

---

## **DISKUSSION**

## 4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals ein umfassendes populationspharmakokinetisches Modell für Cilobradin, einen  $I_f$ -Kanalblocker mit spezifisch bradykarder Wirkung, entwickelt. Dieses Ziel wurde durch eine populationspharmakokinetische Datenanalyse auf der Grundlage von 2733 Plasmakonzentrationen aus sechs Phase-I-Studien mit einer Vielzahl unterschiedlicher Dosierungsschemata, u.a. mit neun verschiedenen Dosisgruppen und drei verschiedenen Formulierungen (p.o.-Lösung, p.o.-Kapsel, i.v.-Lösung), erreicht. Anschließend wurde das entwickelte Modell sowohl an dem der Modellentwicklung zugrunde liegenden Datensatz (= Ursprungsdatensatz) als auch an einem externen Datensatz evaluiert. Das entwickelte und evaluierte populationspharmakokinetische Modell beschreibt die pharmakokinetischen Charakteristika von Cilobradin. Dazu zählen das umfassend herausgearbeitete pharmakokinetische Profil und die verschiedenen Quellen der pharmakokinetischen Variabilität von Cilobradin nach Einfach- und Mehrfachapplikation. Die in Kapitel 3 vorgestellten Ergebnisse werden unter den folgenden Gesichtspunkten diskutiert:

- Pharmakokinetisches Profil und pharmakokinetische Variabilität von Cilobradin (4.1)
- Covariateneinfluss auf das pharmakokinetische Verhalten von Cilobradin (4.2)
- Beurteilung des entwickelten Modells von Cilobradin (4.3)
- Anwendungsmöglichkeiten des entwickelten Modells von Cilobradin (4.4)

### 4.1 Pharmakokinetisches Profil und pharmakokinetische Variabilität von Cilobradin

Das pharmakokinetische Profil von Cilobradin konnte am besten durch ein Drei-Kompartiment-Modell mit Resorptionskinetik erster Ordnung bei peroraler Arzneistoffapplikation und nullter Ordnung bei intravenöser Arzneistoffapplikation und mit Eliminationskinetik erster Ordnung bei p.o.- und i.v.-Applikation beschrieben werden. Bislang sind pharmakokinetische Untersuchungen ausschließlich zu den Strukturanaloga Zatebradin und Ivabradin, die auch zur Gruppe der  $I_f$ -Kanalblocker gehören, publiziert [27;114-116]. Beide Strukturanaloga haben dasselbe Benzazepinon-Grundgerüst und unterscheiden sich von Cilobradin durch die Substitution am Ringstickstoff. Anstelle eines Piperidinyllalkylsubstituenten besitzen beide Substanzen einen Aminoalkylsubstituenten. Die publizierten pharmakokinetischen Untersuchungen zu Zatebradin waren entweder nicht-

kompartimentelle oder kompartimentelle, individuelle Auswertungen, also Auswertungen ohne Populationsansatz [27;114]. Für Ivabradin entwickelten Duffull *et al.* ein populationspharmakokinetisches Modell zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs nach peroraler Einmal- und Mehrfachapplikation und intravenöser Einmalapplikation [116] auf der Grundlage von zwei verschiedenen Studien, die insgesamt 60 gesunde männliche Probanden umfassten. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit existierten für die Datenanalyse von Ivabradin neben den gemessenen Arzneistoffkonzentrationen zusätzlich Konzentrationen des aktiven Metaboliten S-18982, der in tierexperimentellen Studien nach intravenöser und peroraler Applikation ebenfalls eine die Herzfrequenz-reduzierende Wirkung zeigte [115]. Daher konnten sowohl Arzneistoff- als auch Metabolitenkonzentrationen simultan im Modell berücksichtigt werden. Hierdurch war ein im Vergleich zur vorliegenden Arbeit einfacheres Modell in Bezug auf die Muttersubstanz (= intakter Arzneistoff) ausreichend, welches aus zwei Kompartimenten bestand. Die individuelle kompartimentelle Analyse von Zatebradin [114] basierte auf einer Studie mit sechs Probanden, an die der Arzneistoff einmalig jeweils peroral als Lösung und als 20-min-Infusion im Cross-over-Design verabreicht wurde. Die Analyse ergab ein Zwei-Kompartiment-Modell zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs nach p.o.- und i.v.-Applikation, wobei die p.o.- und i.v.-Konzentrationen pro Proband simultan ausgewertet wurden. Eine potenzielle zweite Verteilungsphase und damit ein drittes Kompartiment konnte durch die vorliegenden Zatebradinkonzentrationen nicht beschrieben werden, da die später als 9 h nach Arzneistoffapplikation bestimmten Plasmakonzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen bzw. dieser entsprachen. Somit gingen nur die zu früheren Zeitpunkten gemessenen Plasmakonzentrationen in die Datenanalyse ein. Die entwickelte Kompartiment-Struktur für Cilobradin war also komplexer als die der Strukturanaloga (Drei-Kompartiment-Modell versus Zwei-Kompartiment-Modell). Die komplexere Kompartiment-Struktur von Cilobradin als intaktem Arzneistoff könnte dadurch erklärt werden, dass das Cilobradin-Modell ausschließlich den intakten Arzneistoff und keine potenziellen Metaboliten berücksichtigte. Außerdem lag für die Modellentwicklung – anders als bei Zatebradin [114] - eine ausreichende Anzahl gemessener Konzentrationen vor, um die periphere Verteilung in ein flaches und ein tiefes peripheres Kompartiment differenziert zu erfassen. Den pharmakokinetischen Profilen der drei I<sub>1</sub>-Kanalblocker war eine lineare Pharmakokinetik gemeinsam. Das bedeutet, dass die Arzneistofftransfers zwischen

den Kompartimenten (Verteilung) und die Elimination der Arzneistoffe ausschließlich einer Kinetik erster Ordnung folgten.

In der vorliegenden Arbeit konnte durch die simultane Auswertung der gemessenen Cilobradin-Plasmakonzentrationen nach p.o.- und i.v.-Applikation die absolute Bioverfügbarkeit von Cilobradin abgeschätzt werden. Es wurden Werte von 34 % (RSE = 6 %) nach p.o.-Applikation der Lösung und von 43 % (RSE = 7 %) nach p.o.-Applikation der Kapsel ermittelt. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass über 50 % der applizierten Cilobradindosis die systemische Zirkulation nicht erreichten. Dies bestätigt die Ergebnisse der nichtkompartimentellen Analyse der Studie 3: Laut Angaben des Sponsors betrug die absolute Bioverfügbarkeit nach p.o.-Applikation der Lösung 36 % und nach p.o.-Applikation der Kapsel 41 %. Für Ivabradin und Zatebradin wurden mittlere absolute Bioverfügbarkeiten ähnlicher Größenordnung nach p.o.-Applikation als Lösung von  $40 \pm 14$  % und  $53 \pm 17$  % (unterschiedliche Dosisgruppen) [115] bzw.  $45 \pm 17$  % und  $51.5 \pm 17.8$  % (unterschiedliche Bestimmungsmethoden) [114] ermittelt. Im Vergleich zu den Bioverfügbarkeiten der  $I_f$ -Kanalblocker hatte der strukturell sehr ähnliche Calciumkanalblocker Verapamil, der Ausgangssubstanz für die Entwicklung der  $I_f$ -Kanalblocker mit Benzazepinon-Struktur war [33], eine noch geringere Bioverfügbarkeit von 10 – 22 % [129]. Die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs wird im Wesentlichen durch seine Freisetzung aus der Darreichungsform, durch seine Auflösung und Resorption sowie durch weitere dem Erreichen der systemischen Zirkulation vorgeschaltete Prozesse, wie z.B. durch eine gastrointestinale und/oder hepatische First-Pass-Metabolisierung, beeinflusst. Die Freisetzung von Cilobradin aus der Darreichungsform und die Arzneistoffauflösung schienen im untersuchten Fall keinen Einflussfaktor darzustellen, da die absolute Bioverfügbarkeit nach p.o.-Applikation der Kapsel durch das Populationsmodell signifikant höher abgeschätzt wurde als nach p.o.-Applikation der Trinklösung und es zu keiner Überschneidung der entsprechenden 90 %-Konfidenzintervalle (90 %-KI) kam (90 %-KI<sub>F1Lsg</sub>: 29 %, 37 %; 90 %-KI<sub>F1Kps</sub>: 38 %, 50 %). Laut Angaben des Sponsors besaß Cilobradin in wässriger Lösung eine geringere Stabilität als in fester Form. Die Tendenz der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse widerspiegelnd könnte die geringere Stabilität von Cilobradin in wässriger Lösung die Ursache der geringeren Bioverfügbarkeit nach p.o.-Applikation der Trinklösung sein. Eine abschließende Aussage ist jedoch aufgrund fehlender quantitativer Angaben zur Stabilität von Cilobradin nicht möglich. Daher sollten Untersuchungen zur Stabilität der in den Klinischen Studien verabreichten Formulierungen

zur Überprüfung dieser Hypothese herangezogen werden. Studien über die Resorption von Cilobradin sind bislang nicht publiziert worden. Laut Angaben des Sponsors zeichnet sich Cilobradin durch eine hohe Löslichkeit, schnelle Auflösung und hohe Permeabilität aus. Es wurden jedoch keine nach dem BCS (Biopharmaceutics Classification System) [130] geforderten Untersuchungen durchgeführt. Daher wird angenommen, dass Cilobradin eine Substanz der BCS-Klasse 1 ist, für die der Resorptionsprozess keinen wesentlichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit ausüben soll. Dagegen gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die relativ geringe Bioverfügbarkeit von Cilobradin hauptsächlich durch einen gastrointestinalen und/oder hepatischen First-Pass-Metabolismus verursacht wurde, wie es für Zatebradin [114] und Verapamil [131;132] bereits beschrieben wurde. Daten zur Metabolisierung von Cilobradin liegen jedoch bislang nicht vor. Bei Zatebradin wurde neben der Bioverfügbarkeit die Resorptionsquote einer an gesunde Probanden verabreichten Trinklösung von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Zatebradin bestimmt, wodurch sowohl intaktes Zatebradin als auch seine gebildeten Metaboliten erfasst wurden. Die Resorptionsquote betrug knapp 80 %. Aus der hohen Resorptionsquote und der trotzdem vergleichsweise geringen Bioverfügbarkeit von Zatebradin wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass ein First-Pass-Metabolismus die systemisch verfügbare Menge an intaktem Zatebradin entscheidend verringerte.

Auf der Grundlage des entwickelten Populationsmodells ergaben sich für Cilobradin Steady-State-Verteilungsvolumina ( $V_{ss}$ ) von 95.6 L und 130 L bei peroraler bzw. intravenöser Applikation. Diese wurden durch die Ergebnisse der nichtkompartimentellen Analyse der Studien 2 und 3 bestätigt, in der Steady-State-Verteilungsvolumina zwischen 81 L und 100 L bei intravenöser Applikation berechnet wurden (Daten des Sponsors). Für Zatebradin und Ivabradin wurden ebenfalls vergleichbar große  $V_{ss}$  ermittelt: Die individuelle kompartimentelle Auswertung für Zatebradin ergab ein  $V_{ss}$  von  $120 \pm 53$  L (Wert umgerechnet für ein durchschnittliches Körpergewicht von 75 kg) [114], die nicht-kompartimentelle Analyse von Ivabradin lieferte einen Wert von  $116 \pm 35$  L ( $n = 17$ ) [115], in beiden Fällen bei intravenöser Applikation. Die populationspharmakokinetische Analyse von Ivabradin dagegen lieferte ein ungewöhnlich hohes abgeschätztes  $V_{ss}$  von 860 L. Die Qualität der zugrunde liegenden Studiendaten wurde jedoch von den Autoren selbst kritisch bewertet [116]. Verteilungsvolumina in der für Cilobradin und seine Strukturanaloga ermittelten Größenordnung deuten auf eine extensive Gewebeverteilung des Arzneistoffs hin. Für verschiedene Arzneistoffe konnte gezeigt werden, dass das Verteilungsvolumen mit der Lipophilie positiv korrelierte [133;134].

Die Lipophilie kann mittels des Verteilungskoeffizienten  $\log P$  [135] abgeschätzt werden. Der  $\log P$ -Wert ist dann positiv, wenn die Löslichkeit einer Substanz im organischen Lösungsmittel (üblicherweise Octanol) größer ist als im wässrigen Milieu (pH 7.4). Der  $\log P$ -Wert von Cilobradin wurde mit 1.0 (Angaben des Sponsors) und für Zatebradin mit 0.6 [136] angegeben. Für das strukturell sehr ähnliche Verapamil, das mit einem  $\log P$ -Wert von 2.72 [114] deutlich lipophiler als die  $I_f$ -Kanalblocker ist, wurde eine noch stärkere Gewebeverteilung beschrieben: Je nach Autor schwanken die Angaben zu  $V_{ss}$  zwischen  $158 \pm 27$  L und  $385 \pm 83$  L bei i.v.-Applikation [137-140].

Die Gesamtclearance von Cilobradin betrug 21.5 L/h bzw. 358.3 mL/min und überstieg somit deutlich dessen renale Clearance von 60-80 mL/min (Angaben des Sponsors). Dieser Befund deutet auf weitere, extrarenale Eliminationswege hin, beispielsweise auf einen hepatischen Metabolismus, der auch bei dem vermuteten First-Pass-Metabolismus zu erwarten wäre. In Übereinstimmung dazu betrug die renale Clearance des Strukturanalogons Zatebradin nur 24 % seiner Gesamtclearance von 37.8 L/h (umgerechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 75 kg) [114], während Metaboliten in Plasma, Urin und Fäzes nachgewiesen werden konnten.

Das pharmakokinetische Profil von Cilobradin wies vom Applikationsweg abhängige Charakteristika auf. Den größten Unterschied zwischen p.o. und i.v. zeigte die erste Verteilungsphase des Arzneistoffs. Dies ergab sich durch separate Analyse der i.v.- und p.o.-Konzentrationen und wurde entsprechend in dem für i.v.- und p.o.-Konzentrationen gemeinsamen Modell durch separate Abschätzung der Parameter  $V_2$ ,  $V_3$  und  $Q_3$  für i.v. und p.o. berücksichtigt. Nach i.v.-Applikation schien sich der Arzneistoff zwischen dem zentralen und dem flachen peripheren Kompartiment deutlich schneller zu verteilen als nach p.o.-Applikation. Die Geschwindigkeitskonstanten  $K_{23}$  und  $K_{32}$ , die diese Verteilungsphase charakterisierten, waren bei i.v. um mehr als das Fünffache bzw. Neunfache größer als bei p.o. Es zeigte sich, dass die gemeinsame Abschätzung der genannten Parameter basierend auf allen Konzentrationen eine schnelle erste Verteilungsphase ( $Q_3 = 94.3$  L/h mit  $K_{23} = 3.57$  h<sup>-1</sup> und  $K_{32} = 1.90$  h<sup>-1</sup>), wie sie ausschließlich unter Zugrundelegung der i.v.-Konzentrationen zu sehen war, und eine schnelle Resorptionsphase mit einem extrem hohen  $K_A$ -Wert (p.o.-Lösung: 1.39 h<sup>-1</sup>, p.o.-Kapsel 2.12 h<sup>-1</sup>) ergab. Dies bedeutet, dass das Resorptions- und frühe Verteilungsverhalten nach peroraler Applikation von Cilobradin ohne entsprechende Berücksichtigung der verschiedenen Applikationswege im gemeinsamen Modell durch die

i.v.-Konzentrationen dominiert wurde und nicht den Ergebnissen der ausschließlich auf den p.o.-Konzentrationen basierenden Auswertungen (langsamere Resorption mit  $KA < 0.435 \text{ h}^{-1}$  und langsamere erste Verteilung mit  $Q3 < 10.8 \text{ L/h}$ ,  $K23 < 1.2 \text{ h}^{-1}$  und  $K32 < 0.9 \text{ h}^{-1}$ ) entsprach. Die vom Applikationsweg abhängigen Charakteristika lassen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit darauf zurückführen, dass die schnelle initiale Verteilung des Arzneistoffs durch den Resorptionsprozess und den anzunehmenden First-Pass-Metabolismus nach p.o.-Applikation maskiert wurde und demzufolge nicht als schnelle Verteilung erkennbar war. Daraus lässt sich ableiten, dass der Resorptionsprozess und First-Pass-Metabolismus nach p.o.-Applikation geschwindigkeitsbestimmend für den initialen Konzentrations-Zeit-Verlauf zu sein schienen, also langsamer ablaufen mussten als die initiale Verteilungsphase. Einen Hinweis darauf geben die durch das finale Populationsmodell auf Grundlage der i.v.-Konzentrationen berechneten Werte für  $K23$  und  $K32$  ( $4.07 \text{ h}^{-1}$  bzw.  $1.89 \text{ h}^{-1}$ ), die deutlich größer als die abgeschätzte Resorptionsgeschwindigkeitskonstante  $KA$  ( $KA_{\text{max}} = 0.43 \text{ h}^{-1}$ ) waren. Nach i.v.-Applikation war die initiale Verteilung als schnelle Verteilung sichtbar, da Resorptionsprozess und First-Pass-Metabolismus umgangen wurden. Weiterhin war zum einen eine ausreichende Anzahl an Plasmakonzentrationen zur Beschreibung dieser Phase vorhanden. Zum anderen erfolgten die Probenentnahmen nach Infusionsende in kurzen Zeitabständen (20-min-Infusion, Probenentnahme: 21, 25, 30, 45 min, 1 h p.a.). Dazu zeigt der typische Konzentrations-Zeit-Verlauf, der in Abb. 38 (s. 3.4.2) für alle drei Formulierungen nach Einmalapplikation von 10 mg Cilobradin dargestellt ist, deutlich einen stark abfallenden Kurvenverlauf bei i.v.-Applikation nach Infusionsende, während die Konzentrations-Zeit-Kurven nach p.o.-Applikation im gleichen Zeitraum ansteigen. Die i.v.-Kurve geht bei ca.  $t = 1 \text{ h}$  in einen flacheren Verlauf über. Zu diesem Zeitpunkt sind die p.o.-Maximalkonzentrationen gerade erreicht. Die schnelle initiale Verteilung nach i.v.-Applikation, die nach p.o.-Applikation nicht sichtbar ist, ist der Grund für das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass ein Drei-Kompartiment-Modell bei separater Analyse der i.v.-Konzentrationen notwendig und ein Zwei-Kompartiment-Modell bei separater Analyse der p.o.-Konzentrationen ausreichend war, s. 3.2.1.2. Das beschriebene Phänomen ist nicht unüblich [112] und zeigte sich auch bei der populationspharmakokinetischen Datenanalyse von Ivabradin. In Analogie zu der vorliegenden Arbeit wird in zwei Publikationen zu Ivabradin berichtet, dass bei separater Analyse der i.v.- und p.o.-Konzentrationen ein Drei-Kompartiment-Modell die i.v.-Konzentrationen und ein Zwei-Kompartiment-Modell die p.o.-Konzentrationen besser beschrieb [115;116]. Die

simultane Analyse der i.v.- und p.o.-Konzentrationen von Cilobradin führte zu einem Drei-Kompartiment-Modell, in dem die adäquate Berücksichtigung der vom Applikationsweg abhängigen Charakteristika durch separate Abschätzung der Parameter  $V_2$ ,  $V_3$  und  $Q_3$  für i.v. und p.o. gelang. Derartige Unterscheidungen wurden bei der simultanen Analyse der i.v.- und p.o.-Konzentrationen von Ivabradin nicht getroffen.

Im pharmakostatistischen Modell gelang es, die zufällige, nicht erklärbare Variabilität in zwei hierarchisch gegliederte Komponenten zu zerlegen:

- die interindividuelle Variabilität, d.h. die Variabilität zwischen den Probanden
- die Residualvariabilität, d.h. die beispielsweise durch Fehler in der quantitativen Bestimmung von Cilobradin verbleibende Variabilität

Eine interindividuelle Variabilität konnte für die Parameter  $CL$ ,  $F_{1Lsg/Kps}$ ,  $KA$ ,  $V_{2iv}$  ermittelt werden. Insgesamt bewegte sich die interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Cilobradin in einem moderaten Bereich zwischen 15 % und 46 % (CV). Dies bedeutet, dass sich bei gleicher Dosis die für die Probanden vorhergesagten Konzentrationen mäßig unterschieden. Ein signifikanter Unterschied der individuellen Gesamclearance (CV = 25 %) ist für eine Vielzahl von Arzneistoffen schon seit langem bekannt. Pharmakogenetische Polymorphismen sind häufig die Ursache von pharmakokinetischen Unterschieden: An der Gesamteliminationsleistung sind beispielsweise Enzyme oder Transportproteine beteiligt, von denen interindividuell verschiedene Genotypen existieren, aus denen unterschiedliche Phänotypen resultieren können. Interindividuell unterschiedliche Enzym- oder Transporteraktivitäten sind die Folge, wodurch Unterschiede in der individuellen Eliminationsleistung hervorgerufen werden [141]. Bei Cilobradin kann es sich um keinen ausgeprägten Polymorphismus handeln, da der CV der Gesamclearance nicht größer als 25 % war. Pharmakogenetische Unterschiede bewirken ebenfalls eine interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit für viele Substanzen, die einer starken (First-Pass-)Metabolisierung unterliegen. Bei Cilobradin wurde die interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit mit 36 % abgeschätzt. Vergleichbare Variationskoeffizienten für die Bioverfügbarkeit wurden bei der individuellen kompartimentellen Analyse von Zatebradin (35 – 38 %) [114] und bei der individuellen nichtkompartimentellen Analyse von Ivabradin (35 %) [115] ermittelt.

Die ermittelte Residualvariabilität war mit 26 % verhältnismäßig gering. Sie war jedoch deutlich größer als die Impräzision der analytischen Bestimmungsmethoden (HPLC und ELISA), die laut Angaben des Sponsors jeweils kleiner als 8 % war. Demzufolge spiegelt die



Residualvariabilität nicht nur den Fehler in der analytischen Bestimmung von Cilobradin wider. Vielmehr scheinen weitere Faktoren wie z.B. falsch dokumentierte Dosierungs- und Probenentnahmezeitpunkte, Missspezifikationen des Modells oder eine Interoccasion-Variabilität eine Rolle zu spielen.

## 4.2 Covariateneinfluss auf das pharmakokinetische Verhalten von Cilobradin

Mit Hilfe der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Covariatenanalyse wurde erstmals der Einfluss von Covariaten auf die Pharmakokinetik von Cilobradin untersucht. Zu anderen  $I_T$ -Kanalblockern gibt es bislang keine publizierten Untersuchungen zu Covariateneinflüssen. Die Covariatenanalyse bei Cilobradin ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Studienparameter verabreichte Cilobradindosis und der Resorptionsgeschwindigkeitskonstante  $KA$ . Die untersuchten demographischen Parameter Alter, Körpergröße und Körpergewicht, die klinisch-chemischen Parameter Herzfrequenz in Ruhe, systolischer und diastolischer Blutdruck in Ruhe, Kreatininclearance, AST, ALT, GGT, AP und LDH sowie die weiteren studienspezifischen Parameter Studie, verabreichte Formulierung und analytische Bestimmungsmethode zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cilobradin. Die Covariaten Dosis, Alter und AP deuteten zwar jeweils graphisch auf einen Zusammenhang mit der individuellen  $CL$  bzw. mit den individuellen Random-Effects-Parametern  $\eta_{i,CL}$  hin. Ihre Signifikanz im Populationsmodell war jedoch statistisch grenzwertig. Dies könnte ein Hinweis auf eine klinische Relevanz bei Patienten sein und erfordert eine Überprüfung der entsprechenden Zusammenhänge in einer Population mit einer breiteren Streuung der Covariatenwerte bzw. in der Zielpopulation mit Patienten. Der einzige gefundene statistisch signifikante Zusammenhang zwischen Dosis und  $KA$  konnte am besten mit Hilfe einer positiven Sättigungsfunktion beschrieben werden (s. 3.4.3, Abb. 41). Dabei nahm  $KA$  im unteren Dosisbereich bis 5 mg mit steigender Dosis stark zu, im oberen Dosisbereich ab 5 mg war die Änderung des  $KA$ -Wertes mit steigender Dosis nur noch gering. Vereinfacht bedeutet das - zumindest für den untersuchten Dosisbereich - kleine  $KA$ -Werte bei den niedrigen Dosen und große  $KA$ -Werte bei den hohen Dosen. Daraus folgt, dass der Anteil, der pro Zeiteinheit resorbiert wurde, bei höheren Dosen größer war als bei niedrigen Dosen. Höhere Dosen wurden also mit einer höheren Geschwindigkeit resorbiert. Die gefundene dosisabhängige Resorptionskinetik schien jedoch

keinen Einfluss auf die Arzneistoffmenge ausgeübt zu haben, die insgesamt vom Körper aufgenommen wurde. Diese hätte in einer alleinigen dosisabhängigen Bioverfügbarkeit resultiert, die jedoch nicht beobachtet wurde. Während eine Zunahme von KA mit steigender Dosis bislang noch für keine Substanz beschrieben wurde, zeigten Funaki et al. für Cimetidin eine Zunahme von KA durch gleichzeitige Gabe von Metoclopramid, das den intestinalen Blutfluss erhöhte [142]. Zwar wurde häufig in der Literatur über dosisabhängige Resorptionskinetiken von Arzneistoffen berichtet, allerdings wurde stets eine positive (z.B. Propranolol, Cyclosporin, Cyanamid) oder negative (z.B. Amoxicillin) Korrelation der Dosis mit der Bioverfügbarkeit, nicht mit KA, infolge von Sättigungsphänomenen innerhalb der Resorptionsphase gezeigt [143-146].

Bei der gefundenen dosisabhängigen Resorptionskinetik von Cilobradin handelte es sich vermutlich um keine substanzspezifische pharmakokinetische Eigenschaft, sondern um einen systemimmanenten Effekt. Es ist möglich, dass die Resorptionsphase von Cilobradin noch misspezifiziert ist, wodurch die Signifikanz des gefundenen Doseinflusses verursacht wurde. Bisher wurde im Populationsmodell für Cilobradin eine einfache Resorptionskinetik erster Ordnung angenommen, da diese den Resorptionsprozess ausreichend gut zu beschreiben in der Lage war und die Etablierung anderer Kinetiken (nullte Ordnung, Kombination aus nullter und erster Ordnung, Multisegmentmodell) nicht erfolgreich gelang. Analog zur vorliegenden Arbeit wurde auch für Ivabradin eine Resorptionskinetik erster Ordnung zugrunde gelegt [115;116]. Ein komplexerer Resorptionsmechanismus konnte bei der Datenanalyse von Zatebradin gezeigt werden [114]. Zur Charakterisierung der Resorptionsphase wurde ein Multisegment-Resorptionsmodell [147] mit drei verschiedenen Resorptionsfraktionen herangezogen. Hiermit wurde das multiple Peak-Phänomen (mehrere Maximalkonzentrationen), das bei Zatebradin im Zeitintervall von 0.5 - 3 h nach Applikation zu beobachten war, zuverlässig beschrieben. Ein Multisegment-Resorptionsmodell ließ sich für Cilobradin dagegen nicht etablieren. Zum einen lieferten die Plasmaprofile von Cilobradin keinen Hinweis auf ein multiples Peak-Phänomen. Zum anderen könnte die Existenz eines solchen Phänomens aufgrund von nicht ausreichend geringen Messabständen der Plasmakonzentrationen im Zeitintervall von 1 – 3 h nach Applikation unerkannt geblieben sein. Folglich sollten in weiterführenden Studien die Messabstände der Plasmakonzentrationen im relevanten Zeitintervall verringert werden.

Es gibt deutliche Anhaltspunkte dafür, dass die Signifikanz dieses Covariateneinflusses weniger auf eine Missspezifikation der Resorptionskinetik, sondern vielmehr auf bestimmte Konzentrationen mit geringem Informationsgehalt zurück zu führen ist, die der Modellentwicklung zugrunde lagen. Diese Annahme begründet sich zum einen darin, dass sich die Modellanpassung nach Inkorporation der Covariate ausschließlich für die gemessenen Minimalkonzentrationen in Studie 7 deutlich verbessert hat, s. 3.4.3. Diese Minimalkonzentrationen, die nahe der analytischen Bestimmungsgrenze lagen, hatten zwar einen Einfluss auf die Abschätzung der Resorptionsphase, sie wurden jedoch nicht während der Resorptionsphase gemessen. Zum anderen konnte der Covariateneinfluss durch das finale populationspharmakokinetische Modell unter Verwendung eines externen Datensatzes nicht beschrieben werden, obwohl dieser im Vergleich zu dem für die Modellentwicklung verwendeten Datensatz noch niedrigere Dosisgruppen mit einer ausreichenden Anzahl an Konzentrationen innerhalb der Resorptionsphase umfasste: Unter Verwendung des externen Datensatzes konnte die Covariatenbeziehung als einziger Parameter nicht sinnvoll abgeschätzt werden. Außerdem zeigten die Simulationen auf der Grundlage des externen Datensatzes, dass das Vorhersagevermögen des entwickelten Modells mit Berücksichtigung der Covariate besonders für die Maximalkonzentrationen niedriger Dosisgruppen deutlich schlechter war als ohne Berücksichtigung der Covariate. Die Covariatenbeziehung wurde dennoch im finalen populationspharmakokinetischen Modell beibehalten, da es mit den der Modellentwicklung zugrunde gelegten Daten das statistisch signifikant bessere Modell war. Die Anwendung des Modells auf Daten aus Folgestudien wird eine abschließende Entscheidung über den Verbleib der Covariatenbeziehung im finalen Modell ermöglichen.

### **4.3 Beurteilung des entwickelten Modells von Cilobradin**

Das in der vorliegenden Arbeit entwickelte populationspharmakokinetische Modell schätzte mit Hilfe der FOCE Interaktion-Methode alle Struktur- und Variabilitätsparameter von Cilobradin - mit Ausnahme der Resorptionsverzögerungszeit Tlag - zuverlässig mit geringen Impräzisionen von höchstens 28 % ab. Die höhere Impräzision von 52 % des Parameters Tlag, die häufig auch bei anderen Arzneistoffen beobachtet wurde, war wahrscheinlich dadurch bedingt, dass Messdaten früher Probenentnahmezeitpunkte von 10 min nach Applikation und weniger nicht zur Verfügung standen. Möglicherweise ließe sich Tlag unter Zugrundlegung eines Transit-Kompartiment-Modells präziser abschätzen, welches diesen

Parameter durch eine Kette von Transit-Kompartimenten, die der Arzneistoff vor seiner Resorption durchläuft, mechanistisch besser beschreibt [148].

Darüber hinaus zeigten die Goodness-of-Fit-Abbildungen des entwickelten finalen Modells keine systematischen Abweichungen. Es kann also geschlussfolgert werden, dass das Modell ausreichend gut an die Cilobradin-Konzentrationen der 6 Phase-I-Studien angepasst war.

Weiterführend sollte im Rahmen dieser Arbeit das entwickelte populationspharmakokinetische Modell mit einem externen Datensatz evaluiert werden. Externe Evaluationsmethoden besitzen gegenüber internen den Vorteil, dass ihre Aussagekraft in Hinblick auf die Allgemeingültigkeit eines Modells deutlich höher ist. Die externe Modellevaluation stellt folglich die stringenteste Methode zur Beurteilung eines entwickelten Modells dar [127;149], da die Übertragbarkeit des Modells auf Daten eines anderen Ursprungs, z.B. einer anderen Studie mit einem anderen Studiendesign, getestet wird. Die geringere Aussagekraft interner Evaluationsmethoden ist darauf zurückzuführen, dass diese ausschließlich auf die Daten zurückgreifen, mit denen das Modell entwickelt wurde. Interne Evaluationsmethoden werden ausschließlich dann angewandt, wenn keine externen Daten verfügbar sind. Der in dieser Arbeit verwendete externe Datensatz umfasste eine andere Probandenpopulation und teils andere Dosisgruppen als der Datensatz, der der Modellentwicklung zugrunde lag (Ursprungsdatensatz). Das Populationsmodell für Cilobradin ließ sich erfolgreich auf den externen Datensatz anwenden. Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung des externen Datensatzes - mit Ausnahme der Covariatenbeziehung - ähnliche typische populationspharmakokinetische Parameter abgeschätzt wurden wie unter Verwendung des Ursprungsdatensatzes. Weiterhin lagen die gemessenen Konzentrationen des externen Datensatzes nach Entfernen der Covariatenbeziehung aus dem Modell überwiegend im auf Basis des Populationsmodells simulierten 90 %-Vorhersageintervall. Die externe Modellevaluation von Cilobradin belegte die gute Prädiktivität, Robustheit und allgemeine Verwendbarkeit des entwickelten Modells zur Vorhersage von Cilobradin-Konzentrationen unterschiedlichen Ursprungs.

Die Simulationen des Ursprungs- und des externen Datensatzes ließen eine unterschätzende Tendenz des Modells erkennen. So spiegelten die simulierten medianen Konzentrationen überwiegend den mittleren bis unteren Bereich der entsprechenden gemessenen Konzentrationen wider, s. 3.5.1, Abb. 44, 45 und 3.5.2, Abb. 48. Außerdem wurde für den medianen Vorhersagefehler jeweils ein negativer Wert berechnet. In beiden Fällen besaß dieser ein sehr

großes Konfidenzintervall und sollte daher vorsichtig interpretiert werden. Die unterschätzende Tendenz des Modells war hinsichtlich der Vorhersagen der Konzentrationen des Ursprungsdatensatzes im Vergleich zu denjenigen der externen Konzentrationen weniger stark ausgeprägt (MDPE: -4 % versus -17 %). Dies ist nicht ungewöhnlich, da die Konzentrationen des Ursprungsdatensatzes diejenigen waren, mit denen das Modell entwickelt wurde. Folglich ist generell eine bessere Modellanpassung an die Konzentrationen des Ursprungsdatensatzes als an diejenigen des externen Datensatzes zu erwarten. Bei dem Vergleich ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich die Simulationen und damit die Berechnung der Vorhersagefehler der Konzentrationen des Ursprungsdatensatzes nur auf die Konzentrationen aus der 10 mg-Dosisgruppe beschränkten. Die Simulationen und die Berechnung der Vorhersagefehler der externen Konzentrationen umfassten hingegen die gemessenen Konzentrationen der Dosisgruppen 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg. Da bei der Modellentwicklung die Dosisgruppe 10 mg überrepräsentiert war (56 % aller Konzentrationen entstammten dieser Dosisgruppe), ist es folglich auch denkbar, dass das Modell generell Konzentrationen der Dosisgruppe 10 mg präziser vorhersagte als Konzentrationen niedrigerer Dosisgruppen.

Populationspharmakokinetische Modelle werden im Allgemeinen u.a. zur Ermittlung optimaler Dosierungsschemata für eine bestimmte Population, z.B. Patienten, zum Erreichen gewünschter Zielkonzentrationen eingesetzt [127]. Wird das Populationsmodell von Cilobradin für diesen Zweck herangezogen, so könnte sich die unterschätzende Tendenz des Modells auf die Pharmakotherapie folgendermaßen auswirken: Die tatsächlichen Konzentrationen, die im Patienten nach Einnahme der berechneten Dosis erreicht werden, wären höher als die angestrebten. Dies könnte bedeuten, dass die erwünschte Cilobradinwirkung, nämlich Herzfrequenzreduktion, in Wirklichkeit stärker als beabsichtigt ist und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (verstärkt) auftreten. Allgemein ist ein solcher Effekt ungünstig bei Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite. Bei diesen besteht die Gefahr, dass die tatsächlich erreichten Konzentrationen schon im toxischen Bereich liegen. Da für Cilobradin eine effektive Dosis im Patienten noch nicht evaluiert wurde, kann über die therapeutische Breite von Cilobradin keine Aussage getroffen werden. In den Phase-I-Studien war Cilobradin laut Angaben des Sponsors über einen relativ breiten Dosisbereich und somit über einen breiten Konzentrationsbereich gut verträglich. Somit ist die Relevanz der unterschätzenden Tendenz des Populationsmodells für Cilobradin wahrscheinlich gering.

#### 4.4 Anwendungsmöglichkeiten des entwickelten Modells von Cilobradin

Die populationspharmakokinetische Modellierung von Cilobradin auf der Basis von sechs Phase-I-Studien führte zur Generierung von Hypothesen sowohl über das pharmakokinetische Profil und die pharmakokinetische Variabilität von Cilobradin als auch über unabhängige Faktoren (Covariaten), die die Pharmakokinetik von Cilobradin beeinflussen könnten:

- Die Pharmakokinetik von Cilobradin ist linear über den Dosisbereich von 0.6 mg bis 40 mg.
- Die absolute Bioverfügbarkeit von Cilobradin beträgt 34 % – 43 %. Cilobradin unterliegt einem starken First-Pass-Effekt.
- Die Resorptionsphase von Cilobradin ist langsamer als die erste Verteilungsphase.
- Die Maximalkonzentrationen von Cilobradin werden ca. 1 h nach p.o.-Applikation erreicht.
- Cilobradin verteilt sich extensiv im Gewebe.
- Die Gesamtclearance von Cilobradin ist mit 21.5 L/h hoch. Cilobradin wird auch extrarenal eliminiert.
- Der gefundene statistisch signifikante Zusammenhang zwischen der Dosis und der Resorptionsgeschwindigkeitskonstante scheint kein allgemein gültiger Befund für Cilobradin zu sein.
- Die erhobenen demographischen, klinisch-chemischen und weiteren studienspezifischen Charakteristika der sechs Phase-I-Studien von Cilobradin haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cilobradin. Es gibt Covariaten (Dosis, Alter und AP), die bei Patienten einen Einfluss auf die totale Clearance von Cilobradin haben könnten.

Die erstellten Hypothesen basieren auf Daten gesunder Probanden. Die Anwendung des entwickelten Modells in aufbauenden Phase-II-Studien an einem größeren Patientenkollektiv bietet die Möglichkeit, diese Hypothesen zu überprüfen und die Erkenntnisse über die Pharmakokinetik von Cilobradin speziell in der Zielpopulation zu erweitern. Dies könnte zu einer Erweiterung und Verfeinerung des in der vorliegenden Arbeit entwickelten Modells führen. Außerdem erhöht das entwickelte Modell die Effektivität und Zuverlässigkeit der Modellierung von Phase-II-Daten [150]. Dieses wurde mit relativ vielen Konzentrationen pro Individuum entwickelt. Die *de-novo*-Entwicklung eines populationspharmakokinetischen

Modells ausschließlich basierend auf Phase-II-Daten wäre dagegen schwieriger, weil in Phase-II-Studien meist deutlich weniger Konzentrationen pro Patient gemessen werden. Von besonderem Nutzen ist die Möglichkeit, mit Hilfe des entwickelten populationspharmakokinetischen Modells den Einfluss unabhängiger Faktoren (Covariaten) auf die Pharmakokinetik von Cilobradin in Patienten überprüfen zu können. Möglicherweise sind bislang noch nicht untersuchbare Covariaten (z.B. Komedikation, Begleiterkrankungen) bei Patienten von klinischer Relevanz, die bei gesunden Probanden ein Ausschlusskriterium waren. Teilweise werden durch die Covariaten von Patienten andere Bereiche (z.B. unphysiologische Werte von klinisch-chemischen Laborparametern) erfasst als bei Probanden, weshalb ein Covariateneinfluss auf die Pharmakokinetik von Cilobradin erst durch die Analyse von Patientendaten sichtbar würde. Dadurch könnten Untergruppen der Patientenzielpopulation bzw. Risikogruppen (z.B. Patienten mit einer bestimmten Komedikation, niereninsuffiziente Patienten) identifiziert werden, für die eine Dosisanpassung erfolgen sollte [151].

Des Weiteren könnte das entwickelte Modell einen wertvollen Beitrag leisten, um mit Hilfe von Simulationen das Design von Folgestudien (z.B. Phase-II-Studien) rational zu planen [150;152]. Sind beispielsweise ungefähre Werte des therapeutischen Dosisbereichs, der tolerablen Maximalkonzentration ( $C_{\max}$ ) und der effektiven Minimalkonzentrationen ( $C_{\min}$ ) aus präklinischen und klinischen Untersuchungen bekannt, können Konzentrations-Zeit-Profile der angestrebten Dosisgruppen und Applikationsschemata auf der Grundlage des entwickelten Modells im Rahmen der abgeschätzten Variabilitäten simuliert werden. Dies setzt voraus, dass sich die Pharmakokinetik von Cilobradin zwischen Proband und Patient nicht unterscheidet. Die Simulationen zeigen, welche individuellen Konzentrationen bei einem bestimmten Dosierungsschema in Abhängigkeit von der Zeit erreicht werden können. Dabei ist von besonderem Interesse, ob kritische  $C_{\max}$ - oder  $C_{\min}$ -Werte auftreten. Ein Studiendesign ist für Folgestudien nur dann geeignet, wenn weder mit kritischen  $C_{\max}$ -Werten noch mit kritischen  $C_{\min}$ -Werten zu rechnen ist.

Das Ziel jeder Therapie ist eine Dosisoptimierung, d.h. diejenige Dosis zu verabreichen, welche die maximale Wirkung bei minimalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen über die gewünschte Zeit gewährleistet. Auf der Grundlage der Untersuchungen der vorliegenden Arbeit unter Einbeziehung der Zusammenhänge zwischen Dosis, Konzentration und Effekt (Herzfrequenzreduktion) könnten Vorhersagen über optimale Dosen getroffen werden. Dieses würde durch eine Erweiterung des entwickelten populationspharmakokinetischen (PK-)Mo-

dells um ein pharmakodynamisches (PD-)Modell ermöglicht. Das zu entwickelnde PD-Modell soll die Konzentrations-Effekt-Beziehung von Cilobradin charakterisieren. Die Verknüpfung beider Modelle (PK/PD-Modell) erlaubt die Quantifizierung des Effekt-Zeit-Verlaufs von Cilobradin. In Analogie dazu wurden solche PK/PD-Modelle für Ivabradin und seinen Metaboliten S-18982 bereits entwickelt [115;153]. Als pharmakodynamischer Parameter wurde jeweils die Reduktion der Herzfrequenz unter ergometrischer Belastung beurteilt. Es konnte gezeigt werden, dass die maximale Intensität des Effekts nach peroraler Applikation von Ivabradin, also die maximale Herzfrequenzreduktion, nicht mit dem Erreichen der maximalen Arzneistoffkonzentration zusammenfiel, sondern zeitverzögert auftrat. Um die PK-PD-Beziehung von Ivabradin mit maximaler Präzision beschreiben zu können, wurden so genannte „Indirect-Link-Modelle“ [154;155] zugrunde gelegt. In diesen ist das Plasma-Kompartiment (Mess-Kompartiment) mit einem hypothetischen Effekt-Kompartiment, das den Wirkort repräsentiert, durch eine Kinetik erster Ordnung verknüpft. In einem weiteren Schritt ließe sich die Relevanz unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei therapeutischen Dosen abschätzen. Zwar traten laut Angaben des Sponsors in keiner Studie kritische unerwünschte Wirkungen auf, jedoch wurden häufig unerwünschte Wirkungen milder bis moderater Stärke beobachtet. Zu diesen gehörten v.a. reversible Sehstörungen unterschiedlicher Art (Lichtempfindlichkeit, Verschwommensehen, Zeitlupenbilder, Flimmern, Lichtblitze) und ein exzessiver pharmakodynamischer Effekt (Bradykardie). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei therapeutischen Dosen irrelevant sind und deren Inzidenz dosisabhängig ist. Da die Sehstörungen ebenfalls nach Einnahme der  $I_f$ -Kanalblocker Zatebradin und Ivabradin beobachtet wurden [27;84-87;115;156], liegt die Vermutung nahe, dass es sich dabei um einen substanzübergreifenden Effekt dieser Wirkstoffklasse handelt. Die Sehstörungen können wahrscheinlich auf die Existenz von  $I_f$ -Kanälen in der Retina zurückgeführt werden [157;158] und spiegeln den Verlust der Kardioselektivität bei höheren Dosen wider. Das PK/PD-Modell von Cilobradin könnte folglich genutzt werden, um den Zusammenhang zwischen der erwünschten Wirkung von Cilobradin und den genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu untersuchen und Dosen mit maximaler Wirksamkeit und minimalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu evaluieren. Über die beschriebenen Anwendungsmöglichkeiten für Cilobradin hinaus könnte das in der vorliegenden Arbeit entwickelte Modell aufgrund der Ähnlichkeit der für Cilobradin gefunde-



nen pharmakokinetischen Eigenschaften zu den bekannten Strukturanaloga (s. 4.1) für zukünftige pharmakokinetische Analysen von neuen, chemisch verwandten I<sub>F</sub>-Kanalblockern mit ähnlichen physikochemischen Eigenschaften genutzt werden. Selbst bei datenarmer Situation könnte unter Berücksichtigung der für Cilobradin bestimmten Modellparameter - ihre Übertragbarkeit vorausgesetzt - eine umfassende Analyse durchgeführt werden.