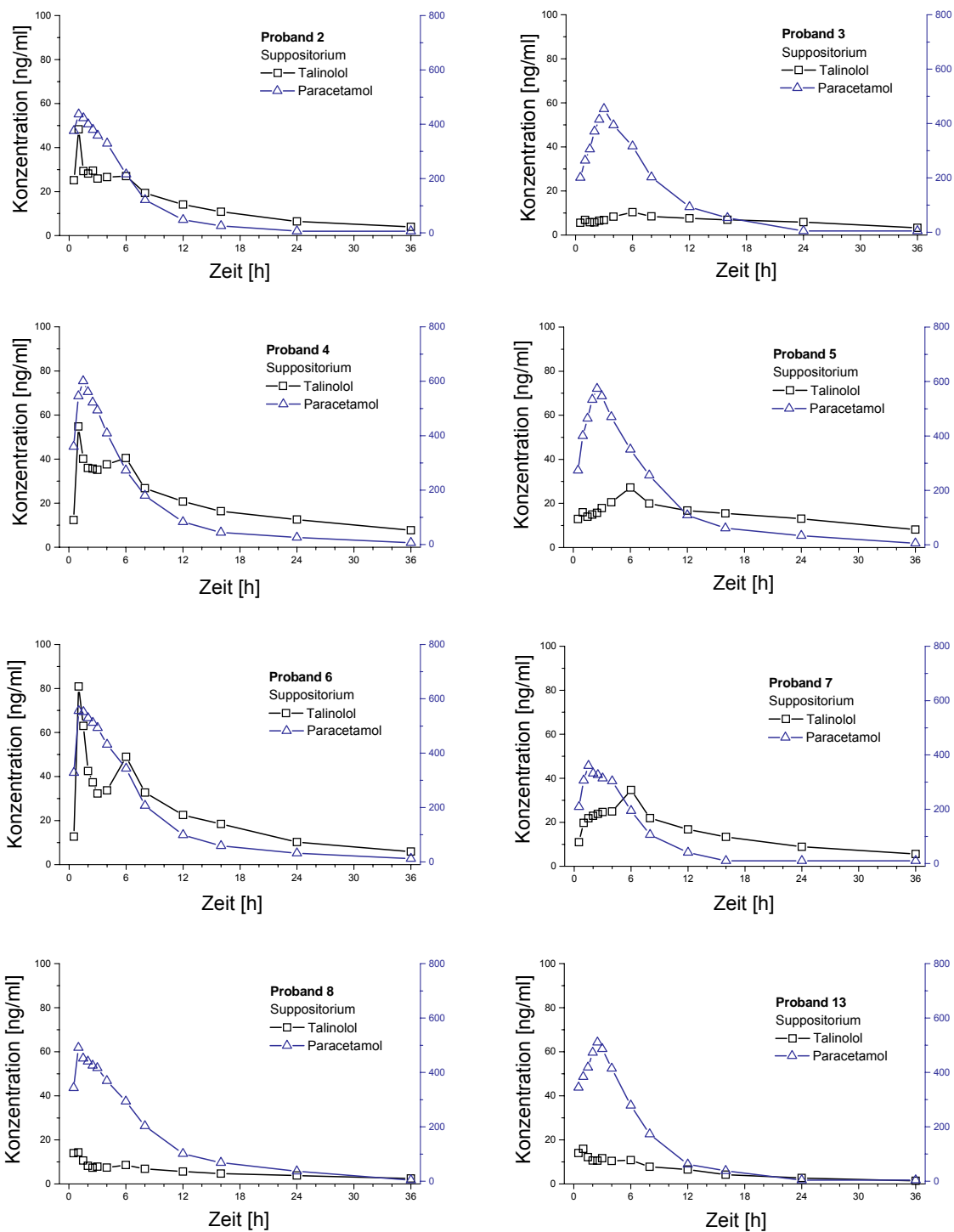




**Abb. A3:** Vergleich der Serumkonzentrations-Zeit-Kurven der einzelnen Probanden von Talinolol bzw. Paracetamol nach Gabe von 100 mg Talinolol (schwarz) und Paracetamol (blau) als konventionelle Hartkapsel



**Abb. A4:** Vergleich der Serumkonzentrations-Zeit-Kurven der einzelnen Probanden von Talinolol bzw. Paracetamol nach Gabe von 100 mg Talinolol (schwarz) und Paracetamol (blau) als magensaftresistente Kapsel



**Abb. A5:** Vergleich der Serumkonzentrations-Zeit-Kurven der einzelnen Probanden von Talinolol bzw. Paracetamol nach Gabe von 100 mg Talinolol (schwarz) und Paracetamol (blau) als Suppositorium