

---

# ZUSAMMENFASSUNG

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die komplexe Analyse der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffs in der frühen Phase der klinischen Entwicklung (Phase-I) auf einer großen Datenbasis bildet die Grundlage für sich anschließende pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen in der Patientenzielpopulation und trägt zur Entwicklung rationaler Dosierungsstrategien bei, v. a. zur effizienten Planung und Durchführung von Phase-II- und Phase-III-Studien. Die pharmakokinetische Analyse mit Hilfe des Populationsansatzes beinhaltet die Charakterisierung der quantitativen Zusammenhänge zwischen verabreichter Dosis, erreichter Arzneistoffkonzentration und zeitlichem Verlauf sowie die Ermittlung der auftretenden pharmakokinetischen Variabilität des Arzneistoffs in einer Population. Darüber hinaus umfasst die Analyse die Identifizierung und Quantifizierung von Covariaten (z.B. demographischen und klinisch-chemischen Parametern), die für diese Variabilität zumindest teilweise verantwortlich sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine populationspharmakokinetische Analyse des  $I_f$ -Kanalblockers Cilobradin durchgeführt, der in der klinischen Entwicklung (Phase-I) untersucht wurde. Durch  $I_f$ -Kanalblockade wird spezifisch die Herzfrequenz und somit der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert ohne Beeinflussung der myokardialen Kontraktilität, der linksventrikulären Funktion und des Blutdrucks. Deshalb stellen  $I_f$ -Kanalblocker eine erfolgversprechende Option in der Therapie myokardialer Ischämien dar. Für Cilobradin wurde ein umfassendes populationspharmakokinetisches Modell mit Hilfe der Software NONMEM<sup>®</sup> entwickelt. Dazu wurden 2733 Plasmakonzentrationen aus sechs Phase-I-Studien von Cilobradin mit einer Vielzahl unterschiedlicher Dosierungsschemata, u.a. mit neun verschiedenen Dosisgruppen (0.6 mg – 40 mg), drei verschiedenen Formulierungen (p.o.-Lösung, p.o.-Kapsel, i.v.-Lösung), einmalige sowie wiederholte Verabreichung bis zu 15 Tagen, berücksichtigt. Wegen des stark unbalancierten Designs des gesamten Datensatzes wurde der populationspharmakokinetische Ansatz nach der nichtlinearen Regressionsmethode unter Berücksichtigung gemischter Effekte eingesetzt.

Das entwickelte populationspharmakokinetische Struktursubmodell zeichnete sich durch eine offene Drei-Kompartiment-Struktur aus, in dem die Arzneistoffinvasion bei p.o.-Applikation mit einer Kinetik erster Ordnung und bei i.v.-Kurzinfusion (20 min) mit einer Kinetik nullter Ordnung beschrieben wurde. Die Resorptionsphase nach p.o.-Applikation der Kapsel ließ sich durch Berücksichtigung einer Resorptionsverzögerungszeit, die mit 0.154 h abgeschätzt wurde, präzisieren. Die absolute Bioverfügbarkeit  $F_1$  von Cilobradin nach p.o.-Applikation der Lösung

oder der Kapsel wurde mit 34 % bzw. 43 % abgeschätzt, d.h. Cilobradin unterlag einer starken präsystemischen Eliminierung. In dem Drei-Kompartiment-Modell zeigte der Verteilungsprozess zwischen dem zentralen und dem flachen peripheren Kompartiment (erste Verteilungsphase) vom Applikationsweg abhängige Charakteristika, was sich in der separaten Abschätzung der Verteilungsvolumina  $V_2$ ,  $V_3$  und der interkompartimentellen Clearance  $Q_3$  für i.v. und p.o. niederschlug. Die erste Verteilungsphase war nach i.v.-Applikation deutlich schneller und ausgeprägter als nach p.o.-Applikation. Die erste p.o.-Verteilungsphase wurde vermutlich durch vorgeschaltete, langsamer ablaufende Prozesse (z.B. Absorption) maskiert und war demzufolge nicht als schnelle Verteilungsphase erkennbar. Die typischen Steady-State-Verteilungsvolumina, die sich aus den abgeschätzten Populationswerten von  $V_2$ ,  $V_3$  und  $V_4$  für p.o. bzw. i.v. berechneten, waren mit 95.8 L bzw. 130 L hoch und wiesen auf eine extensive Gewebeverteilung von Cilobradin hin. Für die Gesamtclearance  $CL$  ergab sich ein relativ hoher Populationswert von 21.5 L/h (= 358 mL/min), der auf eine hohe Eliminationsleistung für Cilobradin hindeutete.

Im pharmakostatistischen Submodell konnten zwei hierarchische Ebenen für die durch zufällige Faktoren bedingte Variabilität identifiziert werden. Die eine Ebene stellte die interindividuelle Variabilität durch die Random-Effects-Parameter  $\omega^2$  mit Hilfe exponentieller Fehlermodelle dar, die andere die Residualvariabilität durch die Random-Effects-Parameter  $\sigma^2$  mit Hilfe eines proportionalen Fehlermodells. Die Etablierung einer interindividuellen Variabilität gelang für die Strukturparameter  $CL$ ,  $F_1$ , zentrales intravenöses Verteilungsvolumen ( $V_{2iv}$ ) und Resorptionsgeschwindigkeitskonstante ( $KA$ ). Insgesamt lag die interindividuelle Variabilität in einem moderaten Bereich zwischen 15 % und 46 %. Für den gesamten Konzentrationsbereich ergab sich eine geringe Residualvariabilität von 26 %.

Von den durch eine GAM-Analyse vorselektierten und im anschließenden Vorwärtseinschluss-/Rückwärtsausschluss-Verfahren in NONMEM<sup>®</sup> untersuchten Covariaten erwies sich nur die verabreichte Dosis als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf den Strukturparameter  $KA$ . Dieser Einfluss ließ sich am besten durch eine positive Sättigungsfunktion beschreiben mit den abgeschätzten Werten für  $KA_{max}$  und für die Dosis bei  $0.5 \cdot KA_{max}$  von  $0.43 \text{ h}^{-1}$  bzw. 1.00 mg. Der Covariateneinfluss wirkte sich also v.a. im unteren Dosisbereich aus. Die Berücksichtigung der Covariatenbeziehung im Modell führte zu einer besseren Anpassung hauptsächlich an die in einer Studie gemessenen Minimalkonzentrationen der unteren Dosisgruppen von 0.6 mg und 1.25 mg. Da einerseits keine Berichte über eine derartige Covariatenbeziehung existierten und

andererseits diese durch externe Studiendaten nicht bestätigt werden konnte, handelte es sich wahrscheinlich um keinen für Cilobradin allgemein gültigen Befund. Die weiteren untersuchten demographischen, klinisch-chemischen und studienspezifischen Parameter zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cilobradin. Die Covariaten Dosis, Alter und Alkalische Phosphatase deuteten zwar jeweils graphisch auf einen Zusammenhang mit dem Strukturparameter CL hin, letztendlich jedoch ohne statistische Signifikanz. Dieser Befund erfordert eine Überprüfung der entsprechenden Zusammenhänge in einer Population mit einer größeren Streuung der Covariatenwerte bzw. in der Zielpopulation mit Patienten.

Die Simulationen des der Modellentwicklung zugrunde liegenden Datensatzes (Ursprungsdatensatz) auf der Grundlage des finalen Modells belegten eine ausreichend gute Prädiktivität für die gemessenen Konzentrationen. Dabei war eine unterschätzende Tendenz des Modells zu erkennen, was durch den berechneten medianen Vorhersagefehler von  $-4\%$  bestätigt wurde. Über diese interne Evaluation hinaus ließ sich das finale Modell erfolgreich auf externe Phase-I-Daten von Cilobradin mit einer anderen Probandenpopulation und teils anderen Dosisgruppen anwenden. Dies dokumentierte die Robustheit und allgemeine Verwendbarkeit des entwickelten Modells zur Vorhersage von Cilobradin-Konzentrationen unterschiedlichen Ursprungs. Dabei wurden - mit Ausnahme der Covariatenbeziehung Dosis auf KA - alle typischen Modellparameter ähnlich abgeschätzt wie unter Verwendung des Ursprungsdatensatzes. Weiterhin lagen die gemessenen externen Konzentrationen überwiegend im auf der Basis des finalen Modells ohne Covariatenbeziehung simulierten 90 %-Vorhersageintervall.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals ein zuverlässiges populationspharmakokinetisches Modell für den  $I_f$ -Kanalblocker Cilobradin auf der Basis von komplexen Phase-I-Daten entwickelt werden und dessen Allgemeingültigkeit für Cilobradin durch eine Evaluation an externen Phase-I-Daten bestätigt werden. Das Modell bildet die wissenschaftliche Grundlage für aufbauende pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen mit Patientendaten und für rationale Dosierungsstrategien in aufbauenden Studien mit Cilobradin, z.B. zur Wirksamkeit bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen. Darüber hinaus können die in der vorliegenden Arbeit für Cilobradin erzielten Ergebnisse aufgrund der gefundenen, zum Teil substanzübergreifenden pharmakokinetischen Eigenschaften für zukünftige pharmakokinetische Analysen von neu entwickelten Strukturanaloga mit ähnlichen physikochemischen Eigenschaften genutzt werden.