
EINLEITUNG

1 EINLEITUNG

1.1 Myokardiale Ischämie

Eine myokardiale Ischämie zeichnet sich dadurch aus, dass dem Sauerstoffbedarf des Herzens eine nur unzureichende Sauerstoffzufuhr gegenübersteht, welches eine myokardiale Dysfunktion zur Folge haben kann [1]. Die häufigste Ursache einer myokardialen Ischämie ist eine Verminderung oder vollständige Unterbrechung der Durchblutung eines Herzmuskelbezirks infolge einer Atherosklerose der Koronararterien (koronare Herzkrankheit). Zu den wesentlich selteneren Ursachen zählen eine Aortenklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, schwere Anämie, Anomalien von Koronargefäßen und Koronarspasmen. Die myokardiale Ischämie kann klinisch asymptomatisch verlaufen, oder sich als Angina pectoris, Herzinfarkt oder gar als Sekundenherztod (Herzschlag) manifestieren. Ischämische Herzerkrankungen zählen zu den häufigsten Ursachen für Tod, Krankheit oder Arbeitsunfähigkeit in der westlichen Welt [2]. Im Jahr 2003 war die chronische ischämische Herzkrankheit mit 10.9 % die häufigste und der akute Myokardinfarkt mit 7.5 % die zweithäufigste Todesursache in Deutschland [3].

Ziel der pharmakotherapeutischen Behandlung myokardialer Ischämien ist die Wiederherstellung der metabolischen Balance zwischen Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffbedarf. Der Sauerstoffbedarf des Herzens wird hauptsächlich durch die Herzfrequenz [4-7] und weiterhin auch durch die myokardiale Kontraktilität und die myokardiale Wandspannung bestimmt. Der myokardiale Sauerstoffbedarf kann somit durch Reduzierung der Herzfrequenz verringert werden. Die Sauerstoffzufuhr kann durch Verlängerung der Diastolendauer, durch Senkung der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes und gegebenenfalls durch Beseitigung von Koronarspasmen erhöht werden. Die medikamentöse antiischämische Dauertherapie beruht gegenwärtig auf drei Säulen [8]: organische Nitrate, Calciumkanalblocker (1,4-Dihydropyridine, Substanzen vom Verapamil-Typ und Diltiazem-Typ) und kardioselektive Betarezeptorenblocker (β_1 -Blocker). Nitrate und Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ reduzieren den myokardialen Sauerstoffbedarf durch Verringerung der kardialen Vor- und Nachlast und verbessern die myokardiale Perfusion und damit die Sauerstoffzufuhr durch koronare Vasodilatation. Im Gegensatz dazu reduzieren β_1 -Blocker und Calciumkanalblocker vom Verapamil- und Diltiazem-Typ den myokardialen Sauerstoffbedarf überwiegend durch Verringerung der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität. In tierexperimentellen

und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Reduzierung der Herzfrequenz, auch als Bradykardisierung bezeichnet, ein wichtiger, dem antiischämischen Effekt der β_1 -Blocker und der Calciumkanalblocker Diltiazem und Verapamil zugrunde liegender Mechanismus ist [9-15]. Trotz ihrer erwiesenen Wirksamkeit ist die Gabe von β_1 -Blockern und Calciumkanalblockern aufgrund ihrer negativ inotropen Eigenschaften jedoch nicht unproblematisch. Infolge einer Reduktion der Kontraktilität kann es zu einer progressiven Verschlechterung der Funktion des ohnehin durch Ischämie geschädigten Myokards kommen [16;17]. Die Bedeutung der Bradykardisierung als Beitrag zur antiischämischen Wirkung wird dagegen durch zahlreiche epidemiologische Studien untermauert. In diesen konnte gezeigt werden, dass eine hohe Herzfrequenz ein Risikofaktor für globale und kardiovaskuläre Mortalität darstellt [18-23]. Demzufolge könnte eine Bradykardisierung als Therapieziel bzw. als prognostischer Therapieerfolg bei myokardialen Ischämien Erfolg versprechend sein [24]. Daher stellt die neuere Substanzklasse der I_f -Kanalblocker eine interessante Therapieoption dar. Die I_f -Kanalblocker wurden entwickelt, um – anders als mit den etablierten Arzneistoffen – eine spezifische Reduktion der Herzfrequenz ohne gleichzeitige Beeinflussung der myokardialen Kontraktilität, der linksventrikulären Funktion und des Blutdrucks zu erreichen [25-35].

1.2 I_f -Kanal als Target zur Behandlung myokardialer Ischämien

1.2.1 Biophysikalische Eigenschaften des I_f -Kanals

Der I_f -Kanal ist ein membranständiger Ionenkanal. Der über den I_f -Kanal vermittelte Ionenstrom wurde Ende der 1970er Jahre zunächst in verschiedenen Neuronen und kurz darauf im Herz identifiziert. Dieser Strom ist u.a. an der Ausbildung rhythmischer Erregungen durch Schrittmacherzellen entscheidend beteiligt [36-43]. Aufgrund seiner im Folgenden beschriebenen besonderen Eigenschaft wurde der Strom im Herz als I_f (f für „funny“), in Neuronen als I_q (q für „queer“) oder allgemein etwas nüchterner als I_h (h für „hyperpolarization-activated“) bezeichnet. Aufgrund seiner biophysikalischen Charakteristika findet man für den $I_f/I_q/I_h$ -Kanal auch häufig die Bezeichnung HCN-Kanal („Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Cation Channel“). Im Folgenden werden die Bezeichnungen I_f bzw. HCN verwendet.

Die besondere Eigenschaft des I_f -Kanals ist, dass seine Aktivierung im Gegensatz zu den verwandten spannungsabhängigen Ionenkanälen nicht durch Depolarisation, sondern durch Hyperpolarisation auf Potenziale von -50 bis -70 mV erfolgt. Je stärker die Hyperpolarisation, desto stärker der Einwärtsstrom von Kationen in die Zelle, durch welchen die langsame spontane Depolarisation am Ende eines Aktionspotenzials in kardialen und neuronalen Schrittmacherzellen initiiert wird. Dadurch steigt das Membranpotenzial langsam bis zur Schwelle der Aktivierung von L-Typ Calciumkanälen an, wodurch das nächste Aktionspotenzial ausgelöst wird (Abb. 1).

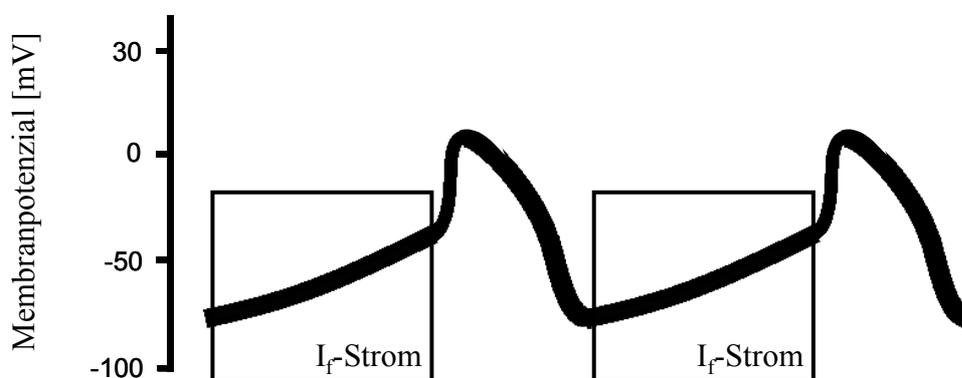


Abb. 1 Aktionspotenziale von mykardialen Schrittmacherzellen des Sinusknotens: I_f -Schrittmacherstrom verursacht die langsame diastolische Depolarisation (modifiziert nach [44])

Der I_f -Kanal ist hauptsächlich permeabel für Na^+ und K^+ , wobei der Kanal etwa viermal selektiver für K^+ als für Na^+ ist [45-48]. Unter physiologischen Bedingungen, d.h. bei Ruhepotenzialen nahe dem K^+ -Gleichgewichtspotenzial, wird I_f aufgrund der Ionenverhältnisse jedoch hauptsächlich von Na^+ getragen.

I_f wird durch das autonome Nervensystem reguliert. Durch Anwesenheit von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) wird die Kanalaktivierung beschleunigt, da cAMP über eine direkte Bindung an den Kanal [49] die Aktivierungsschwelle des Kanals zu positiveren Potenzialen verschiebt [49;50]. Dies führt zu einer Verkürzung der Depolarisationsphase. Ein Anstieg der cAMP-Konzentration in den kardialen Schrittmacherzellen hat also eine Zunahme der Herzfrequenz zur Folge [37]. Bei β -adrenerger Stimulation des Herzens, z.B. durch Adrenalin oder Isoprenalin, wird über das G_s -Protein des β -Adrenorezeptors die Adenylcyclase stimuliert und cAMP gebildet. Eine parasympathische Stimulation hingegen führt durch Erregung von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren zu einer Reduktion der intrazellulären

cAMP-Konzentration. Der I_f -Strom nimmt ab, die spontane initiale Depolarisation verläuft flacher und es resultiert eine Abnahme der Herzfrequenz [49;51;52].

1.2.2 Expression, Lokalisation und Funktion des I_f -Kanals

Derzeit sind 4 Isoformen des I_f -Kanals bekannt: HCN_1 , HCN_2 , HCN_3 , HCN_4 . Diese werden in unterschiedlichem Ausmaß v.a. im Herz, im Gehirn und in der Retina exprimiert.

Alle vier Isoformen werden im Gehirn exprimiert [53-55]. Der I_f -Strom erfüllt in den unterschiedlichen Neuronen des zentralen Nervensystems verschiedene komplexe Funktionen [56;57]. Neben der Rolle als Schrittmacher trägt der I_f -Strom zur Stabilisierung und Determinierung des Ruhepotenzials bei. Die cAMP-vermittelte Zu- bzw. Abnahme des I_f -Stroms führt zu einer Anhebung bzw. Senkung des Ruhepotenzials. Auf diese Weise kann die Erregbarkeit der Zelle, d.h. die Bereitschaft, auf eintreffende de- bzw. hyperpolarisierende Reize zu reagieren, moduliert werden.

In den Retina-Photorezeptorzellen, in denen der I_f -Strom vor über 20 Jahren erstmals entdeckt wurde [36], kommt fast ausschließlich HCN_1 vor. Der I_f -Strom ist an der Adaptation der Sensitivität bei stärkeren Lichtreizen durch Anhebung des Ruhepotenzials beteiligt [36;39;46;58;59].

Im Herz konnten die drei Isoformen HCN_1 , HCN_2 und HCN_4 identifiziert werden [60-64]. HCN_4 ist die vorherrschende Isoform im Sinusknoten und scheint für die kardiale Schrittmacherfunktion essenziell zu sein [65]. HCN_2 kommt ubiquitär im Herz vor. Experimente mit HCN_2 -defizienten Mäusen weisen darauf hin, dass die HCN_2 -Expression zur Funktion der nicht spontan aktiven Myozyten beiträgt [66]. Der HCN_1 -Kanal, dessen Relevanz für kardiale Funktionen bislang ungeklärt ist, wird im Herz nur schwach exprimiert.

1.3 I_f -Kanalblocker zur Behandlung myokardialer Ischämien

1.3.1 Wirkmechanismus

I_f -Kanalblocker sind Substanzen, deren erwünschte pharmakodynamische Wirkung eine Reduktion der Herzfrequenz ohne Beeinflussung anderer kardiovaskulärer Parameter wie der myokardialen Kontraktilität, der linksventrikulären Funktion und des Blutdrucks darstellt [25-35]. Deshalb bezeichnet man sie auch als spezifisch bradykarde Substanzen („Specific Bradycardic Agents“, SBA). Sie blockieren reversibel den I_f -Kanal in den kardialen Schrittmacherzellen.

macherzellen, indem sie in der kationischen Form von der Zellinnenseite angreifend im Kanal binden (z.B. Zatebradin, Ivabradin, Cilobradin) [67;68]. Voraussetzung für die Wirkung ist, dass der Kanal aktiv, d.h. geöffnet ist. Das Ausmaß der Blockade steigt also mit wachsender Stimulationsrate des Kanals. Man bezeichnet dieses Phänomen als „use-dependency“ [59;68-74]. Es gibt auch I_f-Kanalblocker, die den Kanal zusätzlich in geschlossener Konfiguration blockieren können (z.B. Alinidin, ZD7288) [75;76]. Durch Blockade des I_f-Kanals kommt es zu einer Reduktion des I_f-Stroms und infolgedessen zu einer Verlängerung der spontanen diastolischen Depolarisationsphase [30;77]. Daraus resultiert primär eine Reduzierung der Herzfrequenz und sekundär eine Steigerung der Koronardurchblutung [78]. Folglich wird sowohl der Sauerstoffbedarf reduziert als auch die Sauerstoffzufuhr erhöht, wodurch die Energiebilanz eines ischämischen Myokards verbessert wird.

1.3.2 Entwicklung der I_f-Kanalblocker

Durch die Entwicklung spezifisch bradykard wirkender Substanzen beabsichtigte man, die kardiodepressive Komponente der kardioselektiven β -Blocker zu eliminieren und gleichzeitig deren bradykarde Wirkung zu erhalten. Alinidin, ein N-substituiertes Imidazolin-Derivat des zentral antisymphotonisch wirkenden Clonidins, und Falipamil, ein Benzolactam-Derivat des Calciumkanalblockers Verapamil, die Ende der 1970er Jahre entwickelt wurden, schienen diese Anforderungen zu erfüllen [79;80]. Beide erzielten ihren bradykarden Effekt durch Blockade des I_f-Kanals in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens [81;82]. In den 1980er Jahren wurde Zatebradin, ein chemisches Derivat von Falipamil mit Benzazepinon-Struktur, bekannt. Dieses wirkte mit höherer Spezifität, stärker und länger als Falipamil [31]. Sowohl die Entwicklung von Alinidin als auch die von Falipamil und Zatebradin wurden jedoch aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. negativ inotroper Effekt, Blutdrucksenkung, Sehstörungen, Verlängerung des QT-Intervalls) [27;83-85] und nicht überzeugender Wirksamkeit [84;85] eingestellt. Die Suche nach Substanzen mit höherer Spezifität führte zur Entwicklung der Benzazepinon-Derivate Ivabradin und Cilobradin. Tierexperimentelle und erste klinische Ergebnisse wiesen auf eine potenzielle Bedeutung von Ivabradin bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris und Herzinsuffizienz hin [86-88]. Ivabradin (Procoralan[®]) ist am 25. Oktober 2005 von der europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen worden. Es ist bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris indiziert, die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Betablocker aufweisen.

Der in dieser Arbeit untersuchte I_f-Kanalblocker Cilobradin ((S)-(+)-1,3,4,5-Tetrahydro-7,8-dimethoxy-3-((1-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-piperidiny)-methyl)-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid, Abb. 2) wurde Erfolg versprechend in Tierversuchen getestet [68;89] und in der klinischen Entwicklung (Phase-I) untersucht. Versuche an isolierten Schrittmacherzellen wiesen darauf hin, dass Cilobradin den I_f-Kanal stärker blockierte als Zatebradin und Ivabradin [68].

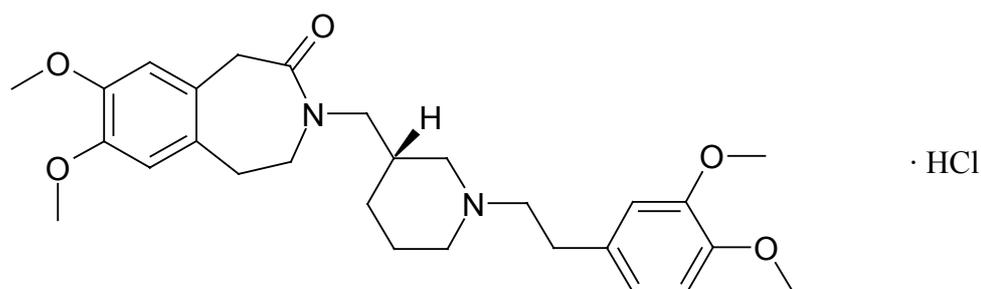


Abb. 2 Chemische Struktur von Cilobradin

1.4 Populationspharmakokinetik

1.4.1 Grundlagen

Die Populationspharmakokinetik untersucht das pharmakokinetische Profil und die Ursachen und Zusammenhänge der pharmakokinetischen Variabilität eines Arzneistoffs in einer Population [90;91]. Mit Hilfe von mathematischen Modellen werden mittlere, d.h. typische pharmakokinetische Parameter (z.B. Clearance, zentrales Verteilungsvolumen) und Variabilitätsparameter bestimmt [92]. Die typischen pharmakokinetischen Parameter reflektieren die zentrale Tendenz der vorliegenden Population. Die Variabilitätsparameter quantifizieren, wie stark sich z.B. die Parameter einzelner Probanden oder Patienten voneinander unterscheiden (interindividuelle Variabilität). Abhängig von der Methode der populationspharmakokinetischen Datenanalyse, s. 1.4.2, können darüber hinaus die individuellen pharmakokinetischen Parameter und der Einfluss unabhängiger Faktoren, so genannter Covariaten (erhobene Probanden- und Studiencharakteristika), auf die Pharmakokinetik des Arzneistoffs ermittelt werden. Dazu zählen beispielsweise demographische (Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße etc.), physiologische bzw. klinische (Organfunktion, Krankheitsstadium, Begleitmedikation, etc.), studienspezifische (Studienzentrum, Dosisgruppe, etc.) und genetische Faktoren sowie Lebensgewohnheiten (Raucherstatus, etc.). Von besonderem thera-

peutischen Interesse und Nutzen ist herauszufinden, welche der genannten Faktoren bei einem bestimmten Arzneistoff von Relevanz sind. Denn die relevanten Faktoren sind dafür verantwortlich, dass die Gabe der gleichen Arzneistoffdosis an verschiedene Individuen zu unterschiedlichen individuellen Plasmakonzentrationen führt. Zum Beispiel werden nach Gabe von Theophyllin, welches überwiegend hepatisch eliminiert wird, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion signifikant höhere Plasmakonzentrationen erreicht als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Die Halbwertszeit von Theophyllin kann nämlich bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion über 25 h betragen (Halbwertszeit bei normaler Leberfunktion: 7 – 9 h) [93]. Da es sich bei Theophyllin um einen Arzneistoff mit geringer therapeutischer Breite handelt, besteht bei diesen Patienten die Gefahr einer Intoxikation. Diese ließe sich durch eine entsprechende Dosisanpassung vermeiden, die bei Kenntnis des quantitativen Zusammenhangs zwischen Plasmakonzentration von Theophyllin und eingeschränkter Leberfunktion möglich ist.

1.4.2 Methoden der populationspharmakokinetischen Datenanalyse

Zur Ermittlung von populationstypischen pharmakokinetischen Parametern und ihrer Variabilität werden verschiedene Methoden eingesetzt [94-96]:

1. „Naive-Pooling“-Methode
2. Zwei-Stufen-Methode („Two-Stage-Approach“)
3. Nichtlineare Regressionsmethode unter Berücksichtigung gemischter (= feststehender/gemessener und zufälliger) Effekte („Non-Linear-Mixed-Effects Modeling-Approach“)

Bei der Naive-Pooling-Methode werden alle Konzentrations-Zeit-Daten vereint („gepoolt“). Die Daten werden folglich so behandelt, als ob sie von einem Individuum stammen würden. Anschließend passt man ein geeignetes Modell an die vereinten Daten an. Vorteil dieser Methode ist, dass selbst bei spärlicher Datenlage Populations-Parameterschätzungen möglich sind. Entscheidender Nachteil ist, dass die Individualität der geschätzten Parameter verloren geht. Die Bestimmung der interindividuellen Variabilität ist nicht möglich. Die Abweichung der gemessenen von den modellvorhergesagten Konzentrationen (Residualvariabilität) lässt sich zwar ermitteln, stellt jedoch ein Konglomerat aller Variabilitäten der im Pool enthaltenen Individuen sowie der Modellmisspezifikation etc. dar. Die Identifizierung und

Quantifizierung von Einflüssen unabhängiger Faktoren (s. 1.4.1) ist mangels individueller Parameter nicht möglich.

Bei der Zwei-Stufen-Methode werden in einem ersten Schritt alle pharmakokinetischen Parameter mittels vorliegender Plasmakonzentrationen für jedes einzelne Individuum abgeschätzt (individuelle Auswertung). Im einem zweiten Schritt wird die Verteilung der abgeschätzten Parameter aller Individuen unter Angabe entsprechender statistischer Kennzahlen (Mittelwert oder Median, Varianz) bestimmt. Die Untersuchung von Einflüssen unabhängiger Faktoren erfolgt anhand klassischer statistischer Methoden (z.B. schrittweise lineare Regression, Kovarianz-Analyse). Vorteil der Zwei-Stufen-Methode ist, dass die typischen pharmakokinetischen Parameter relativ präzise abgeschätzt werden. Ein Nachteil der Methode ist, dass vollständige Konzentrations-Zeitprofile pro Individuum für die individuelle Auswertung im ersten Schritt erforderlich sind. Darüber hinaus wird die interindividuelle Variabilität häufig systematisch zu hoch abgeschätzt, was durch Untersuchungen von simulierten Datensätzen gezeigt werden konnte [97-100]. Das bedeutet, dass die geschätzte interindividuelle Variabilität nicht der realen biologischen interindividuellen Variabilität entspricht. Dies ist dadurch zu erklären, dass jeder pharmakokinetische Parameter mit einem gewissen Fehler basierend auf den individuellen Konzentrations-Zeitverläufen ermittelt wird. Dieser Fehler wird im zweiten Schritt automatisch zur realen biologischen Variabilität hinzu addiert.

Um den systematischen Fehler zu eliminieren, wurde die Zwei-Stufen-Methode weiter entwickelt (Globale Zwei-Stufen-Methode, Bayesian Zwei-Stufen-Methode) [100]. Auch die weiterentwickelten Methoden erfordern viele Datenpunkte pro Individuum. Ist diese Voraussetzung nicht erfüllt, ermöglicht die nichtlineare Regressionsmethode unter Berücksichtigung gemischter Effekte („Non-Linear-Mixed-Effects(NLME)-Regressionsmethode“) die zuverlässige Bestimmung der populationspharmakokinetischen Parameter. Dabei werden die typischen pharmakokinetischen Parameter und die Verteilung der individuellen pharmakokinetischen Parameter entsprechend der individuellen Plasmakonzentrationsdaten in einem Schritt ohne vorherige individuelle Auswertung geschätzt. Anschließend können die individuellen Parameter anhand der Verteilung bestimmt werden. Die Bezeichnung „Mixed-Effects“ bedeutet, dass die Methode sowohl messbare Einflussfaktoren, so genannte „Fixed-Effects“ (z.B. Dosis, Alter), als auch zufällige Einflussfaktoren, so genannte „Random-Effects“ (z.B. zufällige bioanalytische Messfehler, Modellmissspezifika-

tion), berücksichtigt. Deshalb spricht man auch von einem so genannten „Non-Linear-Mixed-Effects-Model“ [101].

Die NLME-Regressionsmethode erlaubt die Verwendung von Daten verschiedener Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns. Für alle Individuen wird dasselbe Modell verwendet. Die Daten von allen Individuen werden simultan ausgewertet, wobei wenige Datenpunkte pro Individuum (z.B. Plasmakonzentrationen), im Einzelfall sogar 1 bis 2 Datenpunkte, ausreichend sind. In Abb. 3 sind die Konzentrations-Zeitpunkte von verschiedenen Individuen dargestellt. Mehrere Datenpunkte von einem Individuum sind durch eine rote Linie verbunden.

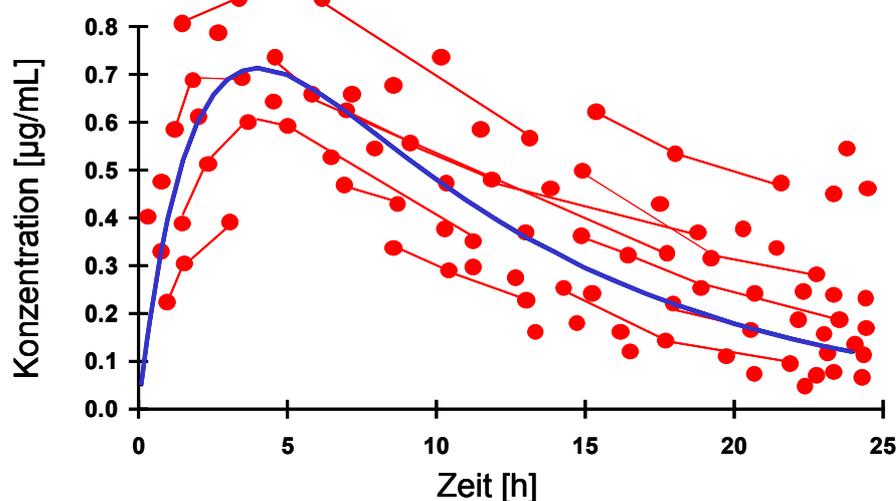


Abb. 3 Hypothetischer Datensatz für eine populationspharmakokinetische Datenanalyse

Die Abbildung zeigt, dass von einigen Individuen mehrere Datenpunkte vorliegen, von anderen Individuen nur ein Datenpunkt. Trotz des unbalancierten Designs tragen alle Datenpunkte zur Beschreibung des typischen Konzentrations-Zeit-Verlaufs bei, der in Abb. 3 als blauer Kurvenverlauf gekennzeichnet ist. Auf diese Weise werden für die gesamte Population typische pharmakokinetische Parameter sowie Variabilitätsparameter abgeschätzt.

Die Anwendung der populationspharmakokinetischen Datenanalyse in Wissenschaft, industrieller Forschung und Entwicklung hat mit der Verfügbarkeit von ausreichender Rechnerleistung und geeigneten Software-Programmen bedeutend zugenommen. Das Software-Programm NONMEM[®] („Non-Linear-Mixed-Effects-Model“) [102], das von Beal und Sheiner entwickelt wurde [103], war weltweit das erste verfügbare Programm und wird derzeit am häufigsten eingesetzt.

Seit den ersten grundlegenden Forschungsarbeiten vor ca. 30 Jahren [94] kommt die populationspharmakokinetische Datenanalyse in verschiedensten Bereichen zum Einsatz, u.a.

- zur Charakterisierung der Pharmakokinetik spezieller Populationen (z. B. pädiatrische Patienten [104], geriatrische Patienten [105], Tumorpatienten [106]),
- zur Erzeugung von Populationsparametern, die für den Bayesian Feedback-Prozess eines Therapeutischen-Drug-Monitorings notwendig sind [107;108],
- als wichtiges Werkzeug in der Arzneimittelentwicklung, um rationale Dosierungen für die Anwendung im klinischen Alltag zuzulassen, wie es die aktuellen Richtlinien der FDA [109] fordern.

1.5 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cilobradin durch eine umfassende populationspharmakokinetische Datenanalyse basierend auf den Daten von sechs Phase-I-Studien zu charakterisieren. Die Ergebnisse sollen die Grundlage für aufbauende pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen von Cilobradin in der Patientenzielpopulation bilden und einen wertvollen Beitrag zur Entwicklung rationaler Dosierungsstrategien von Folgestudien leisten.

Dies sollte durch folgende Strategie erreicht werden:

- Entwicklung eines populationspharmakokinetischen Modells zur Beschreibung des typischen Konzentrations-Zeit-Verlaufs und der pharmakokinetischen Variabilität von Cilobradin in Probanden.
- Untersuchung des Einflusses von erhobenen probanden- und studienspezifischen Charakteristika (Covariaten) auf die Pharmakokinetik von Cilobradin.
- Evaluierung des entwickelten populationspharmakokinetischen Modells und seiner Prädiktivität mit Hilfe der Daten der sechs Phase-I-Studien und mit Hilfe von externen Daten einer weiteren Phase-I-Studie von Cilobradin.