

**POPULATIONSPHARMAKOKINETISCHE
DATENANALYSE VON CILOBRADIN,
EINEM I_F-KANALBLOCKER**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Eingereicht im

Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie

der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gabriele Fliß

aus Bielefeld

Dezember 2005

1. Gutachter: Prof. Dr. Charlotte Kloft
2. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Hubert Borchert

Disputation am 17.03.2006

**INHALTS- UND
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	2
1.1	Myokardiale Ischämie	2
1.2	I_f-Kanal als Target zur Behandlung myokardialer Ischämien	3
1.2.1	Biophysikalische Eigenschaften des I _f -Kanals	3
1.2.2	Expression, Lokalisation und Funktion des I _f -Kanals	5
1.3	I_f-Kanalblocker zur Behandlung myokardialer Ischämien	5
1.3.1	Wirkmechanismus	5
1.3.2	Entwicklung der I _f -Kanalblocker	6
1.4	Populationspharmakokinetik	7
1.4.1	Grundlagen	7
1.4.2	Methoden der populationspharmakokinetischen Datenanalyse	8
1.5	Zielsetzung	11
2	KLINISCHE STUDIEN UND METHODEN	13
2.1	Phase-I-Studien von Cilobradin	13
2.1.1	Studiendesign und Probandenpopulation	13
2.1.2	Probengewinnung und Bioanalytik	17
2.2	Aufbereitung der klinischen Studiendaten	19
2.2.1	Datensatzaufbau	19
2.2.2	Vorbereitende Datenanalyse	20
2.3	Populationspharmakokinetische Datenanalyse	21
2.3.1	Kompartiment-Modelle	22
2.3.2	NLME-Regressionsmodell	24
2.3.2.1	Struktursubmodell	25
2.3.2.2	Pharmakostatistisches Submodell	26
2.3.2.3	Covariatensubmodell	30
2.3.2.4	Gesamtmodell	34
2.3.3	Modellbildungsstrategien	35
2.3.3.1	Allgemeines	35
2.3.3.2	Abschätzungsalgorithmen und –methoden	36
2.3.3.3	Statistische Beurteilung von Modellen	38
2.3.3.4	Graphische Beurteilung von Modellen	39
2.3.4	Modellevaluation	39
2.3.4.1	Interne Evaluation	39
2.3.4.2	Externe Evaluation	40
2.4	Statistische Verfahren und Beurteilung	41
2.4.1	Deskriptive Statistik	42
2.4.2	Korrelationsanalyse	42

3	ERGEBNISSE	44
3.1	Populationspharmakokinetische Datenbasis	44
3.1.1	Probanden- und Studiencharakteristika	44
3.1.2	Gemessene Konzentrations-Zeit-Verläufe von Cilobradin im Plasma	47
3.2	Populationspharmakokinetische Modellierung von Cilobradin: Entwicklung des Basismodells	52
3.2.1	Struktursubmodell	52
3.2.1.1	Untersuchung des Einflusses verschiedener Formulierungen	54
3.2.1.2	Weiterentwicklung der Modellstruktur	56
3.2.2	Pharmakostatistisches Submodell	62
3.2.2.1	Interindividuelle Variabilität	62
3.2.2.2	Residualvariabilität	68
3.3	Populationspharmakokinetische Modellierung von Cilobradin: Covariatenanalyse	69
3.3.1	GAM-Analyse	69
3.3.2	Covariatenanalyse in NONMEM	74
3.3.3	Modellverfeinerung des finalen Covariatenmodells	79
3.4	Finales populationspharmakokinetisches Modell	80
3.4.1	Abgeschätzte Modellparameter	80
3.4.2	Modellabgeschätzter Konzentrations-Zeit-Verlauf	84
3.4.3	Covariatenbeziehung	87
3.5	Modellevaluation	91
3.5.1	Interne Evaluation	91
3.5.2	Externe Evaluation	93
3.5.3	Vorhersagefehler	97
4	DISKUSSION	100
4.1	Pharmakokinetisches Profil und pharmakokinetische Variabilität von Cilobradin	100
4.2	Covariateneinfluss auf das pharmakokinetische Verhalten von Cilobradin	107
4.3	Beurteilung des entwickelten Modells von Cilobradin	109
4.4	Anwendungsmöglichkeiten des entwickelten Modells von Cilobradin	112
5	ZUSAMMENFASSUNG	117
6	SUMMARY	121
7	LITERATURVERZEICHNIS	125

8	ANHANG	133
8.1	Publikationsverzeichnis	133
8.2	Danksagung	134
8.3	Lebenslauf	135

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGE	Alter
AIC	Akaike-Informationskriterium
AP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BPSR	Systolischer Blutdruck in Ruhe, „Systolic Blood Pressure at Rest“
C	Konzentration
C_{sim}	Simulierte Konzentration
C_{max}	Maximalkonzentration
C_{min}	Minimalkonzentration
C_{obs}	Gemessene Konzentration, „Observed Concentration“
C_{pred}	Typische modellabgeschätzte Konzentration, „Predicted Concentration“
$C_{pred, I}$	Individuelle modellabgeschätzte Konzentration
CL	Totale Clearance
CV	Variationskoeffizient, „Coefficient of Variation“
D	Dosis
df	Anzahl der Freiheitsgrade, „Degrees of Freedom“
DOSE	Dosis
ELISA	Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay
ELS-Methode	Extended-Least-Square-Methode
F1	Absolute Bioverfügbarkeit
FDA	Food-and-Drug-Administration
FO	First-Order-Abschätzungsmethode
FOCE	First-Order-Conditional-Estimation-Methode
FOCE Interaktion	First-Order-Conditional-Estimation-Methode mit Interaktion
GAM	Stepwise-Generalized-Additive-Modeling
GDS	Gesamtdatensatz
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCN	Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Cation Channel

HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie, „High-Performance-Liquid-Chromatography“
HRR	Herzfrequenz in Ruhe, „Heart Rate at Rest“
HT	Körpergröße, „Height“
I _f	Depolarisierender Stromfluss (f für „funny“)
i.v.	intravenös
KA	Resorptionsgeschwindigkeitskonstante
K _{xy}	Geschwindigkeitskonstante K für den Übergang von Kompartiment x in Kompartiment y
KI	Konfidenzintervall
K _{po}	Datensatz mit allen der p.o.-Applikation der Kapsel zugehörigen Daten
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LLOQ	Untere Bestimmungsgrenze, „Lower Limit of Quantification“
L _{iv}	Datensatz mit allen der i.v.-Applikation der Lösung zugehörigen Daten
L _{po}	Datensatz mit allen der p.o.-Applikation der Lösung zugehörigen Daten
MDPE	Medianer Vorhersagefehler, „Median Prediction Error“
MDAPE	Medianer absoluter Vorhersagefehler, „Median Absolute Prediction Error“
n	Anzahl
NLME	Non-Linear-Mixed-Effects
NONMEM	Non-Linear-Mixed-Effects-Model/-Modeling
OFV	Objective-Function-Value
p.a.	nach Arzneistoffadministration, „post administrationem“
PD	Pharmakodynamik, pharmakodynamisch
PE	Vorhersagefehler, „Prediction Error“
PK	Pharmakokinetik, pharmakokinetisch
p.o.	peroral
r	Korrelationskoeffizient
SBA	Spezifisch bradykarde Substanz, „Specific Bradycardic Agent“
SIM _{intern}	Datensatz für die interne Modellevaluation
S3 _{gesamt}	Datensatz mit allen Daten der Studie 3

S3K _{po}	Datensatz mit allen der p.o.-Applikation der Kapsel zugehörigen Daten der Studie 3
S3L _{iv}	Datensatz mit allen der i.v.-Applikation der Lösung zugehörigen Daten der Studie 3
S3L _{po}	Datensatz mit allen der p.o.-Applikation der Lösung zugehörigen Daten der Studie 3
Q3	Interkompartimentelle Clearance zwischen dem zentralen und dem flachen peripheren Kompartiment
Q4	Interkompartimentelle Clearance zwischen dem zentralen und dem tiefen peripheren Kompartiment
R	Spannweite, „Range“
RSE	Relativer Standardfehler, „Relative Standard Error“
STDY	Studie
Tlag	Resorptionsverzögerungszeit, „Lag-Time“
TVPK	Typischer (= mittlerer) modellabgeschätzter Populationsparameter
V2	Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments
V3	Verteilungsvolumen des flachen peripheren Kompartiments
V4	Verteilungsvolumen des tiefen peripheren Kompartiments
V _{ss}	Verteilungsvolumen im Steady-State
WRES	Gewichtete Residuen, „Weighted Residuals“
WT	Körpergewicht, „Weight“
\bar{x}	Arithmetisches Mittel
\tilde{x}	Median
z _i	Individueller Covariatenwert
ε	Differenz zwischen individuellen modellabgeschätzten und gemessenen Daten (Random-Effects-Parameter)
ϕ	Vektor der Strukturparameter
η	Differenz zwischen individuellen modellabgeschätzten Parametern und Populationsparametern (Random-Effects-Parameter)
κ	Differenz zwischen individuellen Parametern für verschiedene Applikationen (Random-Effects-Parameter)
θ	Fixed-Effects-Parameter, typischer Modellparameter

π^2	Varianz von κ
σ^2	Varianz von ε
ω^2	Varianz von η
Θ	Vektor der Fixed-Effects-Parameter
Σ	Varianz-Kovarianz-Matrix von ε
Ω	Varianz-Kovarianz-Matrix von η

Hinweis

Ein Markenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.