

## Inhalt

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Methoden und Studiendurchführung</b> .....	<b>10</b>
3.1	Allgemeine Studienbedingungen .....	10
3.1.1	Studiendesign .....	10
3.1.2	Ethische und gesetzliche Bedingungen .....	12
3.2	Probandencharakteristik .....	13
3.3	Studiendurchführung .....	14
3.3.1	Allgemeine Bedingungen und Standardprozeduren .....	14
3.3.2	Standarddiät .....	15
3.3.3	Prüfpräparate .....	15
3.3.4	Pharmakokinetische Untersuchungen .....	16
3.3.5	Probenvorbereitung .....	16
3.4	Analytische Methoden .....	16
3.4.1	Bestimmungen im Serum .....	16
3.4.1.1	Geräte und Chemikalien .....	17
3.4.1.2	Probenaufbereitung .....	20
3.4.1.3	Auswertung .....	21
3.4.2	Bestimmung von Talinolol im Urin .....	22
3.5	Biometrische Methoden .....	23
3.5.1	Pharmakokinetische Auswertung .....	23
3.5.2	Statistische Methoden .....	25
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1	Compliance und Verträglichkeit der Medikamente .....	26
4.2	Pharmakokinetik von Talinolol .....	27
4.3	Pharmakokinetik von Paracetamol im Vergleich mit Talinolol .....	30

4.4	Pharmakokinetik von Retinylpalmitat im Vergleich zu Talinolol .....	32
5.	<b>Diskussion</b> .....	<b>34</b>
6.	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>44</b>
7.	<b>Literaturliste</b> .....	<b>46</b>

## **Anhang**

Tabellen und Abbildungen

Erklärung

Lebenslauf

Danksagung

## Verwendete Abkürzungen

- Abb. Abbildung (-en)
- ABC ATP - binding cassette (Transporter)
- $A_e$  amount excreted – ausgeschiedene Menge
- AML akute myeloische Leukämie
- AUC area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve)
  
- BMI body mass index
- $C_{max}$  maximale Konzentration
- $CL_{tot}$  totale Clearance
- $CL_R$  renale Clearance
- $CL_M$  metabolische Clearance
- $CL_{res}$  residuale Clearance
- CM Chylomikronen
- CYP Cytochrom P450
- EKG Elektrokardiogramm
- F Bioverfügbarkeit
- FFS freie Fettsäuren
- GCP good clinical practice
- GLP good laboratory practice
- geomean geometrischer Mittelwert
- HBC Hepatitis C Virus
- HBV Hepatitis B Virus
- HIV human deficiency virus
- HPLC high performance liquid chromatography
- KA Kapsel
- KF Kapsel und Frühstück
- $M_f$  freies Medikament
- MK magensaftresistente Kapsel
- MRP multi drug resistance associated proteins
- M Mittelwert
- PD Proband

- p.a. post applicationem
- PGP P-Glykoprotein
- p.o. per os
- RR Blutdruck nach Riva Rocci
- SD Standardabweichung
- SOP standard operating procedures
- SU Suppositorium
- TG Triglyzeride
- $t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Konzentration
- $t_{1/2}$  Eliminationshalbwertzeit

## 1. Einleitung

Die Sicherheit der individuellen Pharmakotherapie wird von zahlreichen endogenen und exogenen Faktoren beeinflusst. Um die erwünschte Wirkung einer Therapie zu erreichen, ist es von essentieller Bedeutung, dass die Dosis eines verwendeten Medikamentes zu dem entsprechend erforderlichen Serumspiegel der Wirksubstanz führt (19, 48). Viele klinische Erfahrungen zeigen jedoch, dass es innerhalb einer Patientenklientel immer wieder zu interindividuellen Unterschieden kommt (17). Spezielle Bedeutung kommt der Variabilität der Pharmakokinetik eines Arzneimittels zu, die durch Absorption, Verteilung und Ausscheidung bestimmt wird (45, 47, 93).

Ein besonders kritischer Vorgang für die Sicherheit der Therapie ist die Absorption des Arzneistoffes aus dem Magen-Darm-Trakt. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Aufnahme einer Substanz in das Blut wird durch die Größe der Bioverfügbarkeit beschrieben. Folgende Faktoren können den Prozess der Absorption beeinflussen:

- ⇒ galenische Faktoren (9),
- ⇒ Nahrungsaufnahme und Flüssigkeitszufuhr (15, 21, 44, 75, 88),
- ⇒ eine zeitlich variable Magenentleerung und Motilitätsunterschiede im Magen-Darm-Trakt (10, 12, 14, 20, 39, 46, 52, 53, 85),
- ⇒ pH-Wert-Variabilität in verschiedenen Darmsegmenten (12, 18, 59, 65),
- ⇒ eine variable Freisetzung von Galle- und Pankreassekret und deren hormonelle Regulierung (4, 51, 55, 86),
- ⇒ Interaktionen zwischen verschiedenen Medikamenten (37, 56, 57, 62, 64, 74),
- ⇒ first-pass-Metabolismus von Medikamente (8, 29, 40, 50, 79, 92),
- ⇒ aktive Sekretion in den Darm (25, 31, 32).

Dennoch gibt es Phänomene, die durch die aufgeführten Einflussfaktoren nicht erklärt werden können, wie beispielsweise inkomplette und unregelmäßige Absorption bei gut lipidlöslichen Arzneimitteln. Darunter finden sich auch solche Substanzen, die nicht metabolisiert werden (z.B. Digoxin, Talinolol, Fexofenadin) und die nach den gegenwärtigen Vorstellungen über die Mechanismen der Absorption

schnell und komplett verfügbar sein sollten (15, 71). Genannt seien Doppel- und Mehrfach-Peaks, die zu einer Verzögerung der Aufnahme über Stunden führen, ähnlich der Absorption bei retardierten Arzneimitteln (13, 54, 61).

Mögliche Ursachen dieser Phänomene können sein:

- 1.) mehrzeitige Magenentleerung,
- 2.) Rezirkulation über den enterohepatischen Kreislauf,
- 3.) Rezirkulation über den Speichel,
- 4.) regioselektive Absorption durch Transportproteine,
- 5.) Absorptionsfenster durch präsystemische Biotransformation,
- 6.) Faktoren, die nach Überwinden des Enterozyten über den weiteren Weg des Transportes entscheiden (entweder direkte Aufnahme in das Portalvenenblut, oder indirekte Aufnahme in die systemische Zirkulation über den Weg der Lymphe).

Ein Arzneimittel, bei dem Doppel- und Mehrfach-Peaks besonders ausgeprägt sind, ist das Talinolol (71, 72, 89, 90). Wegen seiner pharmakokinetischen Eigenschaften eignet es sich gut, die Mechanismen der Unregelmäßigkeiten aufzuklären. Es wird deshalb als Modellarzneimittel verwendet, um über spezielle Untersuchungen zu verallgemeinerungsfähigen, neuartigen Erkenntnissen zu kommen. Die Aufklärung der am Talinolol beispielhaft beobachteten Phänomene ermöglicht das Verständnis über die Mechanismen einer verzögerten Absorption bei gut lipidlöslichen Arzneimitteln, die bei der Entwicklung neuer Retardierungsprinzipien Anwendung finden könnten.

## 2. Aufgabenstellung

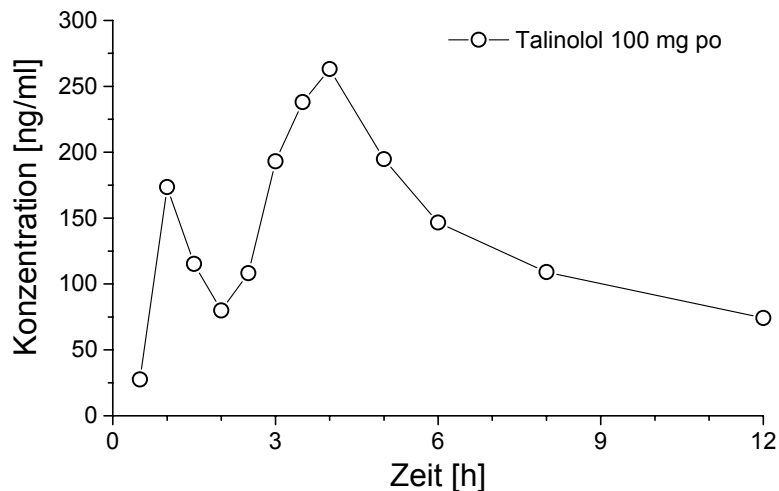
Talinolol (Cordanum<sup>®</sup>) gehört zur Gruppe der  $\beta$ -Adrenozeptorenblocker und ist in der klinischen Praxis zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit und tachykarder Herzrhythmusstörungen zugelassen (2).

Talinolol hat eine mittlere pH-abhängige-Lipidlöslichkeit (n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient  $P = 12$ ;  $\log P_{\text{Tal}} = 1.08$ ), die nur unwesentlich geringer als die von Digoxin ist ( $P = 46.8$ ;  $\log P_{\text{Dig}} = 1.67$  bei  $\text{pH} = 7.4$ ,  $37^\circ\text{C}$ ) (1, 32). Die Pharmakokinetik von Talinolol ist nichtlinear. Dies ist in Dosierungen bis zu 50 mg durch einen sättigungsfähigen Prozess in der Absorption bedingt (16). Die absolute Bioverfügbarkeit von Talinolol beträgt trotz ausreichender Lipidlöslichkeit nur ca. 60 % (80). Da die Biotransformation durch CYP3A4 sehr gering ist ( $< 1\%$  der Gesamtclearance), muss die unzureichende Bioverfügbarkeit Folge einer inkompletten Absorption sein (16, 87, 94). Dies ist unter anderem durch einen intestinalen Rücktransport der Substanz in den Darm durch Transportproteine wie P-Glykoprotein (PGP) und MRP2 zu erklären. Dabei ist charakteristisch, dass nach Applikation des Arzneimittels in tiefen Darmabschnitten zunehmend weniger Talinolol aufgenommen wird, was mit der höheren Expression von PGP in distalen Darmabschnitten erklärt werden kann (24, 32, 90).

Etwa 30 % der Dosis der Substanz werden durch diese intestinale Sekretion eliminiert, ca. 10 % gelangen über die biliäre Ausscheidung zurück in den Darm.

Talinolol wird nach der Absorption vorwiegend renal unverändert (ca. 30 - 40 % der Dosis) ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt im Mittel 12 Stunden. Da die renale Clearance von Talinolol größer ist als die Kreatininclearance, muss ein Sekretionsmechanismus zusätzlich zur Filtration an der renalen Exkretion beteiligt sein (80).

Eine Besonderheit in der Kinetik von Talinolol ist das Doppel-Peak-Phänomen (Abb. 1).



**Abb. 1:** Beispielhafte Darstellung des Doppel-Peak-Phänomens; Studie Talino8014 (Institut für Pharmakologie Greifswald 1998)

Der erste Konzentrationsanstieg erfolgt in der Regel nach 1 - 2 Stunden. Ein weiteres Konzentrationsmaximum wird nach 4 - 6 Stunden beobachtet. Dies verdeutlicht, dass der Invasionsprozess der Substanz in den Körper noch Stunden nach der Gabe des Arzneimittels nicht abgeschlossen ist.

Die folgenden Erklärungsmöglichkeiten treffen für das Doppel-Peak-Phänomen von Talinolol nicht zu:

- 1.) Eine *mehrzeitige Magenentleerung*, da der Doppel-Peak von Talinolol auch in schnell liberierenden Zubereitungsformen und nach Gabe in Trinklösungen bei nüchternen Patienten regelmäßig auftritt.
- 2.) Eine *biliäre Rezirkulation*, da nur ein geringer Anteil der Dosis (ca. 10 %) des Talinolols über die Gallengänge sezerniert wird (76).
- 3.) Eine *regioselektive Absorption*, da Talinolol in tiefen Darmabschnitten bekanntermaßen schlecht absorbiert wird (30).
- 4.) Mangelnde *pH-abhängige-Löslichkeit*, da Talinolol eine amphiphile Verbindung ist, die sich als Hydrochlorid gut in Wasser löst.



Folglich müssen andere Ursachen gefunden werden, die der näheren Charakteristik der Doppel- und Mehrfach-Peak-Phänomene dienen.

Es fällt auf, dass der erste Peak mit der Absorption gut lipidlöslicher Arzneimittel korreliert. Weiterhin ist zu bemerken, dass der zweite Konzentrationsanstieg zu einem Zeitpunkt erfolgt, an dem Arzneimittel ihr Absorptionsmaximum haben, die über den Umweg der Lymphe in die systemische Zirkulation aufgenommen werden. Die intestinalen Lymphgefäße sind ein spezieller Transportweg für Fette und lipophile Substanzen aus dem Dünndarm (12). Beispiele für Medikamente, die über den lymphatischen Weg transportiert werden, sind Cyclosporin, ProbucoI, Benzopyrene, Halofantrin, die lipophilen Vitamine A, D, E, K und deren Derivate (9, 33, 42, 60, 83, 84).

Aus den aufgeführten Erläuterungen ergab sich folgende Arbeitshypothese:

- 1.) Der erste Konzentrationsanstieg des bekannten Doppel-Peak-Phänomens könnte durch eine direkte Aufnahme der Substanz in das Blut bedingt sein.
- 2.) Das zweite Konzentrationsmaximum könnte durch die verzögerte Aufnahme eines Teils der Dosis, durch ein Absorptionsdepot erklärt sein, welches funktionell nach der Passage der apikalen Membran des Enterozyten lokalisiert ist.

Die Hypothese beruht auf folgenden Annahmen:

- a) Es findet eine *enterozytär/luminale Rezirkulation* der Substanz statt. Das heißt, es erfolgt zunächst die Aufnahme der Substanz in den Enterozyten, anschließend kommt es zur Sekretion eines Teils der Dosis zurück in das Darmlumen und danach erfolgt eine erneute Aufnahme in tieferen Darmabschnitten (bedingt durch Transporter).
- b) Ein Teil der Dosis wird in die Prozesse der Fettverdauung involviert.
- c) Ein Teil der Dosis wird über die Lymphe absorbiert, vorausgesetzt es existieren Mechanismen, die die schnelle direkte Aufnahme in das Blut verzögern oder verhindern (z.B. Aufnahmetransporter in Lymphendothelzellen oder basolaterale Auswärtstransporter in Kapillarendothelzellen) (12).

Das Ziel der Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob ein lymphatischer Aufnahmeweg den zweiten Konzentrationsanstieg des Doppel-Peak-Phänomens erklären kann, um auf diesem Weg tiefere Einblicke in die Mechanismen der Absorption von Arzneimitteln zu erhalten.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde eine klinische Studie durchgeführt, in deren Rahmen den Probanden eine Kapsel verabreicht wurde, welche Talinolol, Paracetamol und Retinylpalmitat enthielt. Damit wurden Vergleichsmöglichkeiten für den Konzentrationsverlauf von Talinolol im Serum geschaffen.

Paracetamol ist eine Substanz, die an allen Orten des Magen-Darm-Traktes gut absorbiert wird. Es wurde komediziert, um die Magenentleerung der Kapsel zu beurteilen und stellt damit gleichzeitig eine Referenz für den Zeitpunkt dar, zu dem ein gut lipidlösliches Arzneimittel das Blut erreicht.

Retinylpalmitat, der Ester des Vitamin A, wurde komediziert, um den Zeitpunkt, an dem ein Arzneimittel, das durch die Absorption über die Lymphe das Blut erreicht, zu bestimmen. Die sogenannte Lymphtransitzeit beträgt etwa 4 - 6 Stunden (7).

In einem zweiten Studienarm wurde der Lymphstrom durch Gabe eines fettreichen Frühstücks 1 Stunde nach Applikation des Prüfpräparates beschleunigt. Es ist bekannt, dass Fett zu tiefgreifenden Veränderungen der Durchblutung im Splanchnikusgebiet führt und diesen Weg der Absorption beschleunigt (5). Wenn der zweite Anstieg der Konzentration von Talinolol durch eine Lymphabsorption bedingt ist, müsste Nahrung zur Vorverlegung dieses Peaks parallel zum Absorptionsmaximum von Retinylpalmitat führen.

Die Aufgabenstellung der klinischen Studie bestand deshalb darin:

- 1.) Die Kinetik von Talinolol im Vergleich mit Paracetamol und Retinylpalmitat zu bewerten.
- 2.) Die Wirkung einer fettreichen Mahlzeit auf die Pharmakokinetik von Talinolol im Vergleich mit Retinylpalmitat und Paracetamol zu beurteilen.

An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass innerhalb der durchgeführten Studie noch zwei weitere Applikationsformen (magensaftresistente Kapsel, Suppositorium)

an die Probanden verabreicht wurden, deren Untersuchung und Beurteilung Gegenstand einer weiteren Dissertation ist. Diese beiden Formen werden bei der Beschreibung des Studiendesigns mit aufgeführt, in der Ergebnisdarstellung und Diskussion jedoch nicht berücksichtigt.

### **3. Methoden und Studiendurchführung**

#### **3.1 Allgemeine Studienbedingungen**

##### **3.1.1 Studiendesign**

Die Durchführung der klinischen Untersuchung erfolgte an acht gesunden, männlichen Probanden im Sinne einer kontrollierten, randomisierten, offenen, 4-armigen change-over Studie mit wash-out Phasen von mindestens 7 Tagen (Tabelle 1).

Da die Gabe von mehr als 25.000 IE Retinylpalmitat an Frauen im fortpflanzungsfähigem Alter wegen einer möglichen teratogenen Wirkung nicht zulässig ist, wurden keine weiblichen Probanden in die Studie eingeschlossen.

An den Tagen der pharmakokinetischen Untersuchungen wurde folgende Prüfmedikation entsprechend einer Randomisierungsliste (siehe Anhang 2) appliziert:

##### orale Gabe

Behandlung A: 1 Gelatinekapsel

Behandlung B: 1 Gelatinekapsel mit anschließendem fettreichem Frühstück nach 60 min

Behandlung C: 1 magensaftresistente Kapsel

##### rektale Gabe

Behandlung D: 1 Suppositorium

Alle Verabreichungsformen enthielten 100 mg Talinolol, 100 mg Paracetamol und 100.000 IE Retinylpalmitat. Die orale Applikation erfolgte mit 200 ml Leitungswasser.

**Tabelle 1: Flussdiagramm des Studienablaufes**

<b>Probandensichtung</b>	<b>1</b>	<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>		<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Studientag</b>	-28	1		8		15		22	<36
<b>Einverständniserklärung</b>	x		<b>w</b>		<b>w</b>		<b>w</b>		
<b>Anamneseerhebung</b>	x		<b>a</b>		<b>a</b>		<b>a</b>		
<b>Klinische Untersuchung</b>	x		<b>s</b>		<b>s</b>		<b>s</b>		x
<b>Erhebung von Laborparametern</b>	x		<b>h</b>		<b>h</b>		<b>h</b>		x
<b>EKG</b>	x								x
<b>Drogentest</b>	x		-		-		-		
<b>Erfassung von Nebenwirkungen</b>		x		x		x		x	x
<b>Gabe der zu untersuchenden Medikamente</b>		x	<b>o</b> <b>u</b> <b>t</b>	x	<b>o</b> <b>u</b> <b>t</b>	x	<b>o</b> <b>u</b> <b>t</b>	x	
<b>Nüchtern 12 h vor der Applikation</b>		x		x		x		x	
<b>Fasten 5 h nach Applikation (bei 1 Kinetik fettreiches Frühstück 1 h p.a.)</b>		x		x		x		x	
<b>Blutentnahmen für die Pharmakokinetik</b>		x		x		x		x	

### **3.1.2 Ethische und gesetzliche Bedingungen**

Die Planung und Durchführung der Studie entsprachen den Bestimmungen der §§ 40 und 41 des deutschen Arzneimittelgesetzes. Des Weiteren wurden die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki (Somerset West 1996) und die internationalen GCP-Richtlinien (Brüssel, 20.06.96, E6GCPD12/01 Mai 96) berücksichtigt.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern an der Universität Greifswald zur Durchführung der Studie lag vor. Die Studie wurde dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und der Landesbehörde in Mecklenburg-Vorpommern (Arzneimittelüberwachungs- und Prüf-stelle Schwerin) gemeldet.

Gegen mögliche im Zusammenhang mit der durchgeführten klinischen Prüfung auftretende Gesundheitsschäden wurde eine Versicherung für die Probanden abgeschlossen. Davon ausgeschlossen waren jedoch Gesundheitsschäden und Verschlimmerungen bereits bestehender Krankheiten, die auch ohne die Teilnahme an der Studie eingetreten wären.

Die Versicherung wurde in einer Höhe von 1 Mio. DM (für Tod und dauernde Körperschäden) bei der Allianz-Versicherungs-AG abgeschlossen.

Die Probanden wurden darauf hingewiesen, dass sie ihren Versicherungsschutz gefährden, wenn sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung ohne Zustimmung der Prüfärzte unterziehen (außer im Notfall).

Um den Datenschutzbestimmungen zu entsprechen, wurde für jeden Probanden ein Code, bestehend aus den Initialen des Namens und einer zugeordneten Nummer, erstellt (siehe Anhang 1). Eine Identifizierung der Person anhand der gespeicherten Daten ist somit nicht möglich. Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung gesichert und ausgewertet. Gesundheitsbehörden und der Schweigepflicht unterliegenden Mitarbeitern des Instituts für Pharmakologie wurde die Möglichkeit eingeräumt, prüfungsbezogene Aufzeichnungen zum Zweck

der Qualitätskontrolle der klinischen Prüfung einzusehen. Über die Verwendung der erhobenen Daten zu Publikationszwecken wurden die Probanden in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt und gaben in schriftlicher Form ihr Einverständnis.

Alle erhobenen Daten wurden einer internen Qualitätsprüfung unterzogen und sind im Institut für Pharmakologie für 15 Jahre archiviert.

### **3.2 Probandencharakteristik**

In die klinische Studie wurden 8 gesunde, männliche Probanden (Kaukasier, Alter 21 - 29, Größe 180 - 189 cm, Gewicht 68 - 86 kg, Broca-Index 0.8 - 1.01) eingeschlossen, die aus dem Probandenstamm des Institutes für Pharmakologie rekrutiert wurden. Diese Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil.

Nach Anamneseerhebung, klinischer Untersuchungen und Gewinnung von Laborparametern wurde das Vorliegen von akuten oder chronischen Erkrankungen ausgeschlossen. Die Infektionsserologie bezüglich HBV-, HCV- und HIV-Screening fiel bei allen eingeschlossenen Teilnehmern negativ aus.

Vor Beginn der Studie wurden alle Probanden über das Procedere der Untersuchungen, mögliche Risiken und Nebenwirkungen der zu applizierenden Medikamente aufgeklärt. In einem persönlichen Gespräch wurden alle offenen gebliebenen Fragen diskutiert und beantwortet. Den Probanden wurde eingeräumt, die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden.

Nach Beseitigung aller Unklarheiten wurde das Einverständnis der Probanden durch eine schriftliche Erklärung dokumentiert.

Vor Beginn der Studie nahmen alle Probanden an einer Aufnahmeuntersuchung teil. Dazu erschienen sie morgens und im nüchternen Zustand. Details über die durchgeführten Untersuchungen und Tests, ebenso wie über Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studie finden sich im Anhang 5.

In einem Zeitraum von 5 - 14 Tagen nach dem individuellen Ende der letzten Kinetik mit Talinolol fand die Nachuntersuchung der Probanden statt. Diese entsprach der

Aufnahmeuntersuchung. Auf ein nochmaliges Drogen-, HBV-, HCV- und HIV-Screening wurde verzichtet.

Bei keinem der Probanden konnten relevante Abweichungen von den normalen Laborwertbereichen gefunden werden. Der klinische Status und die EKG-Ableitungen waren ohne pathologische Befunde.

Nach Beendigung der Studie war es den Probanden untersagt, für 1 Monat an einer weiteren klinischen Studie teilzunehmen. Die Sperrfrist bis zur nächsten Blutspende betrug 6 Monate.

### **3.3 Studiendurchführung**

#### **3.3.1 Allgemeine Bedingungen und Standardprozeduren**

An den Tagen der pharmakokinetischen Untersuchungen erschienen die Probanden morgens um 7 Uhr nach einer 12 h dauernden Nüchternperiode auf der Probandenstation. Nach dem Aufnahmegespräch und der körperlichen Untersuchung wurde eine Venenverweilkanüle gelegt. Aus dieser erfolgten später zu den festgelegten Zeitpunkten die Blutentnahmen. Anschließend begann die Bettruhe (mit geneigtem Oberkörper sitzend) sowie die kontinuierliche Blutdruck- und Herzfrequenzmessung, inklusive EKG-Ableitung über 5 Stunden. In allen Perioden wurde mit der Applikation der Medikamente um 8 Uhr begonnen.

Nur ein Proband des Tages erhielt entsprechend der Randomisierungsliste (siehe Anhang 2) neben der Gabe der Kapsel nach 60 min ein fettreiches Frühstück.

Nach Beendigung des Monitorings um 13 Uhr wurde allen Probanden ein Standardmittagessen gereicht, um 16 Uhr ein Standardkaffee sowie um 19 Uhr ein Standardabendbrot. Um 24 Uhr war der stationäre Aufenthalt für alle beendet. Für die weiteren Blutentnahmen kamen die Probanden am nächsten Tag ambulant auf die Probandenstation in das Institut für Pharmakologie.



### 3.3.2 Standarddiät

Die Probanden erhielten folgende Standarddiät:

- Frühstück (9 Uhr): 2 Rühreier, 2 Würstchen, 2 Brötchen,  
(nur in einer Periode) Butter, Malzkaffee,
- Mittag (13 Uhr): Suppe, Hühnerfrikassee mit Reis und  
gemischtem Gemüse, 200 g Fruchtojoghurt,
- Kaffee (16 Uhr): Kuchen und Malzkaffee,
- Abendessen (19 Uhr): Brot, Margarine, Käse, Salami, Gemüse,  
Früchtetee.

Zusätzlich durfte kohlenstoffsaurefreies Wasser (maximal 1.5 l) jeweils 4 Stunden nach der Arzneimittelgabe über den gesamten Tag zu sich genommen werden. Das Trinken von Alkohol war während der gesamten Studie strikt untersagt. Rauchverbot bestand an den Tagen der pharmakokinetischen Untersuchungen.

### 3.3.3 Prüfpräparate

Alle in der Studie applizierten Medikamente wurden speziell für diesen Zweck vom Institut für Pharmazie der Universität Greifswald hergestellt. Dazu wurden 100 mg Talinolol, 100 mg Paracetamol und 100.000 IE Retinylpalmitat in drei verschiedenen Applikationsformen (Kapsel, magensaftresistente Kapsel und Suppositorium) zusammengestellt. Alle angebrochenen oder nicht verwendeten Prüfpräparate wurden durch das Institut für Pharmazie entsorgt. Die Einnahme weiterer Medikamente außerhalb der Studie war 2 Wochen vor Beginn und für die Dauer der gesamten Studie nicht erlaubt.

### **3.3.4 Pharmakokinetische Untersuchungen**

An den Studientagen 1, 8, 15 und 22 wurde nach Durchführung der Standardprozeduren (siehe oben) um 8 Uhr mit der Applikation der Medikamente begonnen. Die Einnahme der Präparate erfolgte mit 200 ml Leitungswasser. Um die Compliance zu sichern, wurde eine Mundkontrolle durchgeführt. Einem Probanden wurde entsprechend der Randomisierungsliste neben der konventionellen Kapsel nach 60 min ein fettreiches Frühstück gereicht. Die Blutentnahmen erfolgten zu folgenden Zeitpunkten: 0 h, 0.25 h, 0.5 h, 0.75 h, 1 h, 1.5 h, 2 h, 2.5 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 11 h, 12 h, 16 h, 24 h und 36 h p.a. Zur Bestimmung der Talinololabscheidung wurde im Zeitraum von 0 - 24h, 24 - 48h und 48 - 72 h p.a. der komplette Urin gesammelt.

### **3.3.5 Probenvorbereitung**

Es wurden 5.5 ml Blut in ein Blutabnahmeröhrchen entnommen und diese anschließend bei 3200 U/min, 10 min in einer Kühlzentrifuge bei 4 °C zentrifugiert. Danach wurde das gewonnene Serum in zwei Plastikröhrchen (Nalgene, England) zu je 2 ml abpipettiert und bis zur analytischen Weiterverarbeitung bei -20 °C gelagert.

Von dem gesammelten Urin wurde die Gesamtmenge des jeweiligen Zeitabschnittes dokumentiert, der pH-Wert bestimmt und 10 ml pro Phase asserviert und ebenfalls bei -20 °C bis zur Verarbeitung gelagert.

## **3.4 Analytische Methoden**

### **3.4.1 Bestimmungen im Serum**

Für die Messung der Talinolol-, Paracetamol- und Retinylpalmitat-Konzentrationen im Serum wurden spezifische HPLC-Methoden (high performance liquid chromatography) eingesetzt. Die verwendeten analytischen Verfahren sind nach den Prinzipien der GLP (good laboratory practice) validiert und qualitätskontrolliert

worden (69). Messwerte wurden erst nach Freigabe durch die interne Qualitätskontrolle verwendet.

Die Analyte wurden mittels Extraktion von der biologischen Matrix separiert, durch Umkehrphasenchromatographie getrennt und mittels UV-Detektion (Paracetamol und Retinylpalmitat) bzw. Fluoreszenzspektrometrie (Talinolol) bestimmt. Die für Talinolol mögliche fluorometrische Detektion führt zu hoher Spezifität und ermöglicht die für pharmakokinetische Untersuchungen notwendige niedrige Nachweisgrenze.

Die verwendeten Geräte, Chemikalien und Analysenvorschriften sind in den Validierungs- und analytischen Berichten bzw. SOP (standard operating procedures) des Labors in allen Einzelheiten beschrieben und festgelegt. Für die Test- und Standardsubstanzen liegen gültige Zertifikate der Hersteller vor.

#### **3.4.1.1 Geräte und Chemikalien**

Folgende Chemikalien wurden für die analytischen Messungen verwendet:

- Talinolol,
- Retinylpalmitat,
- Paracetamol,
- Propranolol (als interne Standardlösung für die Talinololbestimmung in einer Konzentration von 43 ng/ml),
- $\beta$ -Hydroxyethyltheophyllin (50 mg gelöst in 50 ml Methanol als Standardlösung für die Paracetamol Konzentrationsbestimmungen)
- Natriumbikarbonat,
- Acetonitril,
- Essigsäureethylester,
- Diethylether.

Die HPLC Messung erfolgte unter folgenden chromatographischen Bedingungen:

- Gerät:
  - MERCK-Hitachi, LiChrograph Serie (Darmstadt, Deutschland), bestehend aus:
    - Pumpe L 6200
    - Probengeber AS 2000A, gekühlt
    - Thermostat Mitu jetstream
    - Entgaser ERC - 3315
    - Interface, Software D 6500

Spezifische Charakteristika für die einzelnen Messungen sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

	<b>Talinolol im Serum</b>	<b>Retinylpalmitat</b>	<b>Paracetamol</b>
<b>Trennsäule</b>	LiChroCart® 250 - 4 HPLC Kartusche, gefüllt mit LiChrospher 60, RP select B, Korngröße 5 µm	LiChroCart® 125 - 4 HPLC Kartusche, gefüllt mit LiChrospher 100, RP-18, Korngröße 5 µm	Eco Cart® 125 - 3 HPLC Kartusche, gefüllt mit LiChrospher 100 RP-18e, Korngröße 5 µm
<b>Säulentemperatur</b>	30 °C	35 °C	35 °C
<b>mobile Phase</b>	1.) 0.025 M Triethylammonium- phosphatpuffer, pH 3.0, 77 % (Fluka, Buchs, Schweiz) 2.) Acetonitril, 23 % (Baker, Niederlande)	Ammoniumacetatpuffer (1 %), gemischt mit 83 % Tetrahydrofuran, was mit 1 % Acetonitril und 1 % Isopropanol gemischt wurde, Fluss 1.5 ml/min (Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland)	1.) Wasser mit Phosphorsäure auf pH 3.0 eingestellt 2.) Methanol (MERCK, Darmstadt, Deutschland)
<b>Detektion</b>	Fluoreszenzdetektor F1050 Anregung: 252 nm Emission: 332 nm Zeitkonstante 3 sec.	UV DAD Detektor L4500 bei UV 230 nm	UV/VIS Spektrometer L4250 bei UV 245 nm

**Tabelle 2:** Spezifische Charakteristika für die einzelnen Messungen Kalibratoren und Kontrollprobe

Zur Qualitätssicherung der einzelnen Messungen mittels der intra-assay-Variabilität wurden täglich neue Kalibrationsproben hergestellt. Zur Bestimmung der inter-assay-Variabilität wurden zu Beginn der klinischen Prüfung Kontrollproben aus Leerserum hergestellt. Die benötigten Mengen wurden als Vielfaches dosiert, portioniert und zusammen mit dem Probandenserum aufbewahrt. Die einzelnen Konzentrationen der Kalibratoren und Kontrollproben für die jeweiligen Messreihen sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Konzentrationen der Kalibratoren (K) und Kontrollwerte (Q)

	Talinolol im Serum [µg/ml]	Paracetamol [µg/ml]	Retinylpalmitat [µg/ml]
<b>K1</b>	0.005	0.1	0.0529
<b>K2</b>	0.01	0.2 <b>Q1</b>	0.099 <b>Q1</b>
<b>K3</b>	0.025 <b>Q1</b>	0.5	0.198
<b>K4</b>	0.05	0.75 <b>Q2</b>	0.396 <b>Q2</b>
<b>K5</b>	0.1	1.0	0.825
<b>K6</b>	0.25 <b>Q2</b>	1.5 <b>Q3</b>	1.65 <b>Q3</b>
<b>K7</b>	0.5	2.0	3.3
<b>K8</b>	0.75 <b>Q3</b>		6.6
<b>K9</b>	1.0		

Der Validierungsbereich der Methode von 0.005 - 1.0 µg/ml für die Messungen der Talinolol Konzentrationen war ausreichend, um sowohl die erwarteten  $C_{max}$  als auch die niedrigsten Konzentrationen 24 Stunden nach Applikation sicher zu erfassen.

### 3.4.1.2 Probenaufbereitung

#### a) Talinolol

Zu 0.5 ml Serum wurden 0.1 ml gesättigte  $Na_2CO_3$  und 0.025 ml eines internen Standards (Endkonzentration 43.84 ng/ml Propranolol) hinzugegeben und mit 5 ml Diethylether extrahiert. Bei 40 °C wurde die vorher abgehobene organische Phase mittels eines Luftstroms evaporiert. Der Rückstand wurde anschließend in 0.12 ml

der mobilen Phase wieder aufgenommen, in die entsprechenden Röhren pipettiert und sequenzgerecht in den Probengeber des HPLC-Messgerätes eingestellt.

#### b) Paracetamol

Eine Menge von 0.5 ml Serum wurde mit 0.05 ml der internen Standardlösung ( $\beta$ -Hydroxyethyltheophyllin gelöst in Methanol) verdünnt. Zum Ausfällen des Eiweißes wurde diesem Gemisch 1 ml Acetonitril zugesetzt. Nach anschließender Extraktion mit 3 ml Essigsäureethylester wurde die vereinigte organische Phase zur Trocknung gebracht, in 0.15 ml mobiler Phase aufgenommen, danach zentrifugiert und schließlich der Überstand in die Röhren des Probengebers überführt.

#### c) Retinylpalmitat

Eine Menge von 0.2 ml des Serums wurde nach dem Mischen durch Schütteln über 10 Sekunden mit 0.2 ml Essigsäureethylester versetzt, um die organische Phase zu separieren. Anschließend wurden 0.05 ml dieses Gemisches direkt in die analytische Säule injiziert.

### **3.4.1.3 Auswertung**

Die verwendete HPLC-Methode war für Talinolol und den verwendeten internen Standard spezifisch. Aus den Chromatogrammen der Kalibrationsreihen wurde über das Peak-Höhenverhältnis Analyt/interner Standard mittels gewichteter Regression ( $1/x$ ,  $x$  = Konzentration) die Korrelation zwischen Sollwerten und Messwerten berechnet. Bei Erfüllung der Qualitätsparameter wurde die erhaltene Funktion zur Berechnung von Qualitätskontrollen und Proben aus der pharmakokinetischen Untersuchung benutzt. Richtigkeit und Präzision mussten besser als 85 % sein. Für die Werte im Bereich der Nachweisgrenze waren 80 % akzeptabel. Die genauen Angaben zu Präzision und Richtigkeit sind der Tabelle 4 zu entnehmen:

**Tabelle 4:** Angaben zur Präzision und Richtigkeit der Arzneimittel-assays

	Präzision in %	Richtigkeit in %	Wiederfindungsrate in %
<b>Talinolol im Serum</b>			
<i>intra-assay</i>	95.3 – 99.3	92.7 – 99.9	92.7 – 104.2
<i>inter-assay</i>	95.4 – 97.6	93.0 – 94.6	105.4 – 107.0
<b>Paracetamol</b>			
<i>intra-assay</i>	98.7 – 99.3	98.8 – 99.95	99.1 – 101.3
<i>inter-assay</i>	96.8 – 97.5	96.0 – 99.97	99.1 – 104.0
<b>Retinyl-palmitat</b>			
<i>intra-assay</i>	90.8 – 98.7	97.7 – 99.8	98.3 – 101.7
<i>inter-assay</i>	82.2 – 87.9	93.0 – 97.8	93.0 – 102.2

### 3.4.2 Bestimmung von Talinolol im Urin

Die Bestimmung der Konzentrationen von Talinolol und seiner Hauptmetaboliten 3-, 4-trans-Hydroxytalinolol und 2-, 3-, 4-cis-Hydroxytalinolol erfolgte ebenfalls nach der HPLC-Methode im Institut für Pharmakologie der Universität Greifswald. Für die Messungen wurde das MERCK-Hitachi Gerät (siehe oben) verwendet. Die für diese Messungen spezifischen Bedingungen sind in der Tabelle 5 aufgeführt:

**Tabelle 5:** Charakteristika der Bestimmung von Talinolol im Urin

	Talinolol im Urin
<b>Trennsäule</b>	MERCK Kartuschensystem LiChroCart® 125 - 3, gefüllt mit LiChrospher® 60, RP select B, Korngröße 5 µg
<b>Säulentemperatur</b>	30 °C



	Talinolol im Urin
<b>Detektion</b>	Fluoreszenzdetektor F1050 Anregung: 252 nm Emission: 332 nm Zeitkonstante 3 sec

Die quantitative Nachweisgrenze für Talinolol und seine Metaboliten betrug 5 ng/ml. Folgende Konzentrationen für die intra- und inter-assay-Qualitätskontrollen wurden für die Messungen der Konzentration angesetzt:

- intra-assay: 5, 10, 25, 50, 100, 300, 500 ng/ml
- inter-assay: 10, 50, 300 ng/ml

**Tabelle 6:** Angaben zur Präzision und Richtigkeit

	Präzision in %	Richtigkeit in %	Wiederfindungsrate in %
<b>Talinolol im Urin</b>			
<i>inter-assay</i>	93.7 – 96.1	92.1 – 97.0	103.0 – 107.9

### 3.5 Biometrische Methoden

#### 3.5.1 Pharmakokinetische Auswertung

Folgende pharmakokinetische Parameter von Talinolol wurden bestimmt:

- Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve ( $AUC_{0-\infty}$ ),
- maximale Serumkonzentration ( $C_{max}$ ),
- Zeitpunkte der maximalen Serumkonzentrationen ( $t_{max1}$ ,  $t_{max2}$ ),
- terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ),
- totale Körperclearance ( $CL_{tot}$ ),
- renale Clearance ( $CL_R$ ),

- metabolische Clearance ( $CL_M$ ),
- residuale Clearance ( $CL_{res}$ ),
- kumulative Urinausscheidung des Talinolols und seiner Metabolite ( $A_e$ ).

#### *Methoden der Berechnung*

Die maximale Serumkonzentration und die Zeitpunkte der beiden maximalen Konzentrationsanstiege wurden direkt aus den Serum-Konzentrations-Zeitkurven entnommen. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve wurde nach der Trapezformel berechnet. Mit dieser lässt sich die AUC bis zum letzten Messpunkt, bestimmen.

Die  $AUC_{t_{last}-\infty}$  wurde mittels Standardtechniken bis unendlich extrapoliert (66). Die Gesamt  $AUC_{0-\infty}$  wurde nach folgender Formel berechnet:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t_{last}} + \frac{\hat{C}_{last}}{\lambda_z}$$

$$\hat{C}_{last} = C_z \cdot e^{-\lambda_z \cdot t_{last}}$$

Dabei wurden  $\lambda_z$  und  $C_z$  durch log-lineare Approximation ermittelt.

Die biologische Halbwertszeit  $t_{1/2}$  wurde nach folgender Formel berechnet:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

Die gesamte Clearance entspricht der Summenformel:

$$CL_{tot} = CL_R + CL_M + CL_{res}$$

Die erscheinende orale Clearance ( $CL_{\text{tot}}/F$ ), bei der  $F$  die Bioverfügbarkeit darstellt, wurde durch die Berechnung von

$$\frac{CL_{\text{tot}}}{F} = \frac{Dosis}{AUC_{(0-\infty)}}$$

ermittelt.

Die renale- ( $CL_R$ ) und metabolische ( $CL_M$ ) Clearance wurden nach der ausgeschiedenen Menge des Talinolol und seiner Metabolite im Urin nach folgenden Formeln bewertet:

$$CL_R = \frac{Ae_{(Talinolol)}}{AUC_{0-\infty}}$$

$$CL_M = \frac{Ae_{(Metaboliten\ von\ Talinolol)}}{AUC_{0-\infty}}$$

Aus der bekannten Formel für die totale Clearance ( $CL_{\text{tot}}$ ) (siehe oben) konnte dann der Wert für die residuale Clearance berechnet werden.

### 3.5.2 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft® Excel 5.0 und SPSS. Die Beschreibung der Stichproben erfolgte durch Berechnungen der Mittelwerte und der Standardabweichungen sowie der geometrischen Mittelwerte (geomean) und der Streuung. Statistische Vergleiche erfolgten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test für verbundene Stichproben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0.05$  wurde einheitlich festgelegt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Compliance und Verträglichkeit der Medikamente**

Die klinische Studie wurde im Zeitraum vom Februar bis zum April 2001 durchgeführt. Da ein bereits in die Studie eingeschlossener Proband noch vor Beginn der eigentlichen klinischen Prüfung an einer Magen-Darm-Grippe erkrankte, musste stattdessen ein Reserveteilnehmer eingesetzt werden. Weitere Studienabbrüche kamen nicht vor. Die im Prüfplan vorgesehenen Untersuchungen wurden ohne Einschränkungen an allen Probanden durchgeführt, so dass vollständige Daten für acht Studienteilnehmer erhoben werden konnten.

Alle Probanden waren sowohl bei der Einschluss- als auch bei der Abschlussuntersuchung gesund. Geringfügig vom Referenzbereich abweichende Laborwerte führten nach Ermessen eines Arztes nicht zum Studienabbruch und wurden nach dem Ende der Studie solange kontrolliert, bis sie wieder im Normbereich lagen.

Die Einnahme der für die Studie hergestellten Kapseln mit 100 mg Talinolol, 100 mg Paracetamol und 100.000IE Retinylpalmitat, wurde von allen Probanden gut vertragen. Bei drei Probanden traten Kopfschmerzen auf. Müdigkeit wurde von einem Probanden beschrieben. Ein weiterer Proband berichtete über Durchfall, der allerdings in keinem kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Prüfmedikation stand.

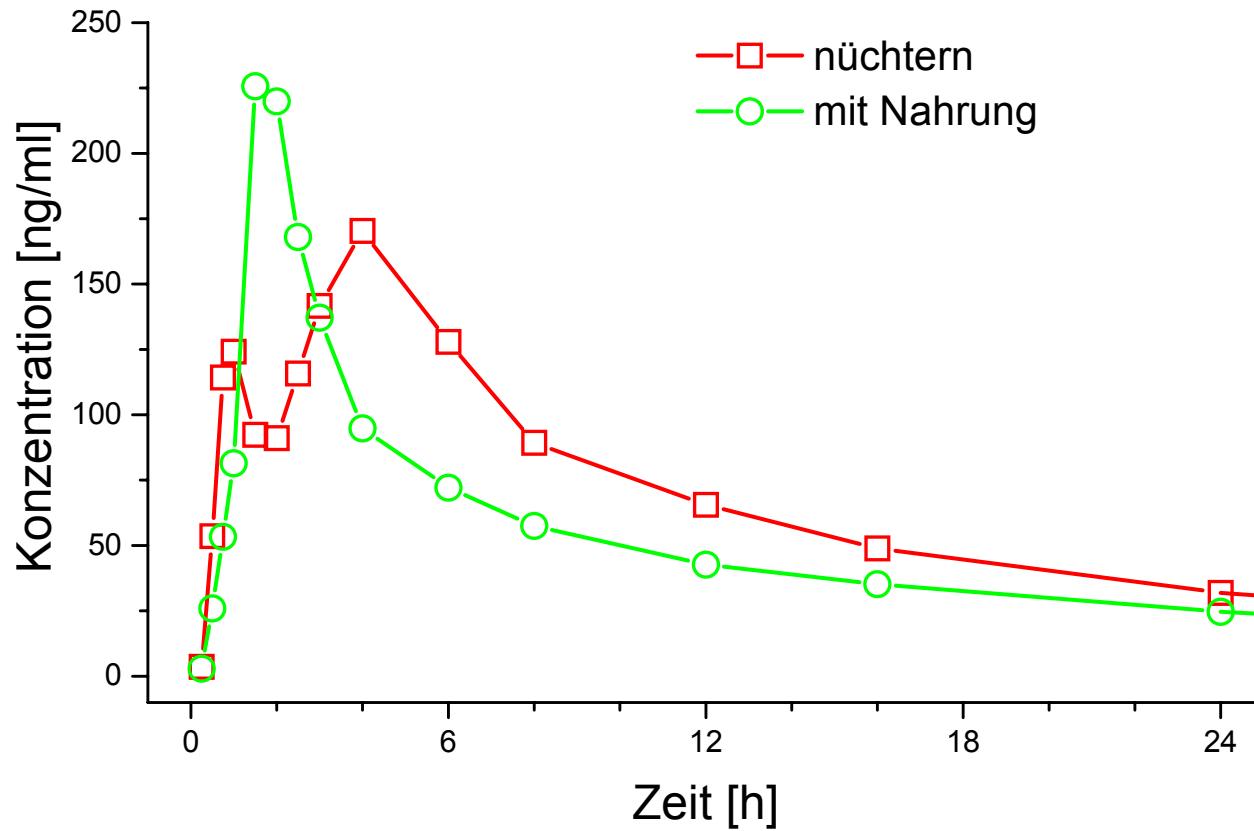
## 4.2 Pharmakokinetik von Talinolol

Die Konzentrations-Zeitkurven von Talinolol (geometrischer Mittelwert) nach Gabe der Prüfmedikation mit und ohne Nahrung sind in der Abb. 2 dargestellt.

Die Abbildung zeigt, dass nach Gabe von Talinolol ohne Nahrung der typische Doppel-Peak auftritt. Das erste Konzentrationsmaximum war im Mittel nach etwa 1 Stunde erreicht. Ein zweites Konzentrationsmaximum wurde nach ca. 4 Stunden gesehen. Die maximal erreichte Konzentration lag im Mittel bei  $C_{\max} = 210 \text{ ng/ml}$ .

Nach Applikation der Prüfmedikation und anschließender Gabe eines fettreichen Frühstücks zeigte sich in der Mittelwertskurve nur noch ein einmaliger Konzentrationsanstieg, der nach  $t_{\max} = 1.63 \text{ h} (\pm 0.35 \text{ h})$  erfolgte. Die maximal erreichte Konzentration betrug im Mittel  $C_{\max} = 294 \text{ ng/ml}$ . Die einzelnen Probanden wiesen Unterschiede hinsichtlich der Existenz eines zweiten Konzentrationsmaximums auf. Bei drei von acht Probanden wurde nur ein Konzentrationsmaximum gefunden. Bei den anderen fünf Probanden war der zweite Anstieg der Konzentration nach Gabe von Nahrung zeitlich nach vorn verlagert. Die AUC von Talinolol nach der Gabe eines fettreichen Frühstücks war signifikant niedriger. Wegen der deutlich kürzeren  $t_{\max}$  wurden dafür deutlich höhere maximal erreichte Konzentrationen gemessen. Die Halbwertszeit von Talinolol veränderte sich durch die Nahrungsaufnahme nicht.

Ebenfalls unbeeinflusst durch die Nahrungsaufnahme blieben die renale und metabolische Clearance. Die renale Clearance betrug ca. 23 % und die metabolische Clearance etwa 0.4 % der Gesamtkörperclearance. Da die AUC von Talinolol nach Nahrungsaufnahme signifikant niedriger war und sich sowohl die renale, als auch die metabolische Clearance kaum veränderten, ergab sich folglich ein höherer Wert für die residuale Clearance nach der Nahrungsaufnahme.



**Abb. 2:** Konzentrations-Zeitkurven von 100 mg Talinolol (geometrische Mittelwerte) nach oraler Gabe ohne Nahrung und nach Verabreichung eines Standardfrühstücks 1 h p.a. (n=8)

**Tabelle 7:** Pharmakokinetische Daten von Talinolol nach oraler Gabe von 100 mg Talinolol nach 12 stündigem Fasten sowie nach Gabe eines fettreichen Frühstücks 1h p.a. (n = 8, Angaben in M ± SD)

	Kapsel	Kapsel + Frühstück
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> [ng*h/ml]	<b>2635 ± 832</b>	<b>1976* ± 516</b>
<b>C<sub>max</sub></b> [ng/ml]	<b>223 ± 75.8</b>	<b>315* ± 122</b>
<b>t<sub>max</sub></b> [h]	<b>2.93 ± 1.42</b>	<b>1.63* ± 0.35</b>
<b>t<sub>½</sub></b> [h]	<b>12.3 ± 1.39</b>	<b>12.8 ± 1.53</b>
<b>t<sub>max1</sub></b> [h]	<b>0.84 ± 0.23 (n = 8)</b>	<b>0.90 ± 0.38 (n = 5)</b>
<b>t<sub>max2</sub></b> [h]	<b>3.75 ± 1.16 (n = 8)</b>	<b>2.06* ± 0.62 (n = 8)</b>
<b>CL<sub>tot</sub></b> [ml/min]	<b>755 ± 472</b>	<b>903 ± 267</b>
<b>CL<sub>R</sub></b> [ml/min]	<b>179 ± 26.3</b>	<b>165 ± 37.5</b>
<b>CL<sub>M</sub></b> [ml/min]	<b>2.80 ± 1.58</b>	<b>2.83 ± 1.94</b>
<b>CL<sub>res</sub></b> [ml/min]	<b>573 ± 459</b>	<b>735 ± 265</b>

\* p < 0.05 (WILCOXON)

Individuelle Konzentrations-Zeitkurven von Talinolol für alle Probanden ohne und nach Nahrungsaufnahme sind im Anhang 13 zu finden.

### 4.3 Pharmakokinetik von Paracetamol im Vergleich mit Talinolol

In Abb. 3 wurden die Konzentrations-Zeitkurven (geometrische Mittelwerte) von Talinolol mit denen von Paracetamol verglichen.

Nach Gabe von Paracetamol, ohne die zusätzliche Verabreichung von Nahrung, wurde ein Konzentrationsmaximum nach etwa 1 Stunde erreicht. Die maximal erreichte Konzentration  $C_{\max} = 1380 \text{ ng/ml}$  unterlag geringen interindividuellen Schwankungen. Mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Stunden wurde Paracetamol schnell eliminiert.

Ein verabreichtes Frühstück 1 Stunde nach Applikation der Prüfmedikation veränderte weder das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Absorption noch die Elimination von Paracetamol.

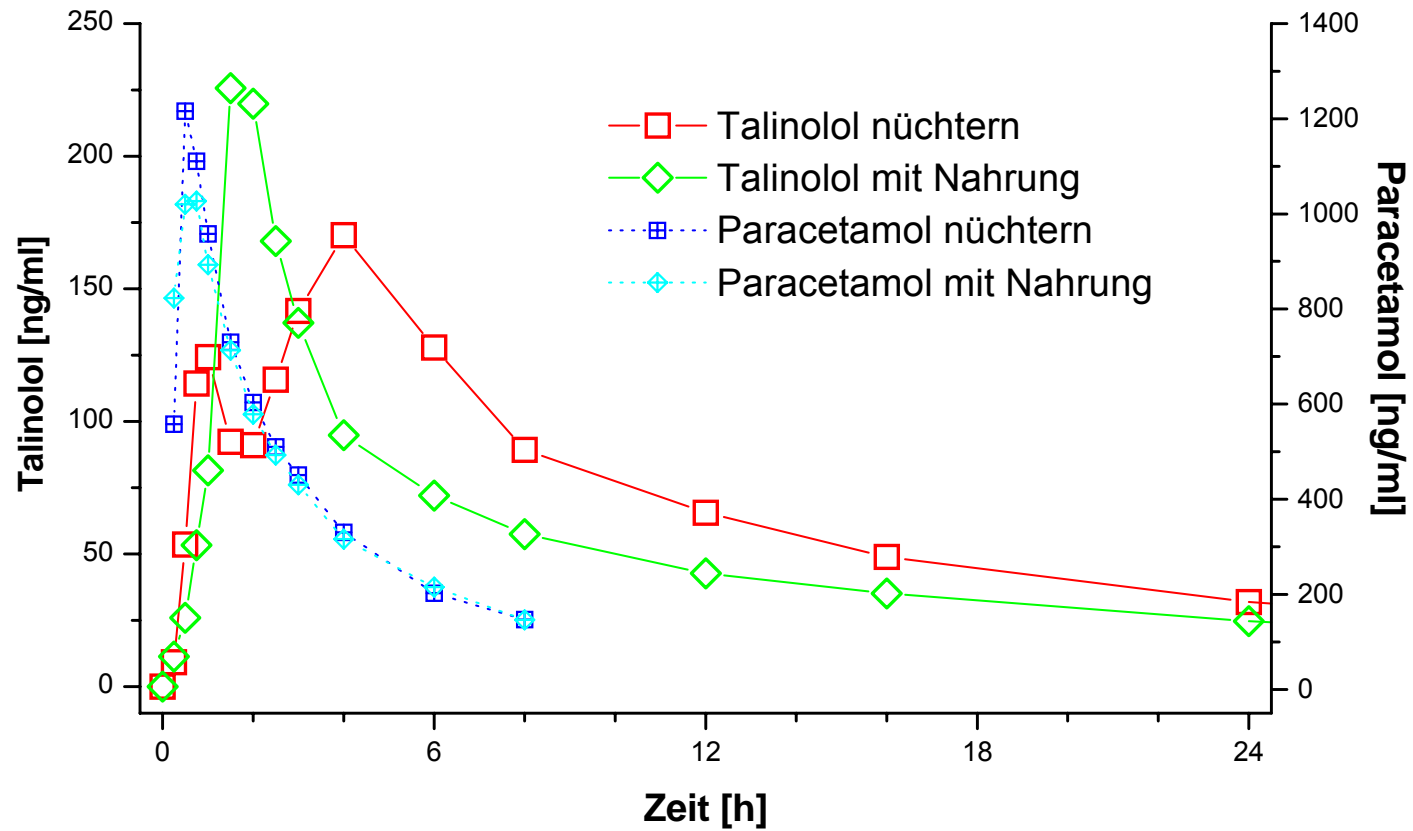
Aus der Darstellung in Abb. 3 wird deutlich, dass das Konzentrationsmaximum von Paracetamol identisch ist mit dem ersten Maximum von Talinolol und dass sich das zweite Konzentrationsmaximum des Talinolols nach Gabe von Nahrung dem Maximum des in allen Darmabschnitten gut absorbierbaren Paracetamols näherte.

**Tabelle 8:** Pharmakokinetische Daten nach oraler Gabe von 100 mg Paracetamol ohne Nahrung und nach Verabreichung eines fettreichen Frühstücks 1 h p.a. (n = 8, Angaben in M  $\pm$  SD)

		<b>Kapsel</b>	<b>Kapsel + Frühstück</b>
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	[ng*h/ml]	<b>3960 <math>\pm</math> 764</b>	<b>3810 <math>\pm</math> 827</b>
<b>C<sub>max</sub></b>	[ng/ml]	<b>1390 <math>\pm</math> 98.4</b>	<b>1480 <math>\pm</math> 645</b>
<b>t<sub>max</sub></b>	[h]	<b>0.59 <math>\pm</math> 0.13</b>	<b>0.72 <math>\pm</math> 0.39</b>
<b>t<sub>1/2</sub></b>	[h]	<b>2.59 <math>\pm</math> 0.28</b>	<b>2.62 <math>\pm</math> 0.47</b>

Die individuellen Aufzeichnungen für die einzelnen Probanden sind im Anhang 13 zu sehen.





**Abb. 3** Konzentrations/Zeitkurven von 100 mg Talinolol (geometrische Mittelwerte) und 100 mg Paracetamol nach oraler Gabe ohne Nahrung und nach Verabreichung eines Standardfrühstücks 1 h p.a. (n=8)

#### 4.4 Pharmakokinetik von Retinylpalmitat im Vergleich zu Talinolol

In Abb. 4 wurden die mittleren Konzentrations-Zeitkurven von Talinolol mit denen von Retinylpalmitat vergleichend dargestellt.

Das Konzentrationsmaximum von Retinylpalmitat wurde im nüchternen Zustand im Mittel nach etwa 7 Stunden erreicht. Der geometrische Mittelwert der gemessenen maximalen Konzentrationen betrug  $C_{\max} = 224$  ng/ml. Auffällig war, dass bei zwei Probanden eine messbare Konzentration von Retinylpalmitat erst nach 2.5 Stunden beobachtet werden konnte.

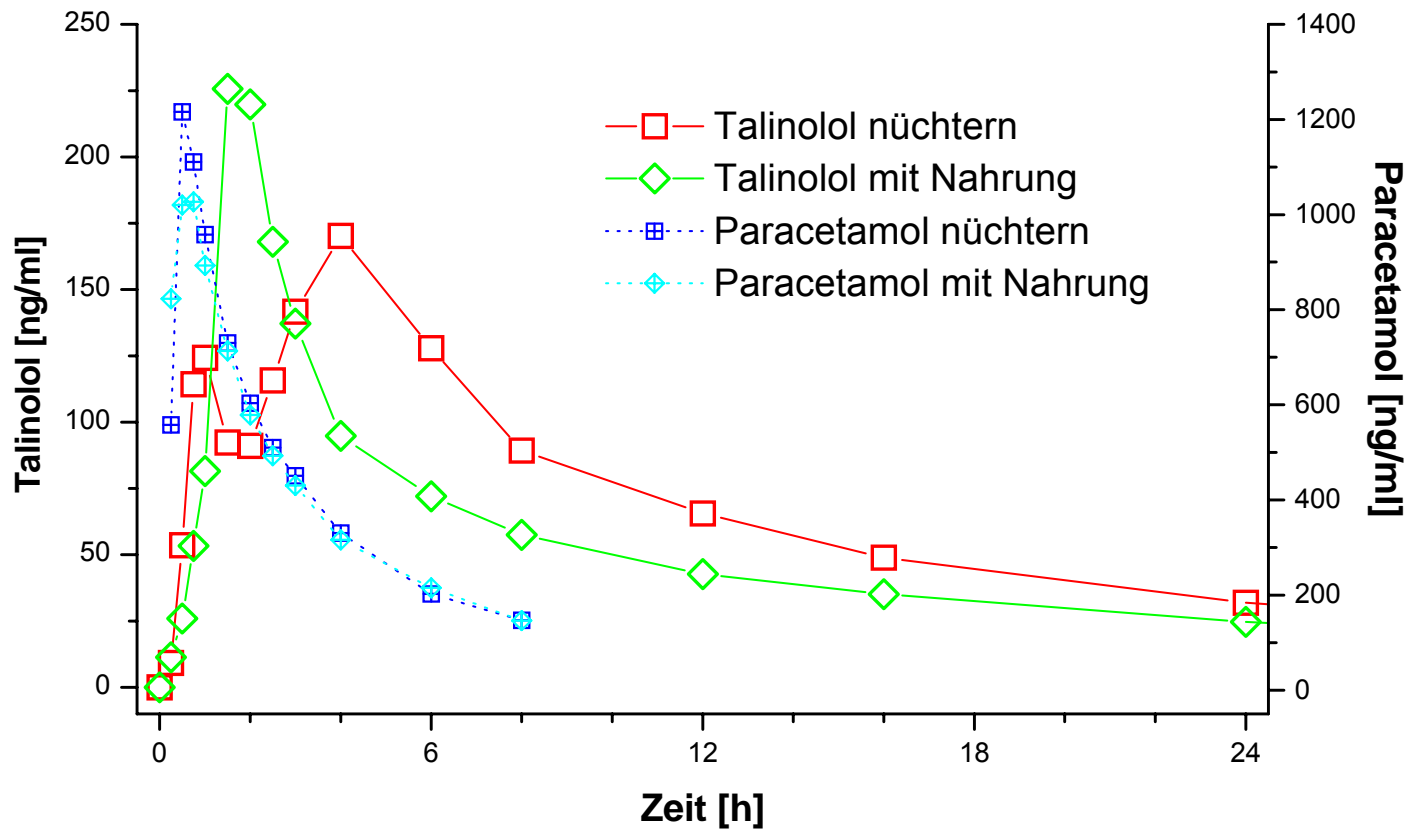
Bei zusätzlicher Verabreichung eines fettreichen Frühstücks zeigte sich ein einmaliger Konzentrationsanstieg nach  $t_{\max} = 3.5$  h ( $\pm 1.07$ ). Der geometrische Mittelwert der Konzentration lag bei  $C_{\max} = 218$  ng/ml. Bei einem der acht Probanden konnte eine über der Nachweisgrenze liegende Konzentration erst nach 1.5 Stunden verzeichnet werden, bei zwei weiteren Probanden war ein positiver Messwert sogar erst nach 2 Stunden möglich. Bei zwei von diesen drei Probanden war dies bereits im nüchternen Zustand der Fall. Das wesentliche Ergebnis im Vergleich zur Gabe der Prüfmedikation ohne Nahrung war das frühere Auftreten der maximalen Konzentration zum Zeitpunkt  $t_{\max}$ . Nach Gabe eines fettreichen Frühstücks verlagerte sich dieser signifikant im Mittel um etwa 4 Stunden nach vorn.

**Tabelle 9:** Pharmakokinetische Daten nach oraler Gabe von 100.000 IE Retinylpalmitat ohne Nahrung und nach Gabe eines fettreichen Frühstücks 1 h p.a. (n = 8, Angaben in M  $\pm$  SD)

	<b>Kapsel</b>	<b>Kapsel + Frühstück</b>
<b>C<sub>max</sub></b> [ng/ml]	<b>225 <math>\pm</math> 127</b>	<b>218 <math>\pm</math> 161</b>
<b>t<sub>max</sub></b> [h]	<b>7.3 <math>\pm</math> 2.38</b>	<b>3.50* <math>\pm</math> 1.07</b>

\*p < 0,05 (WILCOXON)

Die individuellen Konzentrations-Zeitkurven der einzelnen Probanden finden sich im Anhang 14.



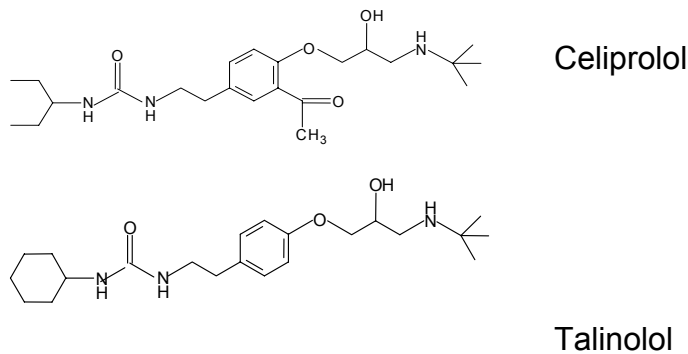
**Abb.4** Konzentrations/Zeitkurven nach oraler Gabe von 100 mg Talinolol (geometrische Mittelwerte) und 100.000 IE Retinylpalmitat nach 12 stündigem Fasten und nach Gabe von Nahrung 1 h p.a.

## 5. Diskussion

Der  $\beta_1$ -selektive Adrenozeptorenblocker Talinolol (Cordanum<sup>®</sup>, [1-(4-cyclohexylureido-phenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylaminopropan]) wurde im Jahre 1975 in die Therapie der arteriellen Hypertension, der koronaren Herzkrankheit und zur Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen eingeführt. Neuere Studien prüfen eine Erweiterung des Indikationsspektrums auf dem Gebiet der chronischen Herzinsuffizienz (11).

Die klinisch übliche Tagesdosis von Talinolol liegt zwischen 50 - 100 mg. Dabei wird Talinolol im allgemeinen gut vertragen und führt nur selten zu Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit oder gastrointestinalen Beschwerden (2, 16, 34, 87). In dieser Studie wurden 100 mg von allen Probanden gut toleriert. Lediglich bei einer Person traten leichte Kopfschmerzen auf, einer weitere bekam Durchfall, der allerdings nicht im kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation stand.

Talinolol wird nach oraler Gabe nur zu ca. 60 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. In Dosierungen bis zu 50 mg ist die Absorption wegen eines sättigungsfähigen Prozesses nicht linear (16). Die Kinetik wird nur in geringem Maße durch Biotransformation (< 1%) bestimmt (16, 87, 94). Im Vergleich zu anderen  $\beta$ -Blockern besitzt Talinolol eine mittlere pH-abhängige-Lipidlöslichkeit (n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient  $P = 12$  ( $\log P_{\text{Tal}} = 1.08$ ) bei  $\text{pH} = 7.4$ ,  $37^\circ\text{C}$ ) (32). Der  $\beta$ -Blocker mit der besten Lipophilie ist das Propranolol mit einem n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten von 20. Innerhalb der Gruppe der  $\beta$ -Blocker ähnelt Talinolol strukturell dem Celiprolol.



**Abb. 5:** Strukturen der  $\beta$ -Blocker Celiprolol und Talinolol

Da die absolute Bioverfügbarkeit trotz ausreichender Lipidlöslichkeit verhältnismäßig gering ist und Talinolol keinem relevanten first-pass-Metabolismus unterliegt, wird vermutet, dass die geringe Bioverfügbarkeit Folge einer unvollständigen Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt ist (80). Es ist bekannt, dass das Ausmaß der Absorption bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme signifikant reduziert ist (77). Dieses Faktum konnte durch die vorgelegten Ergebnisse ebenfalls bestätigt werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Talinolol sank nach Gabe von Nahrung 1 h p.a. um etwa 25 % im Vergleich zur Einnahme von 100 mg Talinolol ohne Nahrungsaufnahme. Die Ursache einer verminderten AUC nach Nahrungsaufnahme muss auf der Ebene der unregelmäßigen Absorption liegen, da sowohl die renale als auch die metabolische Clearance unverändert bleiben. Mögliche Gründe einer verminderten Aufnahme können sein:

- ⇒ Bindung von Talinolol an die Nahrung,
- ⇒ Zirkulation von Talinolol im enterohepatischen Kreislauf,
- ⇒ eine durch die Nahrung verstärkte Sekretion von Talinolol über Transportproteine zurück in den Darm,
- ⇒ Komplexbildung mit Gallelsalzen, die nicht absorbiert werden.

Yamaguchi et al. (1986) konnten bezüglich der biliären Elimination nachweisen, dass besonders hydrophile  $\beta$ -Blocker die Tendenz haben, mit Gallelsalzmizellen zu

assoziiieren, was eine signifikante Senkung der AUC erklären würde (91). Ferner zeigten Untersuchungen mit dem hydrophilen  $\beta$ -Blocker Atenolol, dass die zusätzliche Gabe von Gallensäuren zu einer Senkung der AUC um 30 % führt (73). Talinolol ist eine amphiphile Verbindung, die sich als Hydrochlorid gut in Wasser löst und somit die Komplexbildung mit Gallesalzen als eine wahrscheinliche Ursache der verminderten AUC nach Nahrungsaufnahme in Betracht zu ziehen ist.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Talinolol liegt bei  $11.9 \pm 2.4$  h (76). Die gemessenen Zeiten betragen  $t_{1/2} = 12.26$  h nach oraler Gabe von 100 mg Talinolol ohne Nahrung und  $t_{1/2} = 12.78$  h nach zusätzlicher Verabreichung eines fettreichen Frühstücks. Diese Werte sind mit den Literaturdaten vergleichbar. Das weist darauf hin, dass fettreiche Nahrung die Elimination von Talinolol nicht wesentlich beeinflusst.

Weiterhin zeigten unsere Ergebnisse einen signifikanten Anstieg der maximalen Konzentration  $C_{max}$  nach Nahrungsaufnahme 1 h p.a. Im Gegensatz dazu fanden Terhaag et al. (1991), dass bei Gabe von 50 mg Talinolol p.o. und gleichzeitiger Nahrungsaufnahme die  $C_{max}$  signifikant vermindert war (77). Die erhöhte maximale Konzentration wird als Folge einer schnelleren Absorption der verabreichten Talinololdosis interpretiert.

Das bereits in anderen Studien für Talinolol gefundene Doppel-Peak-Phänomen konnte durch die hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse bestätigt werden. Dabei zeigten alle Probanden nach oraler Gabe von 100 mg Talinolol ohne Nahrung ein zweifaches Konzentrationsmaximum. Die Zeitpunkte der Maxima  $t_{max1} = 50$  min und  $t_{max2} = 3.75$  h lagen geringfügig unter denen, die in der Literatur beschrieben wurden ( $t_{max1} = 1 - 2$  h;  $t_{max2} = 4 - 6$  h) (76, 90). Nach der Gabe von Talinolol in Form einer Kapsel und der Verabreichung eines fettreichen Frühstücks 1 Stunde danach, konnte nur noch bei fünf von acht Probanden ein doppelter Konzentrationsanstieg von Talinolol gefunden werden. Der zweite Anstieg war bei allen Probanden um etwa 1.7 h im Vergleich zum zweiten Maximum bei den nüchternen Probanden nach vorn verlagert und wurde statistisch als signifikant angesehen. Die Beurteilung von  $t_{max}$ ,

unabhängig ob als  $t_{\max 1}$  oder als  $t_{\max 2}$ , ergab ebenfalls eine signifikante zeitliche Vorverlagerung von  $t_{\max} = 2.4$  h bei oraler Gabe von Talinolol ohne Nahrung zu  $t_{\max} = 1.63$  h bei zusätzlicher Gabe eines fettreichen Frühstücks.

Als Vergleichsubstanzen waren Paracetamol und Retinylpalmitat Bestandteil der applizierten Kapsel. Von Paracetamol ist bekannt, dass es in allen Bereichen des Darms unabhängig von der Nahrungsaufnahme gut absorbiert wird und direkt über die venösen Gefäße in die systemische Zirkulation gelangt. Das konnte durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. Anhand dieser ist ersichtlich, dass die AUC bei allen Probanden annähernd gleich war. Dadurch wurde belegt, dass die Gabe von Nahrung keinen Einfluss auf die Absorption von Paracetamol hatte.

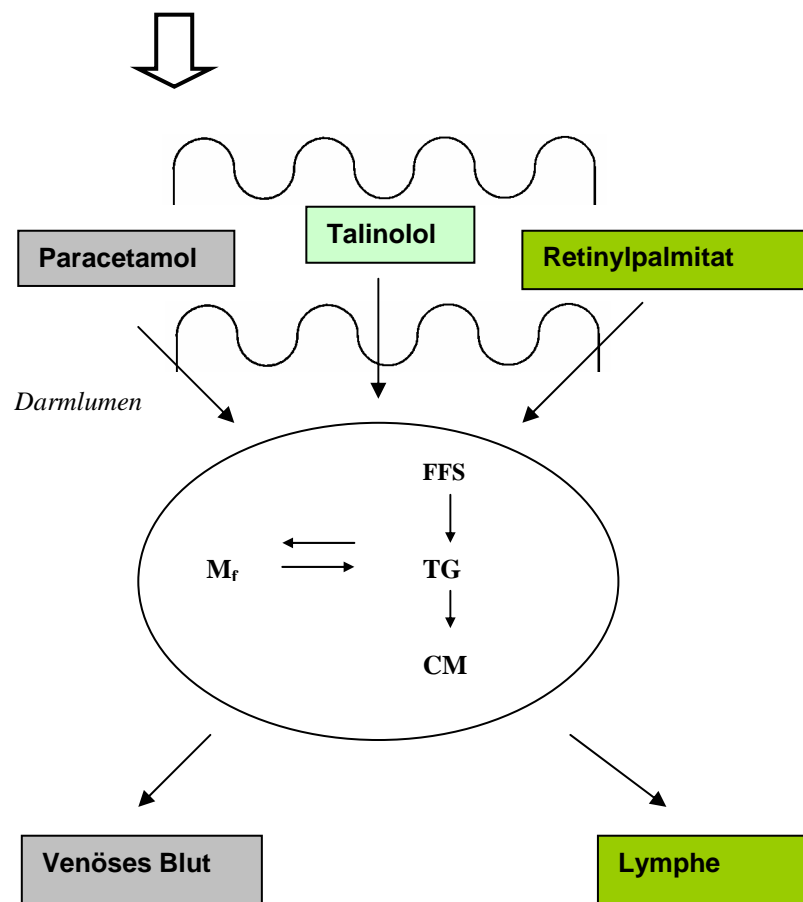
Retinylpalmitat gelangt als Ester des fettlöslichen Vitamins A weitgehend über den Lymphstrom in das Blut. Es ist bekannt, dass besonders Fett als Bestandteil der Nahrung in der Lage ist, die Rate des Lymphflusses zu steigern (85). Hierbei ist zu beachten, dass langkettige Fettsäuren ab einer Kettenlänge von ca. zwölf Kohlenstoffatomen ( $C_{12}$ ) nach Reveresterung vorzugsweise als Bestandteil von Triglyzeriden in Chylomikronen in die Lymphe gelangen, wohingegen kurzkettige Fettsäuren fast ausschließlich über das Portalvenenblut transportiert werden (12, 28, 38, 39, 58, 82, 85). Ebenso hat der Grad der Sättigung der beteiligten Fettsäuren einen entscheidenden Einfluss auf die Rate der Absorption. So konnte nachgewiesen werden, dass Lipide mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren sowohl zur Bildung größerer Lipoproteine führen, als auch den Fetttransport über die Lymphe entscheidend erhöhen (63). Die Ergebnisse zeigten, dass die Gabe eines fettreichen Frühstücks den Zeitpunkt der maximalen Konzentration von Retinylpalmitat signifikant um 3.8 h nach vorn verlagerte ( $t_{\max} = 7.3$  h :  $t_{\max} = 3.5$  h) und bestätigten damit die Literaturangaben bezüglich des Beschleunigungseffektes nach Gabe einer fettreichen Mahlzeit. Verglichen mit der zeitlichen Vorverlagerung des zweiten Peaks nach der Gabe von Talinolol und eines fettreichen Frühstücks, ist dabei das Ausmaß des Verhältnisses der jeweiligen zeitlichen Komponenten zueinander (Nüchtern : Nahrung) sowohl bei Talinolol als auch bei Retinylpalmitat mit etwa 50 % (45 % - 53 %) als ähnlich anzusehen.

Faktoren, die zu allgemeinen Absorptionsveränderungen führen, sind unter anderem eine verlängerte oder mehrzeitige Magenentleerung, gekoppelt mit einer erhöhten Absorption und eine gesteigerte Darm-Motilität nach der Aufnahme von Nahrung (12). Konträr dazu ist das Ergebnis für Paracetamol. Hier kam es weder zu einer Veränderung der AUC noch zu einer signifikanten Vorverlagerung von  $t_{max}$ . Diese Tatsache unterstützt die Vermutung, dass der beeinflussende Faktor für die Absorption von Talinolol nur unwesentlich durch Vorgänge beeinflusst wird, die „vor“ dem Enterozyten liegen. Präenterozytäre Vorgänge, die allgemein für eine bessere Absorption von Substanzen zuständig sind, hätten auch einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Aufnahme von Paracetamol haben müssen (Abb. 6).



**Präenterozytäre Einflussvariablen des Fettes:**

- Magenentleerungszeit
- Magen-Darm-Motilität
- pH-Wert
- Löslichkeit der Substanzen
- Freisetzung von Galle- und Pankreassekret



**Abb. 6:** Schematische Darstellung der möglichen Absorptionswege und Einflussvariablen ( $M_f$  = freies Medikament, FFS = freie Fettsäuren, TG = Triglyzeride, CM = Chylomikronen)

Demzufolge müssen andere Variablen, die nach der Aufnahme der Substanzen in den Enterozyten eine Rolle spielen, darüber entscheiden, ob der weitere Transport einer Substanz über den Lymphweg oder das venöse System in die systemische

Zirkulation führt. Für das Doppel-Peak-Phänomen von Talinolol könnte das bedeuten, dass es ein verzögerndes Kompartiment intra- oder postenterozytär gibt. Da die Effekte bezüglich der Zeitpunkte von  $C_{\max}$  nach der Gabe eines fettreichen Frühstücks sowohl bei Retinylpalmitat als auch bei Talinolol auftraten, liegt die Vermutung nahe, dass ein Teil der verabreichten Talinololdosis, ähnlich wie der Vitamin A-Ester, über den Lymphweg transportiert wird. Dagegen spricht allerdings, dass Talinolol mit einem n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten (P) von 12 ( $\log P_{\text{Tal}} = 1.08$ ) als zu hydrophil einzustufen ist. Im Lymphsystem werden vorzugsweise lipophile Substanzen gebunden an Chylomikronen transportiert (12). Fertige Chylomikronen werden vom Enterozyten per Exozytose in den Interzellularspalt abgegeben und gelangen von dort in das Lymphgefäß (81). Charman et al. (1992) sehen einen  $\log P$  von  $> 6$  einer Substanz als notwendig an, um im lymphatischen System gefördert zu werden. Allerdings verweisen die Autoren ebenfalls darauf, dass der Bedeutung des Verteilungskoeffizienten in Bezug auf den lymphatischen Transport möglicherweise zu viel Einfluss beigemessen wird, denn die einzelnen Chylomikronen-Komponenten haben andere Eigenschaften als Octanol. Stattdessen wären spezifische Interaktionen mit den Bestandteilen der Chylomikronen, wie Triglyzeriden, Cholesterol und seinen Estern, Phospholipiden und Oberflächenproteinen durchaus denkbar. Diesbezügliche Eigenschaften einer Substanz können nicht durch den Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten beurteilt werden (14).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das Doppel-Peak-Verhalten von Talinolol ergibt sich aus der Lokalisation und Funktion aktiver, intestinaler Arzneimittel-Transportproteine.

Innerhalb der Familie der ABC-Transporter wurde das PGP, als ein wichtiger Vertreter identifiziert. Die physiologische Funktion dieser Proteine besteht offensichtlich darin, die Absorption schädlicher Wirkstoffe aus der Nahrung sowie ihre Verteilung in empfindlichen Organen zu behindern bzw. deren Elimination zu beschleunigen. Dies geschieht durch die aktive Sekretion in Zellen mit exkretorischen Funktionen wie z.B. den Tubulusepithelzellen der Niere. Neben dieser physiologischen Funktion konnte gezeigt werden, dass Medikamente als Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von PGP dienen. Dabei ist bemerkenswert, dass diese PGP-Substrate keiner

spezifischen chemischen Substanzklasse zugeordnet werden können, sich aber in bestimmten physikochemischen Eigenschaften gleichen (35).

Verschiedene klinische Studien zeigen die Bedeutung von PGP bei der Interaktion von Medikamenten und einer daraus resultierenden Absorptionsvariabilität auf (26, 31, 68, 89, 90). Folgende wichtige Erkenntnisse bezüglich der Expression von PGP, die mögliche Unterschiede in der Absorption von Arzneistoffen erklären könnten, wurden bisher gewonnen:

- Die Expression von PGP in oberen Dünndarmabschnitten ist interindividuell sehr variabel und führt somit zu erheblichen Absorptionsunterschieden von PGP-Substraten (3, 49, 67, 71).
- Die Expression von PGP in einem Individuum unterliegt einer geringen Langzeitvariabilität (71).
- Die Expression von PGP ist abhängig vom MDR 1 Genotyp (36).
- Die Expression von PGP entlang des Magen-Darm-Traktes nimmt von proximal nach distal zu (23, 78).

Aus diesen Erkenntnissen ergab sich ursprünglich die Vermutung, dass der erste Konzentrationsanstieg des Doppel-Peaks durch eine PGP-abhängige Absorption entsteht, die bei geringerer Expression des Transportproteins in den oberen Dünndarmabschnitten ein „Absorptionsfenster“ gestattet. Bei dem Wissen über vermehrtes Vorhandensein von PGP in tieferen Darmabschnitten wurde deshalb angenommen, dass es hier durch eine von dem Transportprotein unabhängige Aufnahme zum Entstehen des zweiten Konzentrationsmaximums kommen muss. Als Mechanismus für diese Aufnahme wurde unter anderem die Porendiffusion über Wasserkanäle, wie sie z.B. beim Ranitidin stattfindet, diskutiert (27, 43). Spezielle Untersuchungen für Talinolol von Gramatte et al. (1993) bestätigten, dass eine Absorption in Abhängigkeit von der Position im Dünndarm besteht. Die Absorption nahm allerdings in diesem Versuch mit zunehmender Entfernung vom Magen ab (30). Unterstützt wurden diese Ergebnisse in einer anschließenden Studie, bei der mit einer invasiven Methode, der Trippel-Lumen-Technik, die direkte Applikation von Talinolol ins Darm-lumen durchgeführt wurde. Eine gleichzeitige Bestimmung der Serumkonzentration

konnte genutzt werden, um eine Aussage über die Absorption zu treffen. Die Ergebnisse wiesen, wie schon zuvor beschrieben (siehe oben), eine abnehmende AUC mit zunehmender distaler Entfernung vom Magen auf.

Die Gabe in magensaftresistenter Form in der eigenen Studie führte zu einer drastischen Verminderung der Absorption. Daraus wurde geschlossen, dass Talinolol in tieferen Darmabschnitten zunehmend schlechter absorbiert wird und folglich der zweite Peak ca. 4 - 6 Stunden nach oraler Gabe nicht durch die Absorption an dieser Stelle verursacht sein kann.

Ein weiterer Aspekt in der Beurteilung des Doppel-Peak-Phänomens von Talinolol ist, dass PGP nicht nur als oberflächliches transmembranäres Protein exprimiert wird, sondern auch intrazellulär in Zellorganellen nachgewiesen werden konnte (6, 22, 70). Dabei wurde in Untersuchungen mit AML (akute myeloische Leukämie) Zelllinien gezeigt, dass PGP ebenfalls in intrazellulären Vesikeln exprimiert ist und eine mögliche Anreicherung eines Zytostatikums durch aktiven Efflux verhindert. Neben einem aktiven Auswärtstransport einer Substanz aus einem intrazellulären Kompartiment in das Zytosol oder komplett aus der Zelle heraus, könnte zusätzlich die Exozytose von Substanzen beteiligt sein. Eine Involvierung von PGP in diesen Prozess des Auswärtstransportes wird von Kim et al. (1997) diskutiert (41). Übertragen auf andere PGP-Substrate könnte also neben dem bekannten enteroluminalen Efflux durch PGP ein zusätzlicher Auswärtstransport innerhalb des Enterozyten eine weitere Erklärungsmöglichkeit für Modulationsprozesse während der Absorption und die geringe Bioverfügbarkeit von Talinolol sein.

Weiterhin hypothetisch anzudenken ist, dass PGP sowie andere Aufnahme- und Auswärtstransporter außerdem in Lymphgefäßen exprimiert sind und an der Barriere Enterozyt/Lymphgefäß ebenso dazu beitragen, dass nur ein Teil der Dosis des Talinolols aufgenommen wird. In neueren Studien, bei denen in sehr kurzen zeitlichen Abständen Blut abgenommen wurde und dadurch eine genauere Betrachtung des Absorptionsgeschehens hinsichtlich der Zeit möglich war, wurden statt Doppel- Mehrfach-Peaks gesehen. Das legt die Vorstellung nahe, dass es bei der Aufnahme von Substanzen entlang des gesamten Magen-Darm-Traktes zu einem ständigen Wechselspiel zwischen Aufnahme und Efflux kommt. Dieser

Prozess findet vermutlich sowohl an der enteroluminalen Schranke, als auch an den Grenzen Zellorganell/Zytosol und Enterozyt/Lymphgefäß statt.

Aus den oben angeführten Erläuterungen ist erkennbar, dass es verschiedene Interpretationsmöglichkeiten für die Entstehung des Doppel-Peak-Phänomens gibt. Bezugnehmend auf die konkrete Aufgabenstellung dieser Studie ist zu sagen, dass aufgrund der experimentell geschaffenen Bedingungen eindeutige Hinweise gefunden wurden, dass der zweite Konzentrationsanstieg mit der Absorption von Substanzen und deren Weitertransport über den lymphatischen Weg einhergeht. Außerdem wird vermutet, dass, neben der bekannten Expression von Transportproteinen an der enterozytär/luminalen Schranke, weitere dieser aktiven Effluxmechanismen auch an anderen Grenzen (z.B. Enterozyt/Lymphgefäß) zur Variabilität der Absorption einer Substanz beitragen.

Um künftig noch genauere Aussagen über den Transportweg und die Art der Absorption von Arzneistoffen und dabei spezifisch auftretenden Phänomenen treffen zu können, müssen weitere Untersuchungen mit detaillierter Betrachtung der einzelnen Absorptionsabschnitte durchgeführt werden. Denkbar wären Tierversuche, in denen die Aufnahme von Talinolol in die Lymphe direkt gemessen wird. Zur genaueren Klärung der Elimination der Substanz aus dem Plasma, sollte zukünftig der Stuhl der Probanden auf das Vorhandensein von Talinolol und seiner Metabolite beurteilt werden.

## 6. Zusammenfassung

Die Pharmakokinetik eines Arzneimittels, die durch Größen der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung bestimmt wird, ist individuell sehr variabel. Immer wieder konnten Phänomene inkompletter, unregelmäßiger Absorption bei gut lipidlöslichen Substanzen beobachtet werden. Beispielhaft wurden Doppel- und Mehrfach-Peaks gesehen, die Aufnahmeprozesse über Stunden beschreiben. Es fällt auf, dass der erste Konzentrationsanstieg des Doppel-Peaks mit der Absorption gut lipidlöslicher Arzneimittel korreliert, der zweite Anstieg tritt zu einem Zeitpunkt auf, an dem Substanzen, die über den indirekten Weg der Lymphabsorption in die systemische Zirkulation gelangen, im Blut erscheinen. Ein Arzneimittel, bei dem dieses Phänomen in vielen Studien beobachtet werden konnte, ist das Talinolol (Cordanum®).

Zur näheren Charakterisierung eines lymphatischen Aufnahmeweges als Erklärungsmöglichkeit des zweiten Peaks, wurde eine kontrollierte, randomisierte, offene, 4-armige change over Studie an acht männlichen Probanden durchgeführt. Kapseln, die 100 mg Talinolol und als Vergleichssubstanzen 100.000 IE Retinylpalmitat und 100 mg Paracetamol enthielten, wurden in vier verschiedenen Applikationsformen an die Probanden verabreicht. Die Ergebnisse nach der Gabe einer Gelatinekapsel ohne Nahrung und der Gabe einer Gelatinekapsel, gefolgt von einem fettreichen Frühstück 1 h p.a., sind Inhalt der Betrachtungen der vorgelegten Arbeit.

Nach Gabe einer Kapsel ohne Nahrung zeigten allen Probanden den bekannten und erwarteten Doppel-Peak nach der Absorption von Talinolol. Bei drei von acht Probanden wurde nach zusätzlicher Verabreichung von Nahrung nur ein Konzentrationsmaximum gefunden. Bei den anderen fünf Probanden war der zweite Anstieg der Konzentration im Vergleich zu den Talinolol-Ergebnissen ohne Nahrung zeitlich signifikant vorverlagert. Das Ausmaß der AUC war nach der Gabe eines fettreichen Frühstücks signifikant geringer, die maximale Konzentration war signifikant erhöht. Der Zeitpunkt des Konzentrationsmaximums von Retinylpalmitat war nach Nahrung ebenfalls signifikant um 3.8 Stunden vorverlagert. Die pharmakokinetischen Daten von Paracetamol änderten sich nach der Gabe eines fettreichen Frühstücks nicht.

Die vergleichbaren Änderungen hinsichtlich der temporären Vorverlagerung des Konzentrationsmaximums nach der Gabe eines fettreichen Frühstücks bei Talinolol

und Retinylpalmitat lassen eine Involvierung des Lymphtransportes in die Absorption von Talinolol vermuten. Dafür spricht ebenso die Tatsache, dass andere Einflussfaktoren wie pH-Wert-Variabilität, Magen-Motilität und Magenentleerungszeit ebenfalls durch eine Änderung der pharmakokinetischen Daten von Paracetamol hätten nachweisbar sein müssen.

Talinolol ist ein bekanntes Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein. Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass der erste Peak des Konzentrationsmaximums durch ein „Absorptionsfenster“ bei nur gering exprimiertem PGP in den oberen Dünndarmabschnitten entsteht (30, 32). Die signifikant verminderte AUC nach der Gabe eines fettreichen Frühstücks kann vermutlich zum Teil über die Involvierung von Transportproteinen, durch eine beschleunigte Exozytose des PGP-Substrates aus dem Enterozyten, erklärt werden.

Anhand der gewonnenen Ergebnisse wird deshalb begründet abgeleitet, dass es nach der Aufnahme von Talinolol ein zeitlich verzögerndes Kompartiment gibt, das als Erklärungsmöglichkeit für den zweiten Konzentrationsanstieg des Doppel-Peak-Phänomens dient. Dieses verzögernde Kompartiment kann nach den gefundenen Resultaten entweder in der Lymphe gesehen, und/oder durch die Involvierung von Transportern beschrieben werden. Es ist anzunehmen, dass aktive Transporter zusätzlich in den Lymphgefäßen exprimiert sind und an den entsprechenden Grenzonen (Darmlumen/Enterozyt; Zellorganell/Zytosol; Enterozyt/Lymphgefäß) zu einem ständigen Wechselspiel zwischen Aufnahme eines Arzneimittels und seinem Efflux führen, was die Entstehung von Doppel- und Mehrfach-Peaks erklären könnte.

Es ist die Aufgabe künftiger Studien, die Entstehung von Doppel- und Mehrfach-Peaks noch eindeutiger zu charakterisieren. Denkbar wären Tierversuche, bei denen die direkte Aufnahme von Talinolol in die Lymphe gemessen werden kann. Weiterhin könnten Lymphgefäße histologisch hinsichtlich der Expression von Transportern untersucht werden. Um das Wissen über die Elimination von Talinolol genauer beurteilen zu können, sollten bei künftigen Studien neben Urin- auch Stuhluntersuchungen durchgeführt werden.

## 7. Literaturliste

1. Atkinson HC, Begg EJ. 1988. Relationship between human milk lipid-ultrafiltrate and octanol-water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* 77:796-8
2. AWD. 1999. Fachinformation Cordanum.
3. Baekelandt MM, Holm R, Nesland JM, Trope CG, Kristensen GB. 2000. P-glycoprotein expression is a marker for chemotherapy resistance and prognosis in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res.* 20:1061-7
4. Bakatselou V, Oppenheim RC, Dressman JB. 1991. Solubilization and wetting effects of bile salts on the dissolution of steroids. *Pharm. Res.* 8:1461-9
5. Baraona E, Lieber CS. 1975. Intestinal lymph formation and fat absorption: stimulation by acute ethanol administration and inhibition by chronic ethanol administration and inhibition by chronic ethanol feeding. *Gastroenterology* 68:495-502
6. Belhoussine R, Morjani H, Millot JM, Sharonov S, Manfait M. 1998. Confocal scanning microspectrofluorometry reveals specific anthracycline accumulation in cytoplasmic organelles of multidrug-resistant cancer cells. *J. Histochem. Cytochem.* 46:1369-76
7. Blomhoff R. 1994. Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr. Rev.* 52:S13-S23
8. Bottiger Y, Sawe J, Brattstrom C, Tollemar J, Burke JT, Hass G, Zimmerman JJ. 2001. Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69:32-40
9. Caliph SM, Charman WN, Porter CJ. 2000. Effect of short-, medium-, and long-chain fatty acid-based vehicles on the absolute oral bioavailability and intestinal lymphatic transport of halofantrine and assessment of mass balance in lymph-cannulated and non-cannulated rats. *J. Pharm. Sci.* 89:1073-84
10. Callreus T, Lundahl J, Høglund P, Bengtsson P. 1999. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55:305-9
11. Campeanu A. 2001. The cardiac insufficiency talinolol study (CITAS) study design. *Eur. J. Heart Fail.* 3:377-80



12. Charman WN, Porter CJ, Mithani S, Dressman JB. 1997. Physicochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: the role of lipids and pH. *J. Pharm. Sci.* 86:269-82
13. Charman WN, Rogge MC, Boddy AW, Barr WH, Berger BM. 1993. Absorption of danazol after administration to different sites of the gastrointestinal tract and the relationship to si. *J. Clin. Pharmacol.* 33:1207-13
14. Charman WN, Stella VJ. 1992 Lymphatic transport of drugs.
15. Davis SS, Hardy JG, Fara JW. 1986. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 27:886-92
16. de Mey C, Schroeter V, Butzer R, Jahn P, Weisser K, Wetterich U, Terhaag B, Mutschler E, Spahn-Langguth H, Palm D, . 1995. Dose-effect and kinetic-dynamic relationships of the beta-adrenoceptor blocking properties of various doses of talinolol in healthy humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 26:879-8
17. Doering W, Konig E. 1978. [The influence of quinidine on serum digoxin concentrations (author's transl)]. *Med. Klin.* 73:1085-8
18. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, Jarvenpaa KM. 1990. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm. Res.* 7:756-61
19. Dressman JB, Reppas C. 2000. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11 Suppl 2:S73-S80
20. Elias E, Gibson GJ, Greenwood LF, Hunt JN, Tripp JH. 1968. The slowing of gastric emptying by monosaccharides and disaccharides in test meals. *J. Physiol* 194:317-26
21. Fagerholm U, Borgstrom L, Ahrenstedt O, Lennernas H. 1995. The lack of effect of induced net fluid absorption on the in vivo permeability of terbutaline in the human jejunum. *J. Drug Target* 3:191-200
22. Ferrao P, Sincoc P, Cole S, Ashman L. 2001. Intracellular P-gp contributes to functional drug efflux and resistance in acute myeloid leukaemia. *Leuk. Res.* 25:395-405

23. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. 1987. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 84:265-9
24. Fricker G, Miller DS. 2002. Relevance of multidrug resistance proteins for intestinal drug absorption in vitro and in vivo. *Pharmacol. Toxicol.* 90:5-13
25. Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. 1999. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine [see comments]. *Circulation* 99:552-7
26. Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. 1999. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine [see comments]. *Circulation* 99:552-7
27. Gan LS, Hsyu PH, Pritchard JF, Thakker D. 1993. Mechanism of intestinal absorption of ranitidine and ondansetron: transport across Caco-2 cell monolayers. *Pharm. Res.* 10:1722-5
28. Ganguly J. 1969. Absorption of vitamin A. *Am. J. Clin. Nutr.* 22:923-33
29. Gerson LB, Triadafilopoulos G. 2001. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13:611-6
30. Gramatte T, Oertel R. 1993. Die Resorption der Substanz Talinolol aus verschiedenen Bereichen des Dünndarmes. *Klin.Pharmakol.akt.* 35:14-22
31. Gramatte T, Oertel R. 1999. Intestinal secretion of intravenous talinolol is inhibited by luminal R- verapamil. *Clin. Pharmacol. Ther.* 66:239-45
32. Gramatte T, Oertel R, Terhaag B, Kirch W. 1996. Direct demonstration of small intestinal secretion and site-dependent absorption of the beta-blocker talinolol in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 59:541-9
33. Hasegawa J, Tomono Y, Fujita T, Sugiyama K, Hamamura K. 1981. The effect of food on the absorption of alpha-tocopheryl nicotinate in beagle dogs and human volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 19:216-9

34. Haustein KO, Fiehring H, Oltmanns G, Femmer K. 1979. On the clinical pharmacology of talinolol, a new beta 1-adrenoceptor blocking agent. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 17:465-70
35. Higgins CF, Gottesman MM. 1992. Is the multidrug transporter a flippase? *Trends Biochem. Sci.* 17:18-21
36. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. 2000. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 97:3473-8
37. Hooper WD, Eadie MJ, Blakey GE, Lockton JA, Manun'Ebo M. 2001. Evaluation of a pharmacokinetic interaction between remacemide hydrochloride and phenobarbitone in healthy males. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 51:249-55
38. Hunt JN, Knox MT. 1968. A relation between the chain length of fatty acids and the slowing of gastric emptying. *J. Physiol* 194:327-36
39. Hunt JN, Knox MT. 1968. Control of gastric emptying. *Am. J. Dig. Dis.* 13:372-5
40. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. 2001. Effect of indinavir on the pharmacokinetics of rifampicin in HIV- infected patients. *J. Pharm. Pharmacol.* 53:409-12
41. Kim H, Barroso M, Samanta R, Greenberger L, Sztul E. 1997. Experimentally induced changes in the endocytic traffic of P- glycoprotein alter drug resistance of cancer cells. *Am. J. Physiol* 273:C687-C702
42. Laher JM, Rigler MW, Vetter RD, Barrowman JA, Patton JS. 1984. Similar bioavailability and lymphatic transport of benzo(a)pyrene when administered to rats in different amounts of dietary fat. *J. Lipid Res.* 25:1337-42
43. Lee K, Thakker DR. 1999. Saturable transport of H<sub>2</sub>-antagonists ranitidine and famotidine across Caco-2 cell monolayers. *J. Pharm. Sci.* 88:680-7
44. Lennernas H. 1995. Does fluid flow across the intestinal mucosa affect quantitative oral drug absorption? Is it time for a reevaluation? *Pharm. Res.* 12:1573-82

45. Lennernas H, Crison JR, Amidon GL. 1995. Permeability and clearance views of drug absorption: a commentary. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 23:333-43
46. Levein NG, Thorn SE, Wattwil M. 1999. Dopamine delays gastric emptying and prolongs oro-caecal transit time in volunteers. *Eur. J. Anaesthesiol.* 16:246-50
47. Levine RR. 1970. Factors affecting gastrointestinal absorption of drugs. *Am. J. Dig. Dis.* 15:171-88
48. Lobenberg R, Kramer J, Shah VP, Amidon GL, Dressman JB. 2000. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. *Pharm. Res.* 17:439-44
49. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, Brown MB, Guo W, Rossi SJ, Benet LZ, Watkins PB. 1997. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 62:248-60
50. Madsen H, Enggaard TP, Hansen LL, Klitgaard NA, Brosen K. 2001. Fluvoxamine inhibits the CYP2C9 catalyzed biotransformation of tolbutamide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69:41-7
51. Malagelada JR, DiMagno EP, Summerskill WH, Go VL. 1976. Regulation of pancreatic and gallbladder functions by intraluminal fatty acids and bile acids in man. *J. Clin. Invest* 58:493-9
52. Marathe PH, Wen Y, Norton J, Greene DS, Barbhaiya RH, Wilding IR. 2000. Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50:325-32
53. Mellander A, Jarbur K, Hemlin M, Sjoval H. 2001. Effects of motility on epithelial transport in the human descending duodenum. *Acta Physiol Scand.* 172:69-80
54. Mummaneni V, Amidon GL, Dressman JB. 1995. Gastric pH influences the appearance of double peaks in the plasma concentration-time profiles of cimetidine after oral administration in dogs. *Pharm. Res.* 12:780-6
55. Naylor LJ, Bakatselou V, Dressman JB. 1993. Comparison of the mechanism of dissolution of hydrocortisone in simple and mixed micelle systems. *Pharm. Res.* 10:865-70

56. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Kivisto KT. 2001. Effects of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69:194-200
57. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. 2001. Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69:400-6
58. Ockner RK, Manning JA. 1974. Fatty acid-binding protein in small intestine. Identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport. *J. Clin. Invest* 54:326-38
59. Ovesen L, Bendtsen F, Tage-Jensen U, Pedersen NT, Gram BR, Rune SJ. 1986. Intraluminal pH in the stomach, duodenum, and proximal jejunum in normal subjects and patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 90:958-62
60. Palin KJ, Wilson CG. 1984. The effect of different oils on the absorption of probucol in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 36:641-3
61. Plusquellec Y, Campistron G, Staveris S, Barre J, Jung L, Tillement JP, Houin G. 1987. A double-peak phenomenon in the pharmacokinetics of veralipride after oral administration: a double-site model for drug absorption. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 15:225-39
62. Polk RE, Brophy DF, Israel DS, Patron R, Sadler BM, Chittick GE, Symonds WT, Lou Y, Kristoff D, Stein DS. 2001. Pharmacokinetic Interaction between amprenavir and rifabutin or rifampin in healthy males. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:502-8
63. Porter CJ, Charman WN. 2001. Intestinal lymphatic drug transport: an update. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 50:61-80
64. Pou L, Brunet M, Cantarell C, Vidal E, Oppenheimer F, Monforte V, Vilardell J, Roman A, Martorell J, Capdevila L. 2001. Mycophenolic acid plasma concentrations: influence of comedication. *Ther. Drug Monit.* 23:35-8
65. Russell TL, Berardi RR, Barnett JL, Dermentzoglou LC, Jarvenpaa KM, Schmaltz SP, Dressman JB. 1993. Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, North American men and women. *Pharm. Res.* 10:187-96

66. Sauter R, Steinijans VW, Diletti E, Bohm A, Schulz HU. 1992. Presentation of results from bioequivalence studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 30:233-56
67. Schiengold M, Schwantes L, Schwartzmann G, Chies JA, Nardi NB. 2001. Multidrug resistance gene expression during the murine ontogeny. *Mech. Ageing Dev.* 122:255-70
68. Schwarz UI, Gramatte T, Krappweis J, Oertel R, Kirch W. 2000. P-glycoprotein inhibitor erythromycin increases oral bioavailability of talinolol in humans. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 38:161-7
69. Shah VP, Midha KK, Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, Layloff T, Viswanathan CT, Cook CE, McDowall RD, . 1991. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference report. *Eur. J. Drug Metab Pharmacokinet.* 16:249-55
70. Shapiro AB, Fox K, Lee P, Yang YD, Ling V. 1998. Functional intracellular P-glycoprotein. *Int. J. Cancer* 76:857-64
71. Siegmund W, Ludwig K, Engel G, Zschiesche M, Franke G, Hoffmann A, Terhaag B, Weitschies W. 2003. Variability of intestinal expression of P-glycoprotein in healthy volunteers as described by absorption of talinolol from four bioequivalent tablets. *J. Pharm. Sci.* 92:604-10
72. Siegmund W, Ludwig K, Giessmann T, Dazert P, Schroeder E, Sperker B, Warzok R, Kroemer HK, Cascorbi I. 2002. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 72:572-83
73. Singh BN. 1999. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 37:213-55
74. Szymura-Oleksiak J, Wyska E, Wasieczko A. 2001. Pharmacokinetic interaction between imipramine and carbamazepine in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 154:38-42
75. Takanaga H, Ohnishi A, Matsuo H, Murakami H, Sata H, Kuroda K, Urae A, Higuchi S, Sawada Y. 2000. Pharmacokinetic analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49:49-58

76. Terhaag B, Gramatte T, Richter K, Voss J, Feller K. 1989. The biliary elimination of the selective beta-receptor blocking drug talinolol in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 27:170-2
77. Terhaag B, Sahre H, Lange U, Richter K, Feller K. 1991. Zum Einfluß der Nahrung auf die Absorption von Talinolol (Cordanum<sup>®</sup>) am gesunden Probanden. *Z.Klin Med.* 46: 1021-1023
78. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. 1987. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P- glycoprotein in normal human tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 84:7735-8
79. Tran JQ, Gerber JG, Kerr BM. 2001. Delavirdine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 40:207-26
80. Trausch B, Oertel R, Richter K, Gramatte T. 1995. Disposition and bioavailability of the beta 1-adrenoceptor antagonist talinolol in man. *Biopharm. Drug Dispos.* 16:403-14
81. Tso P, Balint JA. 1986. Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. *Am. J. Physiol* 250:G715-G726
82. Turner SG, Barrowman JA. 1977. Intestinal lymph flow and lymphatic transport of protein during fat absorption. *Q. J. Exp. Physiol Cogn Med. Sci.* 62:175-80
83. Ueda CT, Lemaire M, Gsell G, Nussbaumer K. 1983. Intestinal lymphatic absorption of cyclosporin A following oral administration in an olive oil solution in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 4:113-24
84. Ueda CT, Lemaire M, Misslin P. 1983. Pharmacokinetic evaluation of the blood-to-lymph transfer of cyclosporin A in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 4:83-94
85. Wagner A. 1968. [Physiology of fat digestion and fat resorption]. *Hippokrates.* 39:869-76
86. Walker GF, Ledger R, Tucker IG. 2001. Activity of pancreatic endopeptidases towards luteinizing hormone- releasing hormones. *Int. J. Pharm.* 216:77-82
87. Weigmann I, Terhaag B, Wierich W, Herrmann WM. 1998. [Antihypertensive action of various talinolol dosages after four week's treatment in comparison with placebo]. *Arzneimittelforschung.* 48:240-4

88. Welling PG, Huang H, Koch PA, Craig WA, Madsen PO. 1977. Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects. *J. Pharm. Sci.* 66:549-52
89. Westphal K, Weinbrenner A, Giessmann T, Stuhr M, Franke G, Zschiesche M, Oertel R, Terhaag B, Kroemer HK, Siegmund W. 2000. Oral bioavailability of digoxin is enhanced by talinolol: evidence for involvement of intestinal P-glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68:6-12
90. Westphal K, Weinbrenner A, Zschiesche M, Franke G, Knoke M, Oertel R, Fritz P, von Richter O, Warzok R, Hachenberg T, Kauffmann HM, Schrenk D, Terhaag B, Kroemer HK, Siegmund W. 2000. Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings: a new type of drug/drug interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68:345-55
91. Yamaguchi T, Ikeda C, Sekine Y. 1986. Intestinal absorption of a beta-adrenergic blocking agents nadolol. II. Mechanism of the inhibitory effect on the intestinal absorption of nadolol by sodium cholate in rats. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 34:3836-43
92. Yu KS, Yim DS, Cho JY, Park SS, Park JY, Lee KH, Jang IJ, Yi SY, Bae KS, Shin SG. 2001. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69:266-73
93. Yu LX, Amidon GL. 1999. A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption. *Int. J. Pharm.* 186:119-25
94. Zschiesche M, Lemma GL, Klebingat KJ, Franke G, Terhaag B, Hoffmann A, Gramatte T, Kroemer HK, Siegmund W. 2002. Stereoselective disposition of talinolol in man. *J. Pharm. Sci.* 91:303-11



# **Anhang**

### Anhang 1: Probandenverschlüsselungscodes

Probandennummer	Code
2	02GM129
3	03VT019
4	04VR258
5	05SJ064
6	06PD017
7	07PT251
8	08RS257
13	13GM259

### Anhang 2: Randomisierungsliste

PD	Periode 1 der Pharmakokinetik (Studientag 1)	Periode 2 der Pharmakokinetik (Studientag 8)	Periode 3 der Pharmakokinetik (Studientag 15)	Periode 4 der Pharmakokinetik (Studientag 22)
2	KA	KF	MK	SU
3	SU	KA	KF	MK
4	KF	MK	SU	KA
5	KF	KA	SU	MK
6	MK	KF	KA	SU
7	MK	SU	KA	KF
8	SU	MK	KF	KA
13	KA	SU	MK	KF

\*PD - Proband

\*KA - Kapsel (ohne Nahrung)

\*KF - Kapsel und Frühstück

\*SU - Suppositorium

\*MK - Magensaftresistente Kapsel

### Anhang 3: Probandencharakteristika

**Probanden  
Nr.  
Alter  
Größe in cm  
Gewicht in kg  
BMI  
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  
0.8  
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

**min.**  
21  
180  
68  
0.8

**max.**  
29  
189  
86  
1.01

**median**  
24.25  
183.87  
78.87  
0.94



## Anhang 4 : Aufnahmeuntersuchung

Die körperliche Untersuchung beinhaltete folgende Aspekte:

- Erhebung von Anamnese und klinischem Status,
- Messung von Blutdruck und Herzfrequenz,
- Ableitung eines Standard 12 Kanal EKG.

Folgende laborchemische Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Allgemeine klinische Chemie

Elektrolyte (Na<sup>+</sup>, K<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>), Kreatinin, Harnstoff, Albumin, Amylase, Glukose, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, ASAT, ALAT

- Hämatologie/ Hämoserologie

Differentialblutbild, Erythrozyten-, Thrombozyten-, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Thromboplastinzeit (Quick), partielle Thrombinzeit (PTT)

- Urinanalyse

Leukozyten, Urobilinogen, Bilirubin, Ketonkörper, Nitrit, Protein, Glucose, Erythrozyten

- Infektionsserologie und Drogenscreening

HBV-, HCV- und HIV-Antikörper, Opiate, Cannabinoide, Barbiturate, Kokain

Die klinisch-chemischen Parameter und die Infektionsserologie wurden durch das Institut für Klinische Chemie und das Institut für Mikrobiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität gemessen. Das Drogenscreening mit einem immunologischen Schnelltest wurde am Institut für klinische Pharmakologie durchgeführt.

## Anhang 5: Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien:

- Alter: 18 - 45 Jahre,
- Geschlecht: männlich,
- Rasse: kaukasisch ,
- Körpergewicht: +/- 20% nach Broca,
- Probanden, die durch die Befunde der klinischen Untersuchung, EKG und Bestimmung von Laborparametern nach ärztlichem Ermessen als gesund beurteilt werden konnten,
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung.

### Ausschlusskriterien:

- Probanden mit bekannter Allergie gegen die eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe,
- Probanden mit Herzinsuffizienz und/oder Lungenerkrankungen in der Anamnese,
- Probanden mit einer Bradykardie (< 60/min),
- Probanden mit Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen (Sinusknotensyndrom, SA- oder AV-Block),
- Probanden mit Blutdruckwerten systolisch > 140/< 100 und diastolisch > 90/< 65 mmHg,
- Probanden mit einer Bluterkrankung und/oder erhöhter Blutungsneigung (z.B. häufiges Nasenbluten, Neigung zu Hämatomen),
- Probanden mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen,
- Probanden mit Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals in der Anamnese (außer Appendektomie),
- Probanden mit einer akuten/chronischen Infektionskrankheit (z.B. Hepatitis, AIDS),
- Probanden mit Leber- und/oder Nierenerkrankungen,

- Probanden mit Erkrankungen, die die Absorption, den Stoffwechsel oder die Exkretion der Prüfpräparate während der Untersuchung beeinflussen,
- Probanden mit Neigung zu orthostatischer Dysregulation und/oder Ohnmachtsanfällen,
- Probanden mit einem Alkoholkonsum von > 40 g/Tag,
- Probanden, die > 10 Zigaretten/Tag (oder Äquivalent) rauchen,
- Probanden mit speziellen einseitigen Diätgewohnheiten, z.B. Vegetarier, unterkalorische Ernährung,
- Probanden, die in den letzten 14 Tagen akut erkrankt waren,
- Probanden, die systemisch oder örtlich wirkende Medikamente innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Prüfung angewendet haben (oder 10 x Halbwertszeit des betreffenden Medikamentes),
- Probanden, die in den letzten 8 Wochen Blut gespendet haben,
- Probanden, die wegen Teilnahme an einer anderen klinischen Studie gesperrt sind, mindestens aber 4 Wochen nach deren Beendigung oder 10 x Halbwertszeit des betreffenden Medikamentes,
- Probanden mit mangelndem Interesse an der Studie und mangelnder Bereitschaft, mit dem Studienpersonal zu kooperieren,
- Probanden bei denen das Drogen-, HIV-, HCV- und HbsAg-Screening positiv oder nicht durchgeführt wurde.



## Anhang 6: Blutdruckdaten

### 1.) vor der Studie

**systolischer RR**  
**[mmHg]**  
**diastolischer RR**  
**[mmHg]**  
**HF in min<sup>-1</sup>**

**02GM129**

115  
80  
61

**03VT019**

100  
65  
60

**04VR258**

115  
80  
69

**05SJ064**

130  
85  
68

**06PD017**

135  
90  
66

**07PT251**

125  
85  
70

**08RS257**

125  
85  
70

**13GM259**

125  
70  
66

**M**

121.25  
80  
66.25

**SD**

10.93  
8.45  
3.88

**Median**

125  
82.5  
70

**max.**

135  
90  
60

**min.**

100  
65  
61

2.) in der Studie: ohne Nahrung

a) systolischer RR in mmHg

**-1 h**

**1 h**

**2 h**

**3 h**

**4 h**

**5 h**

**12 h**

**02GM129**

120

110

120

110

100

100

115

**03VT019**

110

110

100

100

100

100

125

**04VR258**

90

80

100

90

100

100

115

**05SJ064**

120

120

120

110

120

120

125

**06PD017**

110  
110  
120  
130  
105  
120  
125

**07PT251**

110  
100  
110  
100  
100  
110  
105

**08RS257**

105  
100  
110  
120  
100  
110  
120

**13GM259**

120  
110  
110  
100  
110  
110  
125

**M**

110.62

105  
111.25  
107.5  
104.38  
108.75  
119.38

**SD**

10.15  
11.95  
8.34  
12.81  
7.28  
8.34  
7.28

**Median**

110  
110  
110  
105  
100  
110  
122.5

**max.**

120  
120  
120  
130  
120  
120  
125

**min.**

90  
80  
100  
90  
100  
100  
105

b) diastolischer RR in mmHg

-1 h  
1 h  
2 h  
3 h  
4 h  
5 h  
12 h

**02GM129**

80  
80  
70  
80  
75  
70  
75

**03VT019**

70  
70  
70  
70  
70  
65  
80

**04VR258**

70  
60  
70  
70  
70  
70  
70

**05SJ064**

90  
90  
85  
80  
90  
90  
95

**06PD017**

70  
70  
70  
70  
65  
80  
80

**07PT251**

80  
60  
80  
70  
65  
70  
60

**08RS257**

70  
70  
70  
80  
60  
65  
80

**13GM259**

80  
70  
80  
70  
80  
80  
80

**M**

76.25  
71.25  
74.37  
73.75  
71.87  
73.75  
77.5

**SD**

7.44

9.91  
6.23  
5.17  
9.61  
8.76  
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

c) Herzfrequenz in  $\text{min}^{-1}$

-1 h  
1 h  
2 h  
3 h  
4 h  
5 h  
12 h



**02GM129**

90  
70  
85  
86  
71  
73  
72

**03VT019**

71  
70  
65  
65  
65  
63  
64

**04VR258**

64  
54  
56  
52  
56  
56  
52

**05SJ064**

72  
68  
78  
65  
60  
77  
68

**06PD017**

80  
60  
68  
60  
64  
68  
64

**07PT251**

72  
46

52  
50  
52  
52  
60

**08RS257**

80  
60  
56  
60  
64  
61  
60

**13GM259**

76  
66  
67  
72  
61  
72  
64

**M**

75.62  
61.75  
65.87  
63.75  
61.62  
65.25  
63

**SD**

7.81  
8.51  
11.38  
11.47  
5.82  
8.74

5.95

**Median**

74

63

66

62.5

62.5

65.5

64

**max.**

90

70

85

86

71

77

72

**min.**

64

46

52

50

52

52

52

3.) in der Studie: nach Nahrung

a) systolischer RR in mmHg

**-1 h**

**1 h**

**2 h**

**3 h**

**4 h**

**5 h**

**12 h**

**02GM129**

110

100

100

100

100

110

125

**03VT019**

120

110

110

120

120

120

110

**04VR258**

135

90

100

100

90

100

105

**05SJ064**

120

110

120

120

130

120

140

**06PD017**

110  
110  
110  
120  
120  
110  
125

**07PT251**

110  
110  
100  
90  
110  
110  
120

**08RS257**

130  
110  
130  
125  
130  
120  
110

**13GM259**

110  
105  
120  
125  
125  
120  
130

**M**

118.12

105.63  
111.25  
112.5  
115.63  
113.75  
120.63

**SD**

9.97  
7.28  
11.26  
13.62  
14.50  
7.44  
11.78

**Median**

115  
110  
110  
120  
120  
115  
122.5

**max.**

135  
110  
130  
125  
130  
120  
140

**min.**

110  
90  
100  
90  
90  
100  
105

b) diastolischer RR in mmHg

**-1 h**  
**1 h**  
**2 h**  
**3 h**  
**4 h**  
**5 h**  
**12 h**

**02GM129**

80  
70  
70  
70  
70  
80  
80

**03VT019**

80  
70  
70  
80  
70  
80  
75

**04VR258**

80  
60  
60  
70  
65  
70  
70

**05SJ064**

80  
80  
80  
80  
70  
80  
85

**06PD017**

75

75  
65  
65  
65  
70  
80

**07PT251**

80  
80  
60  
70  
70  
70  
75

**08RS257**

80  
80  
70  
70  
80  
70  
60

**13GM259**

80  
70  
75  
80  
75  
75  
85

**M**

79.37  
73.12  
68.75  
73.12  
70.62



74.37  
76.25

**SD**

1.76  
7.03  
6.94  
5.93  
4.95  
4.95  
8.34

**Median**

80  
72.5  
70  
70  
70  
72.5  
77.5

**max**

80  
80  
80  
80  
80  
80  
85

**min**

75  
60  
60  
65  
65  
70  
60

c) Herzfrequenz in min<sup>-1</sup>

-1 h  
1 h  
2 h  
3 h  
4 h  
5 h  
12 h

**02GM129**

70  
75  
76  
69  
70  
68  
64

**03VT019**

77  
68  
76  
76  
72  
64  
64

**04VR258**

70  
60  
68  
58  
62  
62  
64

**05SJ064**

75  
71  
73  
76  
70  
72  
64

**06PD017**

68  
63  
77  
78  
71  
66  
72

**07PT251**

56  
48  
56  
57  
56  
79  
56

**08RS257**

68  
60  
76  
76  
72  
61  
56

**13GM259**

84  
70  
71  
75  
68  
72  
64

**M**

9701.38  
64.37  
71.62

70.62  
67.62  
68  
63

**SD**  
27241.2  
8.53  
7.02  
8.51  
5.70  
6.07  
5.12

**Median**  
70  
65.5  
74.5  
75.5  
70  
67  
64

**max**  
84  
75  
77  
78  
72  
79  
72

**min**  
56  
48  
56  
57  
56  
61  
56

**Anhang 7: Rohdaten von Talinolol ohne Nahrung (Teil 1)**

Zeit [h]	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 2	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 3	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 4	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 5	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 6	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 7	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 8	C <sub>tal</sub> [ng/ml] PD 13	Mittelwert	Standard- abweichung	geomean	-SD	+SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0					
0.25	0	0	7.43	0	0	0	8.55	12.48	9.48	2.65	9.25	7.07	12.10
0.5	39.51	31.52	16.11	94.83	83.27	79.21	58.19	93.82	62.05	30.22	53.63	28.45	101.09
0.75	124.17	106.26	47.89	93.73	192.06	230.42	154.63	71.85	127.63	61.56	114.29	68.10	191.80
1	116.64	118.92	53.79	72.67	315.69	305.12	196.38	55.35	154.32	106.76	124.24	61.04	252.85
1.5	107.5	93.38	40.51	48.46	204.54	221.55	149.53	39.7	113.15	72.41	92.37	45.72	186.60
2	96.29	99.01	42	78.43	146.15	141.22	148.13	49.5	100.09	42.32	91.12	56.02	148.19
2.5	188.83	159.47	46.1	108.35	173.65	124.79	204.48	48.42	131.76	60.88	115.77	64.09	209.12
3	198.87	215.04	66.27	129.51	197.7	263.99	201.02	42.23	164.33	77.36	141.70	73.95	271.53
4	153.12	197.62	216.83	159.89	192.01	307.96	277.93	41.01	193.3	81.77	170.28	91.21	317.90
6	113.59	100.54	179.68	155.55	222.29	148.65	178.9	37.87	142.13	57.10	127.86	73.48	317.90
8	95.98	78.45	111.98	101.91	136.34	97.48	124.75	28.5	96.924	32.95	89.34	54.63	146.11
12	65.37	59.42	90.67	77.56	99.45	71.42	83.56	21.1	71.06	24.06	65.57	40.24	106.84
16	50.04	42.39	63.69	58.19	68.98	52.92	68.15	16.69	52.63	17.17	48.89	30.72	77.80
24	28.22	32.05	42.39	37.95	40.45	33.75	43.25	12.52	33.82	10.08	31.91	21.26	47.88
36	19.17	13.14	24.97	22.83	19.23	19.89	25.81	8.12	19.14	5.97	18.09	12.29	26.63

### Anhang 7: Rohdaten von Talinolol ohne Nahrung (Teil 2)

	PD 2	PD 3	PD 4	PD 5	PD 6	PD 7	PD 8	PD 13	Mittelwert	Standardabweichung	geomean	-SD	+SD
<b>C<sub>max</sub></b> [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
<b>t<sub>max</sub></b> [h]	3	3	4	4	1	4	4	0.5	2.93	1.42	2.41	1.09	5.32
<b>AUC<sub>0-t</sub></b> [ng*h/ml]	2117.7	2041.5	2483.3	2314	3065.8	2737.7	3006.6	740.7	2313.4	740.77	2154.55	1364.34	3402.4
<b>AUC<sub>t-∞</sub></b> [ng*h/ml]	273.36	207.46	439.19	406.63	264.42	332.51	511.98	136.5	321.5	125.53	298.01	193.20	459.7
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> [ng*h/ml]	2391.1	2249	2922.5	2720.6	3330.3	3070.2	3518.6	877.2	2634.9	831.69	2461.85	1578.93	3838.5
<b>AUC</b> [%]	12.908	10.162	17.686	17.573	8.6247	12.146	17.028	18.42	14.31	3.82	13.83	10.36	18.46
<b>t<sub>1/2</sub></b> [h]	11.5	10.802	12.867	13.08	9.9626	12.377	14.08	13.37	12.25	1.39	12.18	10.83	13.70
<b>C<sub>last</sub></b> [ng/ml]	16.477	13.313	23.66	21.549	18.397	18.622	25.205	7.073	18.03	5.86	16.95	11.27	25.50
<b>k<sub>el</sub></b> [h <sup>-1</sup> ]	0.0603	0.0642	0.0539	0.053	0.0696	0.056	0.0492	0.052	0.0572	0.0069	0.056	0.050	0.064
<b>C<sub>0</sub></b> [ng/ml]	144.29	134.13	164.54	145.2	225.17	139.84	148.31	45.69	143.4	48.99	133.12	83.89	211.27
<b>t<sub>max1</sub></b> [h]	0.75	1	1	0.5	1	1	1	0.5	0.84	0.22			
<b>t<sub>max2</sub></b> [h]	3	3	4	4	6	4	4	2	3.75	1.16			
<b>CL<sub>tot</sub></b> [ml/min]	697	741	570	612	500	542	473	1900	754	471	676	434	1055
<b>CL<sub>R</sub></b> [ml/min]	190	172	153	182	214	174	135	207	178	26.3	177	152	206
<b>CL<sub>met.</sub></b> [ml/min]	3.51	0.44	3.74	1.22	2.13	3.65	3.08	5.77	2.94	1.66	2.36	1.04	5.36
<b>CL<sub>res</sub></b> [ml/min]	503	567	412	428	284	364	335	1686	572	458	483	278	837

**Anhang 8: Rohdaten von Talinolol nach Gabe von Nahrung (Teil 1)**

<b>Zeit [h]</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 2</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 3</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 4</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 5</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 6</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 7</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 8</b>	<b>C<sub>tal</sub> [ng/ml] PD 13</b>	<b>Mittel wert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>geomean</b>	<b>-SD</b>	<b>+SD</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0					
<b>0.25</b>	0	0	11.02	0	0	0	11.67	0	11.35	0.46	11.34	10.89	11.81
<b>0.5</b>	5.63	55.23	34.62	10.31	8.87	54.68	97.70	39.66	38.34	31.20	26.00	9.24	73.12
<b>0.75</b>	24.90	114.25	49.91	58.87	12.25	43.83	136.86	106.52	68.42	45.24	53.33	23.41	121.48
<b>1</b>	72.23	103.94	84.07	178.99	19.74	50.99	117.15	146.82	96.74	51.44	81.55	40.61	163.75
<b>1.5</b>	239.11	236.74	241.17	214.99	222.71	277.94	380.87	97.34	238.86	77.98	225.71	153.60	331.67
<b>2</b>	210.39	336.92	381.85	170.03	538.12	142.93	196.42	78.50	256.90	150.85	219.85	119.31	405.11
<b>2.5</b>	153.97	269.91	330.98	125.76	346.85	89.15	136.44	86.98	192.51	106.83	168.01	96.16	293.54
<b>3</b>	172.56	160.04	248.26	102.87	228.81	65.61	124.62	95.23	149.75	64.88	137.21	86.92	216.62
<b>4</b>	114.08	104.55	148.31	74.96	148.18	49.64	94.36	70.86	100.62	35.69	94.80	64.93	138.39
<b>6</b>	86.57	76.44	108.08	59.24	108.79	40.05	77.35	50.99	75.94	25.12	72.07	50.57	102.73
<b>8</b>	70.03	66.14	89.98	47.00	81.42	31.37	59.03	40.40	60.67	20.23	57.49	40.06	82.50
<b>12</b>	51.21	47.02	60.68	40.97	54.55	24.84	46.29	29.49	44.38	12.20	42.71	31.39	58.12
<b>16</b>	39.15	38.99	53.73	34.48	43.46	20.30	38.39	24.33	36.60	10.53	35.15	25.66	48.14
<b>24</b>	26.61	29.38	33.65	25.80	26.49	15.75	24.72	19.83	25.28	5.49	24.71	19.52	31.27
<b>36</b>	16.03	14.85	21.04	12.23	14.05	9.31	16.87	11.26	14.46	3.66	14.05	10.89	18.13

**Anhang 8: Rohdaten von Talinolol nach Gabe von Nahrung (Teil 2)**

	PD 2	PD 3	PD 4	PD 5	PD 6	PD 7	PD 8	PD 13	Mittelwert	Standardabweichung	geomean	-SD	+SD
<b>C<sub>max</sub></b> [ng/ml]	239.11	336.92	381.85	214.99	538.12	277.94	380.87	146.82	314.58	122.18	293.67	195.97	440.07
<b>t<sub>max</sub></b> [h]	1.50	2.00	2.00	1.50	2.00	1.50	1.50	1.00	1.63	0.35	1.59	1.26	2.01
<b>AUC<sub>0-t</sub></b> [ng*h/ml]	1814.2	1931.9	2438.7	1492.8	2239.0	1027.1	1780.1	1151.2	1734.4	492.4	1668.7	1230.7	2262.5
<b>AUC<sub>t-∞</sub></b> [ng*h/ml]	267.8	250.5	315.3	241.9	172.4	175.8	279.9	232.7	242.0	49.1	237.4	191.8	293.9
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> [ng*h/ml]	2082.0	2182.4	2754.0	1734.7	2411.5	1202.9	2059.9	1383.9	1976.4	515.8	1913.2	1447.0	2529.6
<b>AUC</b> [%]	14.76	12.97	12.93	16.20	7.70	17.12	15.72	20.21	14.70	3.68	14.23	10.67	18.98
<b>t<sub>1/2</sub></b> [h]	12.64	12.29	11.93	13.38	9.83	14.12	13.19	14.87	12.78	1.53	12.70	11.20	14.40
<b>t<sub>max1</sub></b> [h]	1.5	0.75				0.5	0.75	1	0.90	0.38			
<b>t<sub>max2</sub></b> [h]	3	2	2	1.5	2	1.5	1.5	3	2.06	0.62			
<b>CL<sub>tot</sub></b> [ml/min]	800	763	605	960	691	1385	809	1204	902	267	871	658	1151
<b>CL<sub>R</sub></b> [ml/min]	137	129	191	184	212	167	104	192	165	37	160	125	205
<b>CL<sub>M</sub></b> [ml/min]	1.99	3.33	3.37	1.63	2.67	7.67	1.32	1.84	2.97	2.04	2.55	1.46	4.45
<b>CL<sub>res</sub></b> [ml/min]	660	630	409	774	476	1210	703	1009	734	265	694	486	992

**Anhang 9: Rohdaten von Paracetamol ohne Nahrung**



<b>Zeit [h]</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 2</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 3</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 4</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 5</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 6</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 7</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 8</b>	<b>C<sub>Para</sub> [ng/ml] PD 13</b>	<b>Mittel- wert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>geomean</b>	<b>-SD</b>	<b>+SD</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0					
<b>0.25</b>	679.01	481.30	1473.98	163.64	116.96	939.74	975.16	1109.94	742	472.34	557	220.91	1408.66
<b>0.5</b>	1257.61	1057.28	900.97	1499.14	993.28	1364.31	1493.53	1316.29	1235	227.42	1216	1004.02	1473.05
<b>0.75</b>	833.66	1364.20	1500.64	1234.84	1296.92	870.02	986.04	986.61	1134	247.17	1110	891.38	1383.55
<b>1</b>	954.14	957.22	1127.86	1029.88	1114.48	695.86	1004.52	857.41	967	140.80	957.8	819.06	1120.18
<b>1.5</b>	692.73	611.32	779.88	871.58	867.69	506.62	820.37	774.99	740	128.81	729.7	604.00	881.75
<b>2</b>	534.43	514.65	642.49	758.84	725.51	418.83	685.62	627.74	613	115.78	603.2	493.60	737.25
<b>2.5</b>	436.88	406.06	590.69	636.47	602.75	361.78	553.16	566.83	519	102.56	509.7	413.01	629.19
<b>3</b>	390.00	393.81	533.12	566.13	497.99	302.59	494.02	494.79	459	88.21	450.8	365.90	555.54
<b>4</b>	258.13	285.06	391.14	456.01	375.37	210.96	362.85	377.02	339	80.70	330.4	255.81	426.86
<b>6</b>	161.74	159.23	257.82	276.51	244.54	110.36	246.43	231.43	211	59.18	202.4	146.80	279.30
<b>8</b>	100.55		164.59	168.87	143.61		172.83	145.55	149	26.81	147.0	120.18	179.84

### Anhang 10: Rohdaten von Paracetamol nach Gabe von Nahrung

Zeit [h]	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 2	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 3	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 4	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 5	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 6	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 7	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 8	C <sub>Para</sub> [ng/ml] PD 13	Mittelwert	Standardabweichung	geomean	-SD	+SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0					
0.25	0	0	1209.89	0	2991.74	1019.70	1008.81	101.48	1266.32	1056.44	823.13	235.06	2882.38
0.5	567.87	1297.82	1515.75	573.57	1427.62	1313.23	1415.63	690.76	1100.28	412.69	1020.32	660.31	1576.62
0.75	1047.90	1483.10	1021.89	874.06	989.88	809.12	1170.48	950.06	1043.31	208.77	1026.88	852.36	1237.12
1	882.73	994.76	843.40	1049.70	917.44	666.41	963.99	883.28	900.21	115.96	893.08	777.87	1025.36
1.5	653.74	651.75	635.35	888.37	696.02	496.52	800.46	1009.17	728.92	162.37	713.46	571.82	890.19
2	490.18	561.05	536.17	746.32	600.76	382.84	621.18	798.90	592.18	134.03	578.60	458.32	730.44
2.5	439.36	445.05	439.54	632.07	536.83	311.69	557.74	684.90	505.90	120.63	492.69	383.50	632.98
3	382.11	399.94	387.40	544.38	443.42	273.56	490.30	611.05	441.52	105.63	430.11	335.51	551.39
4	273.02	294.08	311.49	390.21	331.29	186.63	378.60	438.24	325.45	78.35	316.27	242.72	412.11
6	131.95	219.81	201.44	284.08	215.62		241.85	247.22	220.28	47.33	215.23	168.81	274.42
8		115.09	122.98	184.97	162.32		155.22	150.06	148.44	25.83	146.53	122.69	175.00

	PD 2	PD 3	PD 4	PD 5	PD 6	PD 7	PD 8	PD 13	Mittelwert	Standardabweichung	geomean	-SD	+SD
C <sub>max</sub> [ng/ml]	1047.90	1483.10	1515.75	1049.70	2991.74	1313.23	1415.63	1009.17	1478.28	644.99	1389.30	977.72	1974.14
t <sub>max</sub> [h]	0.75	0.75	0.50	1.00	0.25	0.50	0.50	1.50	0.72	0.39	0.63	0.37	1.09
AUC <sub>0-t</sub> [ng*h/ml]	2356.4	3196.1	3344.0	3672.1	4021.3	1928.2	3822.5	3769.2	3257.5	745.2	3169.7	2441.2	4115.7
AUC <sub>t-∞</sub> [ng*h/ml]	389.8	468.8	474.7	491.6	499.8	267.8	443.0	429.3	551.3	107.8	542.0	443.9	661.7
AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/ml]	2746.2	3665.0	3818.7	4163.7	4521.1	2196.0	4265.5	4198.5	3808.8	826.8	3719.1	2919.2	4738.0
AUC [%]	16.54	14.67	16.28	19.37	16.01	25.13	17.26	13.74	17.38	3.56	17.10	14.19	20.60
t <sub>1/2</sub> [h]	2.02	2.75	3.03	2.84	3.03	1.82	2.98	2.46	2.62	0.47	2.58	2.12	3.13

Zeit [h]

$C_{Ret}$  [ng/ml]  
**PD 2**  
 $C_{Ret}$  in [ng/ml]  
**PD 3**  
 $C_{Ret}$  [ng/ml]  
**PD 4**  
 $C_{Ret}$  [ng/ml]  
**PD 5**  
 $C_{Ret}$  [ng/ml]  
**PD 6**  
 $C_{Ret}$  [ng/ml]  
**PD 7**  
 $C_{Ret}$  [ng/ml]  
**PD 8**  
 $C_{Ret}$   
[ng/ml]  
**PD 13**  
**geomean**  
**-SD**  
**+SD**

**0**  
0  
0  
0  
0  
0  
0  
0  
0  
0

**0.25**  
0  
47.94  
12.15  
7.61  
125.18

48.78  
55.90  
0  
33.9  
11.9  
96.7

**0.5**

0  
60.40  
50.50  
7.78  
66.81  
78.67  
25.54  
0  
38.4  
16.0  
91.9

**0.75**

0  
36.60  
72.24  
12.83  
77.97  
53.32  
23.58  
0  
38.6  
19.2  
77.8

**1**

0  
48.78  
24.88  
5.08  
117.12  
82.38

35.91  
0  
35.9  
11.8  
108.7

**1.5**  
0  
30.02  
35.44  
33.39  
129.82  
55.79  
35.46  
0  
45.7  
26.3  
79.5

**2**  
0  
35.34  
40.56  
20.58  
78.14  
94.54  
36.51  
0  
44.7  
25.5  
78.4

**2**  
2.47  
79.58  
50.97  
103.67  
53.08  
92.68  
56.35

8.91  
35.6  
9.5  
133.5

**3**

0.48  
50.04  
58.57  
221.80  
43.63  
70.22  
61.01  
18.44  
31.9  
5.1  
198.5

**4**

4.00  
39.82  
39.48  
239.66  
153.68  
72.07  
70.33  
29.01  
49.2  
14.2  
169.7

**6**

79.23  
185.82  
291.30  
237.81  
383.06  
461.83  
162.16  
71.73

195.1  
98.7  
385.5

**8**

168.87  
213.68  
167.09  
65.75  
383.91  
330.75  
186.81  
61.90  
166.2  
85.5  
322.9

**12**

76.17  
231.46  
89.16  
44.01  
241.07  
155.34  
118.12  
48.21  
105.0  
54.7  
201.5

**16**

46.29  
170.57  
60.59  
53.95  
247.08  
155.55  
55.60  
57.29  
86.6

44.9  
166.9

**24**  
18.71  
110.65  
65.40  
14.18  
191.46  
102.58  
52.89  
34.07  
53.6  
21.8  
132.0

**36**  
13.35  
94.13  
65.71  
43.50  
183.04  
57.44  
45.08  
17.99  
48.5  
20.8  
112.8



$t_{\max}$  [h]

8  
12  
6  
4  
8  
6  
8  
6  
7.3  
2.4

$C_{\max}$  [ng/ml]

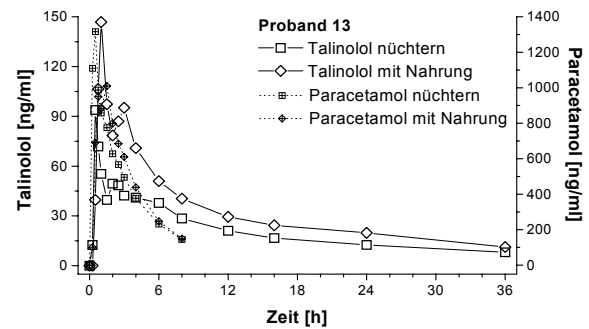
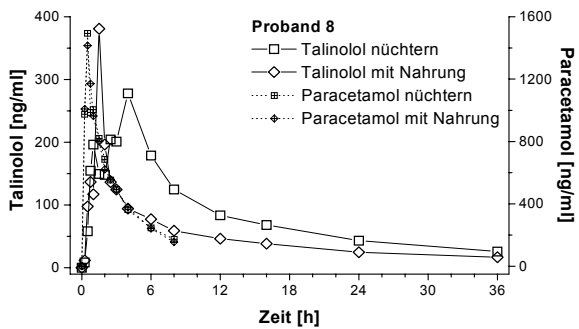
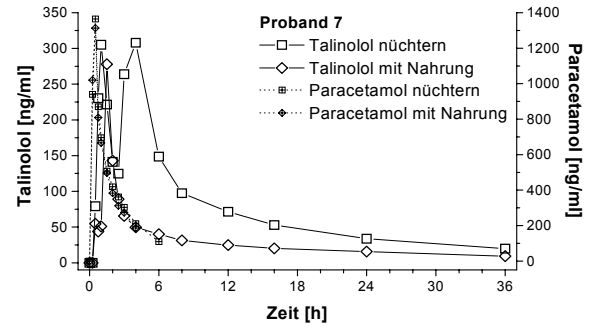
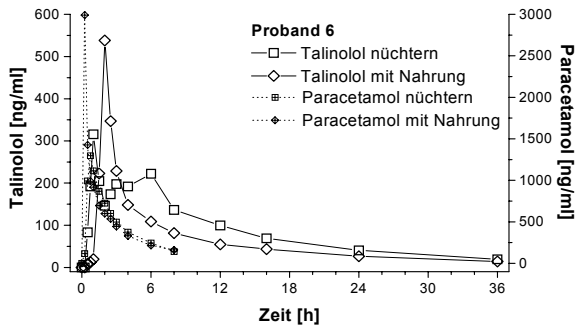
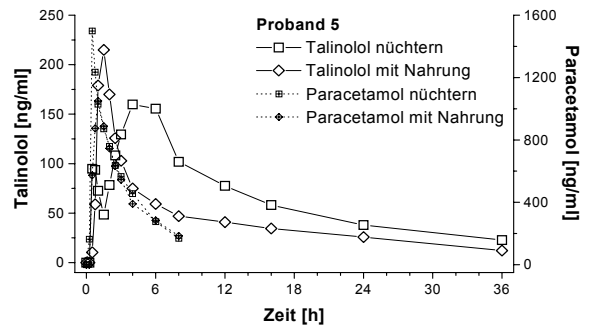
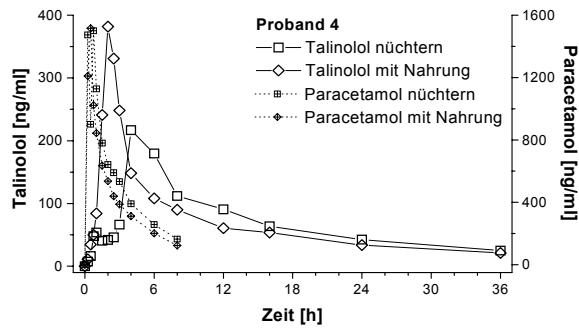
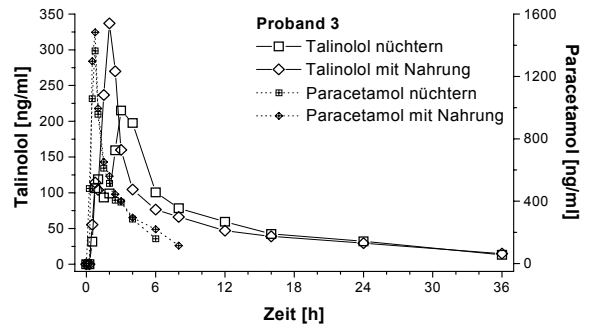
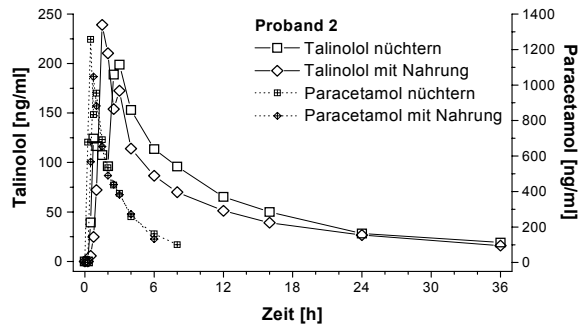
168.87  
231.46  
291.30  
239.66  
383.91  
461.83  
186.81  
71.73  
224.6  
126.7  
398.4

**Anhang 11: Rohdaten Retinylpalmitat ohne Nahrung**

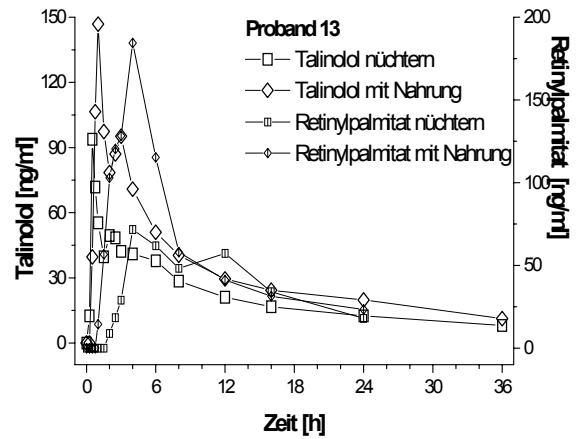
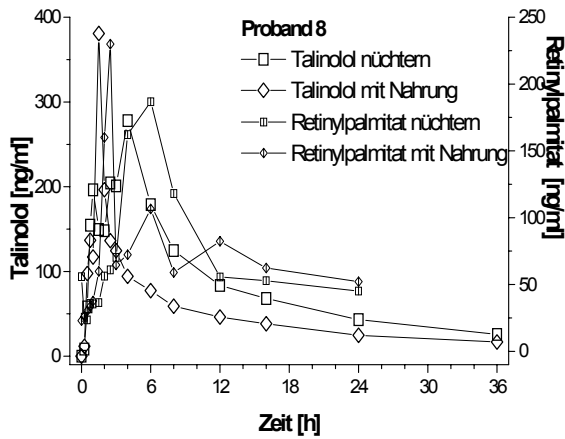
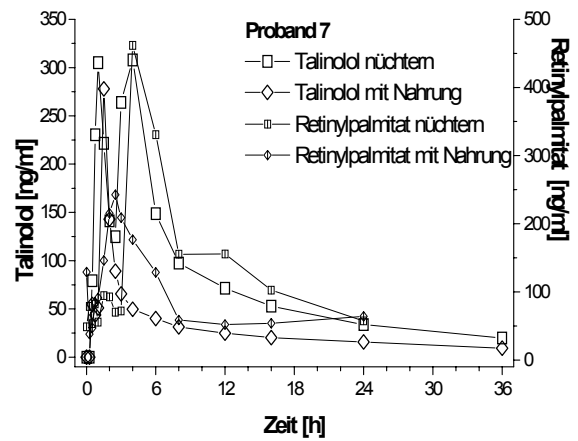
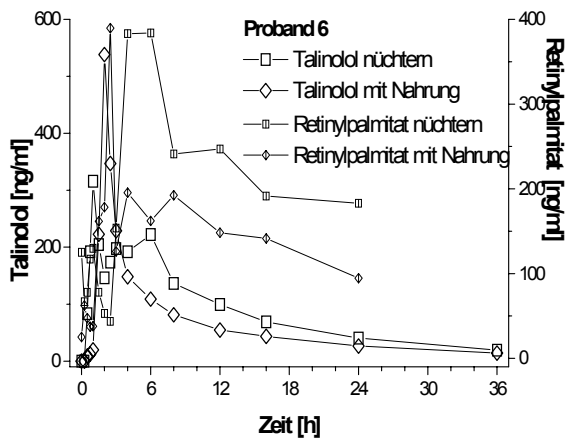
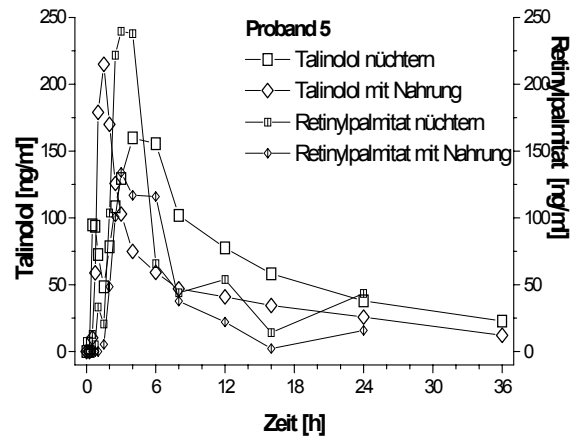
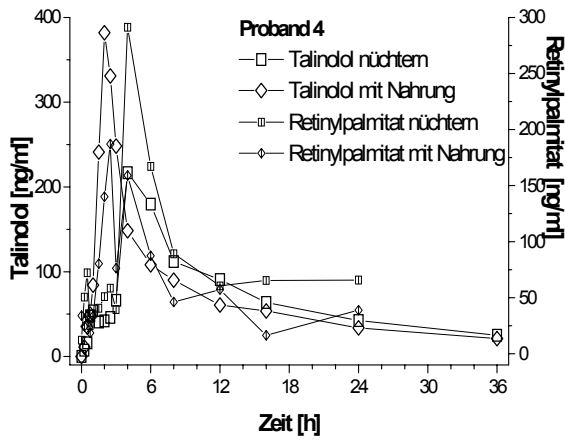
### Anhang 12: Rohdaten von Retinylpalmitat nach Gabe von Nahrung

Zeit [h]	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 2	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 3	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 4	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 5	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 6	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 7	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 8	C <sub>Ret</sub> [ng/ml] PD 13	geomean	-SD	+SD
0	0	0	0	0	0	0	0				
0.25	0	1.32	34.04	0	25.09	129.17	22.98	0	20.2	3.8	107.7
0.5	0	26.52	24.42	0	62.35	38.06	26.14	0	33.2	22.4	49.1
0.75	0	20.08	33.73	0	47.41	47.13	30.20	0	34.0	23.8	48.6
1	0	1.32	18.52	0	37.28	84.44	33.50	0	19.2	3.9	93.9
1.5	0	18.82	33.58	0	37.80	91.24	37.71	14.42	32.5	17.1	61.9
2	14.57	192.82	80.31	5.42	161.75	146.07	59.81	56.69	68.0	19.4	237.8
2.5	69.12	85.03	140.08	48.56	178.41	215.32	160.06	102.99	112.3	67.3	187.4
3	248.70	207.80	187.12	100.80	389.58	242.53	229.95	120.40	199.9	130.3	306.7
4	229.85	153.91	76.27	134.00	126.04	208.93	64.62	128.29	129.5	83.4	201.0
6	135.01	193.24	159.02	116.98	195.58	176.57	72.28	184.41	147.4	104.9	207.2
8	174.54	144.39	87.29	115.97	162.10	128.55	106.55	115.34	126.4	100.6	158.9
12	152.93	76.22	46.15	37.77	192.49	58.67	59.06	58.03	72.8	41.1	128.7
16	45.52	40.24	57.18	22.10	148.19	52.08	82.35	41.21	52.8	30.2	92.4
24	21.31	31.56	16.34	2.21	141.49	53.93	62.36	31.39	27.9	8.2	95.0
36	22.85	73.28	38.86	15.87	94.62	64.03	52.14	23.35	40.8	21.5	77.2
t <sub>max</sub> [h]	3	3	3	4	3	3	3	6	3.5	1.1	
C <sub>max</sub> [ng/ml]	248.70	207.80	187.12	134.00	389.58	242.53	229.95	184.41	218.5	160.8	296.9

## Anhang 13: Einzelgraphen der 8 Probanden von Talinolol und Paracetamol



## Anhang 14: Einzelgraphen aller 8 Probanden von Talinolol und Retinylpalmitat



## Anhang 15: Urinmeßwerte

a) ohne Nahrung

**Volumen [ml]**

**0 - 24 h**  
**24 - 48 h**  
**48 - 72 h**

**02GM129**

1250  
1350  
1670

**03VT019**

1270  
2150  
1210

**04VR258**

1300  
2000  
1405

**05SJ064**

1640  
1990  
1050

**06PD017**

1815  
2250  
2300

**07PT251**

2450  
2110  
2965

**08RS257**

1820  
950

1760

**13GM259**

815

1810

1000

**M**

1545

1826.25

1670

**SD**

497.44

449.88

675.82

**Median**

1470

1995

1537.5

**max.**

2450

2250

2965

**min.**

815

950

1000

**pH Werte**

**Leerwert**

**0 - 24 h**

**24 - 48 h**

**48 - 72 h**

**02GM129**

5.3

6.1  
6.2  
6.3

**03VT019**

5.6  
6.4  
6.1  
6.1

**04VR258**

6.6  
5.8  
6.2  
6.4

**05SJ064**

6  
5.7  
5.6  
5.7

**06PD017**

5.4  
6.7  
6.2  
7

**07PT251**

5.7  
6.5  
5.9  
6.4

**08RS257**

fehlt  
6.5  
5.9  
6.6

**13GM259**

5.6  
6.2  
6  
5.8

**M**

5.74

6.23  
6.01  
6.28

**SD**  
0.43  
0.35  
0.21  
0.42

**Median**  
5.6  
6.3  
6.05  
6.35

**max.**  
6.6  
6.7  
6.2  
7

**min.**  
5.3  
5.7  
5.6  
5.7

b) nach Nahrung



**Volumen [ml]**

**0 - 24 h**

**24 - 48 h**

**48 - 72 h**

**02GM129**

900

960

1215

**03VT019**

1545

2315

1350

**04VR258**

1300

1400

840

**05SJ064**

1010

1440

1300

**06PD017**

1295

1800

2350

**07PT251**

2345

2360

1220

**08RS257**

1160

1350

1150

**13GM259**

1015

1355

900

**M**

1321.25  
1622.5  
1290.62

**SD**

461.88  
496.05  
464.76

**Median**

1227.5  
1420  
1217.5

**max.**

2345  
2360  
2350

**min.**

900  
960  
840

**pH-Werte**

**Leerwert**

**0 - 24 h**  
**24 - 48 h**  
**48 - 72 h**

**02GM129**

5.5  
6.4  
5.6  
6.1

**03VT019**

5.1  
6  
6.7  
5.6

**04VR258**

5.7  
6.2  
6.1  
5.8

**05SJ064**

5.4  
6.2  
5.8  
6.2

**06PD017**

5.4  
6.7  
6.1  
6.5

**07PT251**

6  
6.5  
5.7  
6.1

**08RS257**

6  
6  
6.3  
6.6

**13GM259**

6.2  
5.8  
5.8  
6.1

**M**

5.66  
6.22  
6.01  
6.12

**SD**

0.37

0.29

0.36

0.33

**Median**

5.6

6.2

5.95

6.1

**max.**

6.2

6.7

6.7

6.6

**min.**

5.1

5.8

5.6

5.6

## **Danksagung**

Meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. W. Siegmund, bin ich sehr dankbar für die Überlassung des Themas. Ich möchte mich herzlich für die engagierte, aufwendige und persönliche Betreuung bedanken, die ich zu jedem Zeitpunkt von ihm erfahren habe.

Den Mitarbeitern der Probandenstation in der klinischen Abteilung des Institutes für Pharmakologie danke ich ganz herzlich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Ein großes Dankeschön ergeht an den Leiter des Labors im Institut für klinische Pharmakologie Herrn Dr. rer. nat. M. Zschesche und dessen Mitarbeiter für die Messungen der zahlreichen Blut- und Urinproben und die Unterstützung bei analytischen Fragestellungen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Gießmann, der mir während der gesamten Zeit mit konstruktiver Kritik zur Seite stand und mich stets bei allen auftretenden Problemen sehr hilfreich unterstützt hat.

Herrn Danilo Wegner, Mitarbeiter des Institutes für klinische Pharmakologie, danke ich ganz herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Ergebnisse und seine dauernde Bereitschaft zur Beantwortung von Fragen hinsichtlich der technischen Zusammenstellung der Arbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir während der gesamten Zeit meines Studiums und während der Dauer der Promotion stets mit Rat und Tat zur Seite standen und bei denen ich in allen Belangen immer verständnisvolle Unterstützung fand.

Abschließend möchte ich allen Ungenannten, die tatkräftig zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, ein herzliches Dankeschön für ihre Unterstützung aussprechen.