ERGEBNISSE

3 ERGEBNISSE

3.1 Populationspharmakokinetische Datenbasis

der populationspharmakokinetischen Datenanalyse des If-Kanalblockers Grundlage Cilobradin bildete der nach den unter 2.2.1 und 2.2.2 genannten Kriterien aufgebaute und überprüfte Gesamtdatensatz (GDS). Dieser umfasste Daten von insgesamt 162 gesunden männlichen Probanden aus den 6 Phase-I-Studien von Cilobradin. Dazu zählten zum einen 16 verschiedene Probanden- und Studiencharakteristika, die vor Studienbeginn für jeden Probanden dokumentiert worden waren bzw. die sich aus den Unterschieden innerhalb einer Studie und zwischen den Studien ergaben. Zum anderen beinhaltete der GDS insgesamt 2733 Cilobradin-Plasmakonzentrationen mit den entsprechenden Probenentnahmezeitpunkten. Darin gingen die Probanden der Studie 7 mit nur sehr wenigen Konzentrationsdaten ein (maximal 6 Konzentrationen pro Proband), die der Studie 3 hingegen mit sehr vielen (mindestens 49 Konzentrationen pro Proband). Insgesamt waren zwischen 1 und 52 Konzentrationen pro Proband vorhanden, wobei der Median bei 10 Konzentrationen pro Proband lag. Aufgrund dieser Imbalance wurde der populationspharmakokinetische Ansatz gewählt, der diese Situation in der Modellanalyse adäquat berücksichtigt.

3.1.1 Probanden- und Studiencharakteristika

Tab. 5 fasst die Studiencharakteristika der Probandenpopulation zusammen. Diese waren im Datensatz als nominal und ordinal skalierte Covariaten enthalten.

nominal skaliert	Anzahl Probanden	Anteil, %
Studie	n = 162	
1	42	26
2	23	14
3	18	11
5	30	19
6	24	15
7	25	15
	Anzahl Plasmaprofile	
Verabreichte Formulierung	n = 197	
p.oLösung (Trinklösung)	60	31
i.vLösung (20-min-Infusion)	40	20
p.oKapsel	97	49
	Anzahl	
	Plasmakonzentrationen	
Analytische Bestimmungsmethode	n = 2733	
HPLC	1314	48
ELISA ²	1419	52
ordinal skaliert	Anzahl Probanden	Anteil, %
Dosis [mg]	n = 162	
0.6	6	4
1.25	14	9
2.5	23	14
5	24	15
10	54	33
15	5	3
20	24	15
30	6	4
40	6	4

Tab. 5 Studiencharakteristika als nominal und ordinal skalierte Covariaten

¹ Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ("High-Performance-Liquid-Chromatography") ² Enzymimmunoassay ("Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay")

In Tab. 6 sind alle im Datensatz enthaltenen demographischen und klinisch-chemischen Probandencharakteristika aufgelistet, zu denen Parameter des Herz-Kreislauf-Systems, Nieren-und Leberparameter gehören. Bei allen Werten handelt es sich Basislinienwerte, die vor Therapiebeginn erfasst worden waren bzw. sich aus diesen Basislinienwerten berechnen ließen.

metrisch skaliert	Median	Spannweite [min – max]	1. Quartil	3. Quartil
demographische Parameter				
Alter [Jahr]	29	18 - 54	24.3	36
Körpergröße [cm]	180	164 - 192	174	185
Körpergewicht [kg]	76	57 - 102	71	82
Parameter des Herz-Kreislauf-Systems				
Herzfrequenz in Ruhe [min ⁻¹]	64	50 - 93	58	69
Blutdruck _{syst} ¹ in Ruhe [mmHg]	131	105 - 160	126	136
Blutdruck _{diast} ² in Ruhe [mmHg]	75	51 - 90	75	75
Nierenparameter				
Kreatininclearance ³ [mL/min]	114.8	76.4 - 175.2	101.5	132.1
Leberparameter				
Aspartat-Aminotranferase ⁴ [U/L]	11	5-24	9	12.4
Alanin-Aminotransferase ⁴ [U/L]	11	2 - 26	9	14.8
Gamma-Glutamyltransferase ⁴ [U/L]	13	4.4 - 53	9.2	17.5
Alkalische Phophatase ⁴ [U/L]	104.4	45 - 175.2	90	119.9
Laktat-Dehydrogenase ⁴ [U/L]	129	93.4 - 208	119	142.5

Tab. 6Demographische und klinisch-chemische Probandencharakteristika als metrisch
skalierte Covariaten

¹ systolischer Blutdruck

² diastolischer Blutdruck

³ berechnet nach der Formel von Cockroft-Gault mit den individuellen demographischen Daten

⁴ Werte der Studie 7 nicht enthalten

Die Werte für die Leberparameter der Studie 7 wurden nicht in den GDS aufgenommen, weil sie sich deutlich von denen der anderen Studien unterschieden. Sie lagen zum größten Teil oberhalb der höchsten Werte der anderen Studien. Dies ließ sich auf die im Studienbericht der Studie 7 angegebenen Referenzbereiche zurückführen, die entweder stark von denen der anderen Studien abwichen oder nicht eindeutig waren. Die Referenzbereiche in den anderen

Studien stimmten für die entsprechenden Parameter überein. Abb. 8 zeigt dazu die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Leberparameter im Histogramm unter Einschluss (A) und Ausschluss (B) der Werte der Studie 7. Da die Leberparameter der Studie 7 mehr als 10 % der Gesamtpopulation darstellten, wurden diese nicht nach der unter 2.2.1 beschriebenen Methode substituiert, sondern als fehlende Werte im Datensatz gekennzeichnet.



Abb. 8 Häufigkeitsverteilungen der Leberparameter Laktat-Dehydrogenase (LDH), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alkalische Phosphatase (AP) und Alanin-Aminotransferase (ALT) als Histogramme unter Einschluss (A) und Ausschluss (B) der Werte der Studie 7

3.1.2 Gemessene Konzentrations-Zeit-Verläufe von Cilobradin im Plasma

Die im GDS enthaltenen 2733 Cilobradin-Plasmakonzentrationen wurden nach peroraler Gabe des Arzneistoffs als Lösung oder Kapsel oder nach intravenöser Gabe als 20-min-Infusion über den Beobachtungszeitraum von insgesamt 384 h erhoben. Der untersuchte breite Dosisbereich von 0.6 bis 40 mg ergab Konzentrationen im Bereich von 0.1 bis 424 ng/mL. Die folgenden Abb. 9 und Abb. 10 zeigen alle gemessenen Plasmakonzentrationen aufgetragen gegen die Zeit gruppiert nach Studie bzw. nach verabreichter Formulierung. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf ist dabei jeweils in semilogarithmischer Skalierung dargestellt.



Abb. 9 Gemessene Cilobradin-Konzentrationen im Plasma (C_{obs}) versus Zeit, gruppiert nach Studie; n = 2733



Abb. 10 Gemessene Cilobradin-Konzentrationen im Plasma (C_{obs}) versus Zeit, gruppiert nach verabreichter Formulierung; n = 2733

Die höchsten Plasmakonzentrationen wurden in den Studien 2 und 3 gemessen, da dort die Gabe der höchsten intravenösen Dosen von 10 mg und 15 mg erfolgte. In Studie 7, in der niedrige Dosen (0.6, 1.25 und 2.5 mg) peroral als Kapsel verabreicht und ausschließlich Minimalkonzentrationen gemessen wurden, lagen die Konzentrationen unter 1 ng/mL. In den Studien 1, 2 und 6, in denen der Arzneistoff einmalig gegeben wurde, wurden Plasmakonzentrationen bis maximal 48 h nach Applikation bestimmt. Zu späteren Zeitpunkten gemessene Konzentrationen entstammten den Studien mit Mehrfachapplikation (Studien 5 und 7) und der Cross-over-Studie 3. Von den insgesamt 2733 Plasmakonzentrationen waren über 50 % (n = 1519) der Behandlung mit der Kapsel zuzuordnen, die in allen Studien mit Ausnahme der Studien 1 und 2 untersucht wurde. Ungefähr ein Viertel aller Konzentrationen (n = 647) bezog sich auf die in den Studien 1 und 3 peroral applizierte Lösung und etwa ein Fünftel (n = 567) auf die in den Studien 2 und 3 intravenös verabreichte Lösung.

Der mediane Konzentrations-Zeit-Verlauf von Cilobradin ist in den folgenden Abb. 11-13 für jede Formulierung gruppiert nach verabreichter Dosis und Studie jeweils in linearer (A) und semilogarithmischer Skalierung (B) dargestellt. Die nicht ausgefüllten Symbole zeigen immer die medianen Konzentrationen der Studie 3, in der ausschließlich die Dosis von 10 mg verabreicht wurde. Die ausgefüllten Symbole zeigen die medianen Konzentrationen der entsprechenden anderen Studien, die den Dosisbereich von 0.6 mg bis 40 mg abdeckten. Die Abb. 11 und Abb. 12 präsentieren den Verlauf nach peroraler Einmalapplikation von Cilobradin als Lösung bzw. als Kapsel in den untersuchten Dosisgruppen. Dabei beziehen sich die medianen Konzentrationen in Studie 5 auf den Tag der ersten Applikation. Abb. 13 zeigt den Verlauf nach intravenöser Einmalapplikation von Cilobradin als 20-min-Infusion.



Abb. 11 Medianer Cilobradin-Konzentrations-Zeit-Verlauf $(\tilde{\mathbf{x}}, R)$ nach peroraler Einmalapplikation der Lösung (Studie 1 = S1 und Studie 3 = S3), A) linear skaliert, B) semilogarithmisch skaliert



Abb. 12 Medianer Cilobradin-Konzentrations-Zeit-Verlauf (\tilde{x} , R) nach peroraler Einfachapplikation der Kapsel (Studie 3 = S3 und Studie 6 = S6) bzw. nach Applikation der ersten Dosis als Kapsel (Studie 5 = S5), A) linear skaliert, B) semilogarithmisch skaliert



Abb. 13 Medianer Cilobradin-Konzentrations-Zeit-Verlauf ($\tilde{\mathbf{x}}$, R) nach intravenöser Einmalapplikation der Lösung (Studie 2 = S2 und Studie 3 = S3), A) linear skaliert, B) semilogarithmisch skaliert

Generell lagen die medianen Konzentrationen mit steigender Dosis höher mit Ausnahme der Konzentrationen der 30 mg-Dosisgruppe in Studie 1, s. Abb. 11. Diese waren niedriger als die Konzentrationen der 20 mg-Dosisgruppe. Des Weiteren unterschieden sich die medianen Konzentrationen innerhalb einer Dosisgruppe zwischen den verschiedenen Studien in zwei Fällen. So lagen die medianen Konzentrationen der 10 mg-Dosisgruppe nach intravenöser Applikation der Lösung in Studie 3 höher als in Studie 2 (Abb. 13) und die der 20 mg-Dosisgruppe nach peroraler Applikation der Kapsel in Studie 6 höher als in Studie 5 (Abb. 12). Als mögliche Ursachen dafür kommen Dosierungsfehler und Dosierungsungenauigkeiten sowie das Vorliegen von relevanten Covariaten in Frage. In den semilogarithmischen Darstellungen Konzentrations-Zeit-Verläufe deuteten sich drei unterschiedliche Phasen der im Kurvenverlauf an. Die i.v.-Konzentrationen zeigten am deutlichsten eine initial stark abfallende Kurve, die dann in einen flacheren Verlauf überging, in dem sich zwei weitere Phasen andeuteten. Außerdem war ein paralleler Verlauf in der terminalen Phase der Konzentrations-Zeit-Profile der verschiedenen Dosisgruppen einer Formulierung erkennbar, was auf einen linearen Eliminationsprozess hinwies.

3.2 Populationspharmakokinetische Modellierung von Cilobradin: Entwicklung des Basismodells

3.2.1 Struktursubmodell

Zunächst wurden verschiedene Kompartiment-Modelle als Strukturmodell von Cilobradin auf Grundlage des GDS untersucht. Ein offenes Drei-Kompartiment-Modell führte im Vergleich zu einem offenen Ein- und Zwei-Kompartiment-Modell zu einer Reduktion des Objective-Function-Wertes (OFV) um mehr als 1200 Punkte (p < 0.05). Ein offenes Drei-Kompartiment-Modell war somit einem offenen Ein- und Zwei-Kompartiment-Modell deutlich Drei-Kompartiment-Modell überlegen. In dem offenen konnte die Arzneistoffinvasion bei peroraler Applikation mit einer Kinetik erster Ordnung und bei intravenöser Kurzinfusion (20 min) mit einer Kinetik nullter Ordnung am besten beschrieben werden. Die graphische Inspektion der medianen Plasmakonzentrations-Zeit-Profile von Cilobradin, die deutlich auf einen linearen Ausscheidungsprozess hinwiesen, s. 3.1.2, führte zur Implementierung einer Kinetik erster Ordnung für die Elimination des Arzneistoffs. Damit ergaben sich folgende abzuschätzende Parameter: V2 (Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments), V3 (Volumen des flachen peripheren Kompartiments), V4 (Volumen des tiefen peripheren Kompartiments), CL (Clearance aus dem zentralen Kompartiment), Q3 (interkompartimentelle Clearance zwischen dem zentralen und dem flachen peripheren Kompartiment), Q4 (interkompartimentelle Clearance zwischen dem zentralen und dem tiefen peripheren Kompartiment), KA (Resorptionsgeschwindigkeitskonstante bei p.o.-Applikation).

Aufgrund der simultanen Analyse von p.o.- und i.v.-Konzentrationen konnte als weiterer Strukturparameter die absolute Bioverfügbarkeit F1 nach peroraler Applikation zuverlässig abgeschätzt werden. Die graphische Untersuchung der medianen p.o.-Konzentrations-Zeit-Profile der Dosisgruppe 10 mg in Studie 3 ergab, dass tendenziell etwas niedrigere Plasmakonzentrationen nach p.o.-Applikation der Lösung als nach p.o.-Applikation der Kapsel erreicht wurden, s. Abb. 14. Dieser Befund wies auf eine geringere absolute Bioverfügbarkeit der Lösung im Vergleich zur Kapsel hin und wurde im Modell durch separate Abschätzung von F1 für die p.o.-Lösung (F1_{Lsg}) und die p.o.-Kapsel (F1_{Kps}) berücksichtigt, was zu einer Reduktion des OFV um 30 Punkte führte.



Abb. 14 Medianer Konzentrations-Zeit-Verlauf $(\tilde{\mathbf{x}}, R)$ nach peroraler Einmalapplikation von 10 mg Cilobradin als Lösung und als Kapsel in Studie 3; semilogarithmische Darstellung

Analog zu F1 war die separate Abschätzung von KA für die p.o.-Lösung und die p.o.-Kapsel signifikant, welches sich nach der Strukturverfeinerung im Basismodell jedoch nicht bestätigte. Darüber hinaus konnte die Modellanpassung durch die Inkorporation einer Resorptionsverzögerungszeit ("Lag-Zeit") für die Kapsel (Tlag_{Kps}) als weiterer abzuschätzender Modellparameter signifikant verbessert werden (Δ OFV: -80). Der Parameter Tlag_{Kps} ermöglichte die Bestimmung der zwischen der peroralen Applikation der Kapsel und dem Beginn der Arzneistoffresorption liegenden Zeit.

Die folgende Abb. 15 zeigt in schematischer Darstellung das erste entwickelte Struktursubmodell, das im folgenden als Struktursubmodell 1 bezeichnet wird:



Abb. 15 Schematische Darstellung des Struktursubmodells 1 von Cilobradin

Nachteilig an diesem Modell war, dass der Ausschluss von 6 Probanden der Studie 6 mit atypischen Plasmakonzentrations-Zeit-Profilen (extrem hohe Maximalkonzentrationen) zu keinem erfolgreichen Abschluss der Parameterberechnung des Basismodells führte. Dies war ein Hinweis darauf, dass das Modell durch atypische Konzentrationen bestimmt wurde. Daher schlossen sich weiterführende Untersuchungen zur Modellstruktur auf der Grundlage von Teildaten an, um die Ursachen dafür aufzuklären.

3.2.1.1 Untersuchung des Einflusses verschiedener Formulierungen

Im ersten Schritt wurden die Daten der 3 Formulierungen, die der GDS umfasste, separat analysiert. Dabei sollte untersucht werden, ob die Formulierungen jeweils einen unterschiedlichen Einfluss auf die Modellstruktur bzw. auf bestimmte Strukturparameter hatten. Dazu erfolgte die Auswertung der Formulierungs-Teildatensätze L_{po} , K_{po} , L_{iv} (s. 2.2.1) auf Grundlage des Struktursubmodells 1. Die folgende Tab. 7 zeigt die mit den Formulierungs-Teildatensätzen und dazu im Vergleich die mit dem GDS abgeschätzten typischen Modellstrukturparameter. Dabei ist die Tabelle auf die Parameter beschränkt, die sich stark voneinander unterschieden.

	Teildatensatz			Gesamtdatensatz	
Modellstrukturparameter ¹	$\mathbf{L}_{\mathbf{po}}$	K _{po}	L _{iv}	GDS	
V2 [L]	8.95	7.10	13.9	26.4	
Q3 [L/h]	10.8	6.95	122	94.3	
V3 [L]	12.2	38.4	50.9	49.7	
$\mathrm{KA}_{\mathrm{Lsg}}[\mathrm{h}^{-1}]$	0.435	-	-	1.39	
$KA_{Kps}[h^{-1}]$	-	0.400	-	2.12	

Tab. 7Abgeschätzte typische Modellstrukturparameter des Struktursubmodells 1 auf der
Grundlage des jeweiligen Formulierungs-Teildatensatzes bzw. des Gesamtdaten-
satzes

¹Alle Modellstrukturparameter wurden relativ präzise mit relativen Standardfehlern zwischen 4 % und 46 % abgeschätzt

Die Auswertung mit den Formulierungs-Teildatensätzen ergab Applikationsweg-spezifische Unterschiede. Die Modellparameter zentrales Verteilungsvolumen V2 und interkompartimentelle Clearance Q3 wurden für die Daten der p.o.-Lsg. und p.o.-Kapsel sehr ähnlich abgeschätzt und unterschieden sich von denen der i.v.-Lösung. Den größten Unterschied zwischen p.o. und i.v. zeigte die interkompartimentelle Clearance Q3, die für die i.v.-Daten mit 122 L/h um mehr als das Zehnfache höher abgeschätzt wurde als für die p.o.-Daten. Der Transport in der ersten Verteilungsphase (Verteilung zwischen dem zentralen und dem flachen peripheren Kompartiment) wurde also durch das Modell für die i.v.-Daten mit deutlich höherer Geschwindigkeit beschrieben als für die p.o.-Daten. Der Vergleich mit der Auswertung auf Grundlage des GDS zeigte, dass die durch den GDS abgeschätzten Parameter V2, Q3 und V3 denen der i.v.-Lösung am ähnlichsten waren. Dies deutete auf einen dominierenden i.v.-Einfluss auf die erste Verteilungsphase hin. Bedingt durch die schnelle erste Verteilungsphase wurde die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante KA durch den GDS mit 1.39 bzw. 2.12 h⁻¹ um mehr als das Dreifache höher abgeschätzt als durch die reinen p.o.-Daten.

Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob die gefundenen Unterschiede ausschließlich auf die unterschiedlichen Applikationswege oder zusätzlich auf Studiendesigneffekte zurückgeführt werden konnten. Dazu eignete sich eine entsprechende Datenanalyse der Cross-over-Studie 3, in der eine einzige Dosisgruppe (10 mg) durch alle 3 Formulierungen untersucht worden war, wodurch potenzielle Studiendesigneffekte ausgeschaltet waren. Es erfolgte die Auswertung der Formulierungs-Teildatensätze S3L_{po}, S3K_{po}, S3L_{iv} und des Gesamtdatensatzes S3_{gesamt} der Studie 3 (s. 2.2.1) auf Grundlage des Struktursubmodells 1. Die abgeschätzten typischen Modellstrukturparameter der einzelnen Datensätze sind in der folgenden Tab. 8 dargestellt, wobei nur die Parameter aufgeführt sind, die sich deutlich voneinander unterschieden.

Madallatnukturnaramatar ¹	Teildatensatz			Gesamtdatensatz	
	S3L _{po}	S3K _{po}	S3L _{iv}	S3 _{gesamt}	
V2 [L]	8.97	5.79	17.5	15.8	
Q3 [L/h]	5.69	3.96	107	109	
V3 [L]	15.5	8.69	42.1	43	
$KA_{Lsg}[h^{-1}]$	0.441	-	-	1.57	
KA _{Kps} [h ⁻¹]	-	0.386	-	2.11	

Tab. 8Abgeschätzte typische Modellstrukturparameter des Struktursubmodells 1 auf der
Grundlage des jeweiligen Formulierungs-Teildatensatzes bzw. des Gesamtdaten-
satzes der Studie 3

¹Alle Modellstrukturparameter wurden mit relativen Standardfehlern zwischen 6 % und 142 % abgeschätzt.

Die Auswertung der Cross-over-Studie 3 zeigte gleichartige Unterschiede zwischen p.o. und i.v. und zwischen den Formulierungs-Teildaten und den Gesamtdaten wie die auf allen Studien basierende Auswertung (vgl. Tab. 7). Dies war ein Hinweis darauf, dass die gefundenen Unterschiede zwischen der Modellanpassung an die p.o.-Daten und derjenigen an die i.v.-Daten ausschließlich auf die unterschiedlichen Applikationswege zurück geführt werden konnten.

3.2.1.2 Weiterentwicklung der Modellstruktur

Auf Grundlage der Ergebnisse aus den Untersuchungen des Einflusses verschiedener Formulierungen bzw. Applikationswege wurde die Modellstruktur des Struktursubmodells 1 weiterentwickelt. Dazu wurden neue Modellstrukturen konzipiert, die das scheinbar unterschiedliche Verteilungsverhalten nach i.v.- und p.o.-Applikation berücksichtigen sollten, um auf der Grundlage des GDS die i.v.-Dominanz in der ersten Verteilungsphase und die dadurch bedingte überschätzte Resorptionsgeschwindigkeit zu korrigieren. Die entwickelten neuen Struktursubmodelle werden im Folgenden als Struktursubmodelle 2 und 3 bezeichnet. In diesen war die separate Abschätzung von KA für die p.o.-Lösung und die p.o.-Kapsel nicht mehr signifikant.

Die Konzeption des Struktursubmodells 2 stützte sich auf weiterführende Auswertungen der Formulierungs-Teildatensätze S3L_{po}, S3K_{po} und S3L_{iv}. Diese ergaben, dass ein Drei-Kompartiment-Modell zur Beschreibung der i.v.-Daten notwendig, hingegen ein Zwei-

Kompartiment-Modell zur Beschreibung der p.o.-Daten ausreichend war. Wie Abb. 16 veranschaulicht, war Struktursubmodell 2 insgesamt ein Drei-Kompartiment-Modell, in dem das flache periphere Kompartiment nur für die i.v.-Daten zugelassen war. Dies bedeutete, dass die Parameter Q3 und V3 nur auf Grundlage der i.v.-Daten abgeschätzt wurden und diese folglich die erste Verteilungsphase nach i.v. charakterisierten. Die erste und einzige Verteilungsphase nach p.o., die gleichzeitig die zweite Verteilungsphase nach i.v. darstellte, wurde durch die Parameter V2, V4 und Q4 beschrieben. Insgesamt lag den i.v.-Daten also ein Drei-Kompartiment-Modell und den p.o.-Daten ein Zwei-Kompartiment-Modell zugrunde.



Abb. 16 Schematische Darstellung des Struktursubmodells 2 von Cilobradin

Die folgende Abb. 17 zeigt die gemessenen (C_{obs} : rote, durchgezogene Linie), die modellabgeschätzten typischen (C_{pred} : schwarze, gepunktete Linie) und die modellabgeschätzten individuellen ($C_{pred, I}$: blaue, gestrichelte Linie) Konzentrations-Zeit-Verläufe exemplarisch von jeweils 6 Probanden der Studie 3 nach peroraler Applikation der Lösung (A) und Kapsel (B) und nach intravenöser Applikation der Lösung (C). Dabei lag den p.o.-Daten ein Zwei-Kompartiment-Modell und den i.v.-Daten ein Drei-Kompartiment-Modell zugrunde. In keinem Fall war eine Modellmissspezifikation zu erkennen, da die modellabgeschätzten Verläufe (C_{pred} und $C_{pred, I}$) die entsprechenden gemessenen Verläufe sehr gut widerspiegelten. Die individuellen modellabgeschätzten Konzentrationen, die unter Einbezug von interindividuellen Variabilitäten auf den Parametern Clearance und absolute Bioverfügbarkeit bei p.o. bzw. Clearance und zentrales Verteilungsvolumen bei i.v. ermittelt wurden, verliefen nahezu deckungsgleich mit den gemessenen Konzentrationen. Die Beschreibung der p.o.-Konzentrationen durch ein Drei-Kompartiment-Modell ergab keine Verbesserung der Modellanpassung. Die Beschreibung der i.v.-Daten durch ein Zwei-Kompartiment-Modell führte zu keinem erfolgreichen Abschluss der Modellabschätzung. Ein Vier-KompartimentModell zeigte im Vergleich zum Drei-Kompartiment-Modell eine schlechtere Anpassung an die gemessenen i.v.-Daten.





Abb. 17 Gemessene (C_{obs}), modellabgeschätzte typische (C_{pred}) und modellabgeschätzte individuelle (C_{pred, l}) Konzentrations-Zeit-Verläufe von 6 exemplarischen Probanden (ID) der Studie 3 nach peroraler Applikation der Lösung (A) und Kapsel (B) und nach intravenöser Applikation der Lösung (C) jeweils in semilogarithmischer Darstellung; Modellanpassung an die p.o.-Konzentrationen der Lösung und Kapsel jeweils durch ein Zwei-Kompartiment-Modell unter Berücksichtigung einer interindividuellen Variabilität auf den Paramtern Clearance und absolute Bioverfügbarkeit; Modellanpassung an die i.v.-Konzentrationen der Lösung durch ein Drei-Kompartiment-Modell unter Berücksichtigung einer interindividuellen Variabilität auf den Parametern Clearance und zentrales Verteilungsvolumen

Struktursubmodell 3 ist in Abb. 18 schematisch skizziert. Es stellte ein Drei-Kompartiment-Modell dar, in dem die Parameter V2, V3 und Q3 durch die i.v.- und p.o.-Daten jeweils separat abgeschätzt wurden. Damit lag allen Daten ein Drei-Kompartiment-Modell zugrunde.



Abb. 18 Schematische Darstellung des Struktursubmodells 3 von Cilobradin

Die Struktursubmodelle 2 und 3 erwiesen sich beide als stabil, was ein Indiz dafür war, dass die mangelnde Modellstabilität des Struktursubmodells 1 ein strukturelles Problem war. Darüber hinaus ergaben beide insgesamt eine bessere Anpassung an den GDS als Struktursubmodell 1. In der Abb. 19 sind die gewichteten Residuen, d.h. die gewichteten Konzentrationsdifferenzen zwischen gemessenen und modellabgeschätzten Konzentrationen, gegen die modellabgeschätzten Konzentrationen (C_{pred}) der Struktursubmodelle 1 (A), 2 (B) und 3 (C) dargestellt. Niedrige modellabgeschätzte Konzentrationen besaßen in Struktursubmodell 1 teilweise größere Residuen als in den Struktursubmodellen 2 und 3. Diese niedrigen modellabgeschätzten Konzentrationen wichen also in Struktursubmodell 1 stärker von den gemessenen Konzentrationen als in den Submodellen 2 und 3 ab.



Abb. 19 Gewichtete Residuen versus modellabgeschätzte Konzentrationen (C_{pred}) des Struktursubmodells 1 (A), 2 (B) und 3 (C)

Die Ergebnisse der Auswertung des Gesamtdatensatzes durch die Struktursubmodelle 2 und 3 sind in Tab. 9 zusammenfassend dargestellt. Die Tabelle ist auf die Parameter beschränkt, die von der Strukturweiterentwicklung betroffen waren.

Modellstrukturparameter ¹	Struktursubmodell 2	Struktursubmodell 3
V2 [L]	5.34	9.28 (p.o.) 25.1 (i.v.)
Q3 [L/h]	141 (i.v.)	6.73 (p.o.) 99.8 (i.v.)
V3 [L]	60.0 (i.v.)	34.1 (p.o.) 53.0 (i.v.)
Q4 [L/h]	2.06	1.32
V4 [L]	54.9	51.6
KA [h ⁻¹]	0.257	0.384

Tab. 9Abgeschätzte typische Modellstrukturparameter der Struktursubmodelle 2 und 3
jeweils unter Zugrundelegung des Gesamtdatensatzes

¹Alle Modellstrukturparameter wurden präzise mit relativen Standardfehlern zwischen 3 % und 25 % abgeschätzt.

In beiden Struktursubmodellen stimmten die abgeschätzten Modellparameter V2, Q3, V3 und KA relativ gut mit den entsprechenden Parametern überein, die auf Grundlage der Formulierungs-Teildatensätze ermittelt wurden, siehe Tab. 7 und Tab. 8. Sowohl die Beschränkung der ersten Verteilungsphase auf die i.v.-Daten in Struktursubmodell 2, als auch die separate Abschätzung der Parameter V2, V3 und Q3 für p.o. und i.v. in Struktursub-modell 3 ermöglichte die Abschätzung einer relativ niedrigen Resorptionsgeschwindigkeitskonstante KA von 0.257 h⁻¹ bzw. 0.384 h⁻¹. Da sich Struktursubmodell 3 im Vergleich zu Struktursubmodell 2 bei der Etablierung von Variabilitäten (s. 3.2.2) als günstiger erwies, wurde es als endgültiges Struktursubmodell ausgewählt.

3.2.2 Pharmakostatistisches Submodell

3.2.2.1 Interindividuelle Variabilität

Eine signifikante interindividuelle Variabilität konnte für die Strukturparameter CL, F1_{Lsg}, F1_{Kps}, KA und V2_{iv} jeweils als exponentielles Fehlermodell erfolgreich etabliert werden. Die interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit F1 wurde zunächst mit Hilfe eines exponentiellen Fehlermodells mit der Varianz ω^2 ohne Differenzierung in Bezug auf die unterschiedlichen Formulierungen (p.o.-Lösung und p.o.-Kapsel) berechnet, obwohl das Modell unterschiedliche Populationswerte für die Bioverfügbarkeit der p.o.-Lösung und der p.o.-Kapsel schätzte. Dies bedeutete, dass pro Proband i ein individueller Random-Effects-Parameter $\eta_{i, F1}$ für die Bioverfügbarkeit ermittelt wurde. Das galt ebenso für die Probanden der Cross-over-Studie 3, die jeweils in drei aufeinanderfolgenden Perioden drei verschiedene Formulierungen (p.o.-Lösung, p.o.-Kapsel, i.v.-Lösung) verabreicht bekamen. Durch die interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit erfolgte somit die individuelle Modellanpassung an die gemessenen Konzentrationen beider p.o.-Formulierungen pro Proband mit demselben Random-Effects-Parameter $\eta_{i F1}$. Dadurch konnte die interindividuelle Variabilität von einer potenziellen Interoccasion-Variabilität nicht unterschieden werden. Wie Abb. 20 zeigt, waren die individuellen modellvorhergesagten Konzentrationen am Beispiel von Proband 316 (Proband der Cross-over-Studie 3) nach peroraler Applikation der Kapsel (A) unerwartet sogar schlechter als die typischen Modellvorhersagen. Im Gegensatz bei demselben Probanden die individuellen modellvorhergesagten dazu waren Konzentrationen nach peroraler Applikation der Lösung (B) besser als die typischen vorhergesagten Konzentrationen. Letzteres war der zu erwartende Normalfall, weil ein Modell unter Einbezug von interindividuellen Variabilitäten an die gemessenen Daten eines jeden Individuums in der Regel individuell besser angepasst wird, keinenfalls jedoch schlechter als ohne Einbezug von interindividuellen Variabilitäten (typische Modellvorhersagen).



Abb. 20 Gemessener, modellvorhergesagter typischer und modellvorhergesagter individueller Konzentrations-Zeit-Verlauf des Probanden 316 der Studie 3, A) nach peroraler Applikation der Kapsel, B) nach peroraler Applikation der Lösung; individuelle Modellanpassung mit demselben Random-Effects-Parameter $\eta_{i, F1}$ für die Bioverfügbarkeit der p.o.-Lösung und der p.o.-Kapsel

Die Abschätzung von pro Proband jeweils unterschiedlichen individuellen Random-Effects-Parametenr $\eta_{i, F1_{Lsg}}$ und $\eta_{i, F1_{Kps}}$ für die Bioverfügbarkeit der p.o.-Lösung und der p.o.-Kapsel durch das Modell ergab für den beschriebenen Probanden eine erhebliche Verbesserung der individuellen Vorhersagen nach peroraler Applikation der Kapsel, siehe dazu Abb. 21. Die individuellen Vorhersagen nach peroraler Applikation der Lösung verbesserten sich ebenfalls. Dabei entstammten alle individuellen Random-Effects-Parameter $\eta_{i, F1_{Lsg}}$ und $\eta_{i, F1_{Kps}}$ einer gemeinsamen Verteilung mit der Varianz ω^2 , die als Variabilitätsparameter von F1 durch das Modell bestimmt wurde. Dies wurde in der Software NONMEM[®] über die so genannte "SAME BLOCK"-Codierung, siehe Abb. 22, entsprechend im Modell berücksichtigt.

Abb. 21 Gemessener, modellvorhergesagter typischer und modellvorhergesagter individueller Konzentrations-Zeit-Verlauf von Proband 316 der Studie 3 nach peroraler Applikation der Kapsel; individuelle Modellanpassung mit unterschiedlichen individuellen Random-Effects-Parametern $\eta_{i, FI_{Lse}}$ und $\eta_{i, FI_{KDS}}$ für die Bioverfügbarkeit der p.o.-Lösung und der p.o.-Kapsel

THETA(8) = abgeschätzter Wert für BVS

THETA(9) = abgeschätzter Wert für BVC

F1 = individuelle Bioverfügbarkeit

ADMA = Formulierung (1: p.o.-Lösung, 3: p.o.-Kapsel)

ETA(2) = individueller Random-Effects-Parameter η_i für $F1_{Lsg}$

 $ETA(3) = individueller Random-Effects-Parameter \eta_i für F1_{Kps}$

IIV_F1_sol = interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit der p.o.-Lösung (als Varianz ω^2 abgeschätzt) IIV_F1_cps = interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit der p.o.-Kapsel (als dieselbe Varianz ω^2 abgeschätzt)

Abb. 22 Auszug aus dem Gesamtcode für das Modell mit interindividueller Variabilität der Bioverfügbarkeit der p.o.-Lösung und der p.o.-Kapsel als SAME BLOCK codiert

Ein entsprechendes Modell, in dem unterschiedliche interindividuelle Variabilitäten für die Bioverfügbarkeit der p.o.-Lösung und der p.o.-Kapsel, also unterschiedliche Varianzen abgeschätzt wurden, war dem Modell mit implementiertem SAME BLOCK nicht überlegen. Der SAME BLOCK wurde aus diesem Grund im endgültigen Modell beibehalten, welches einen abzuschätzenden Parameter weniger enthielt und somit das weniger komplexe Modell darstellte.

Die unterschiedlich gute individuelle Anpassung des beschriebenen Probanden in den verschiedenen p.o-Perioden hätte theoretisch ebenfalls durch eine Interoccasion-Variabilität von F1 innerhalb der Cross-over-Studie 3 erklärt werden können. Der Random-Effects-Parameter der Interoccasion-Variabilität π^2 muss in der Software NONMEM über die Hierarchiebene der Random-Effects-Parameter η bzw. ω^2 mit singulärer Varianz-Kovarianz-Matrix Ω im Modell berücksichtigt werden. Die Interoccasion-Variabilität von F1 in Studie 3 konnte nicht beurteilt werden, da die Inkorporation dieses Parameters in das Modell zu keinem erfolgreichen Abschluss der Abschätzung der Modellparameter führte. Dies könnte auf eine nicht ausreichende Datenmenge in Studie 3 zur zuverlässigen Bestimmung des Variabilitätsparameters zurückgeführt werden.

Die Etablierung einer einheitlichen interindividuellen Variabilität für das gesamte zentrale Verteilungsvolumen V2 als exponentielles Fehlermodell führte ebenfalls zu keiner erfolgreichen Modellparameterabschätzung. Hingegen gelang die Etablierung durch Beschränkung der Variabilität auf das zentrale Verteilungsvolumen nach i.v. V2_{iv} als exponentielles Fehlermodell. Dadurch konnten die individuellen Modellvorhersagen der gemessenen i.v.-Konzentrationen erheblich verbessert werden. Wie Abb. 23 exemplarisch an den Daten der Studie 2 verdeutlicht, wurden die gemessenen i.v.-Konzentrationen im Bereich zwischen 50 und 250 ng/mL durch das Modell ohne Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität von V2_{iv} tendenziell überschätzt. Im Vergleich dazu zeigt Abb. 24 die verbesserten Modellvorhersagen infolge der Einbindung der interindividuellen Variabilität von V2_{iv}. Die Datenpunkte liegen insgesamt enger um die Ursprungsgerade verteilt, d.h. die individuellen Modellvorhersagen stimmten besser mit den gemessenen Konzentrationen überein.

Abb. 23 Modellvorhergesagte individuelle Konzentrationen ($C_{pred, l}$) versus gemessene Konzentrationen (C_{obs}) ohne interindividuelle Variabilität von $V2_{iv}$ (Studie 2)

Abb. 24 Modellvorhergesagte individuelle Konzentrationen ($C_{pred, l}$) versus gemessene Konzentrationen (C_{obs}) mit interindividueller Variabilität von $V2_{iv}$ (Studie 2)

Die Untersuchung der individuellen Modellvorhersagen der nach peroraler Applikation der Kapsel gemessenen Konzentrationen zeigte eine deutliche Überschätzung einiger niedriger Konzentrationen und eine deutliche Unterschätzung hoher Konzentrationen, siehe Abb. 25. Es handelte sich dabei um Konzentrationen, die direkt nach Applikation unverhältnismäßig niedrig bzw. unverhältnismäßig hoch gemessen worden waren. Durch Einführung eines exponentiellen Fehlerterms für die interindividuelle Variabilität der Lag-Zeit (Tlag) konnte das Modell an diese atypischen Konzentrationen individuell besser angepasst werden, siehe Abb. 26. Dies gelang mit Hilfe der Hybridmethode als Abschätzungsmethode, s. 2.3.3.2. Dabei wurde die Variabilität von Tlag mit Hilfe der FO-Methode, alle übrigen Parameter mit Hilfe der FOCE-Methode abgeschätzt.

Abb. 25 Modellvorhergesagte individuelle Konzentrationen ($C_{pred, l}$) versus gemessene Konzentrationen (C_{obs}) ohne interindividuelle Variabilität von Tlag (Studie 6)

Abb. 26 Modellvorhergesagte individuelle Konzentrationen ($C_{pred, l}$) versus gemessene Konzentrationen (C_{obs}) mit interindividueller Variabilität von Tlag (Studie 6)

Da die Abschätzung der interindividuellen Variabilität von Tlag im endgültigen Basismodell jedoch nicht erfolgreich verlief, mussten die etwas schlechteren individuellen Modellvorhersagen der direkt nach peroraler Applikation der Kapsel gemessenen Konzentrationen in Kauf genommen werden.

3.2.2.2 Residualvariabilität

Die Residualvariabilität des Modells ließ sich am besten mit Hilfe eines proportionalen Fehlermodells beschreiben. Dabei ging die Konzentrationsdifferenz zwischen individuell gemessener und individuell modellabgeschätzter Konzentration gewichtet, und zwar proportional zur individuell modellabgeschätzten Konzentration, in die Minimierung der Summe der Abweichungsquadrate ein. Abb. 27 zeigt dazu die individuell gewichteten Residuen, d.h. die individuell gewichtete Konzentrationsdifferenz zwischen individuell gemessener und individuell abgeschätzter Konzentration, dargestellt gegen die individuell abgeschätzten Konzentrationen (C_{pred. I}). Insgesamt lagen die Residuen in dem sehr engen Bereich zwischen –1 und +1.5 und streuten zufällig in positive und negative Richtung. Die Untersuchung anderer Residualfehlermodelle ergab keine weitere Verbesserung der Modellanpassung. Ein additives Fehlermodell führte zu keinem erfolgreichen Abschluss der Modellanpassung und der abzuschätzenden Modellparameter. Die Einführung eines kombinierten Fehlermodells für die Residualvaribilität war zwar erfolgreich, aber im Vergleich zum proportionalen Modell nicht signifikant besser, da der OFV unverändert blieb. Der additive Fehleranteil im kombinierten Modell wurde mit $3.62 \cdot 10^{-6}$ ng/mL und einem relativen Standardfehler von über $2 \cdot 10^4$ % abgeschätzt, was deutlich indizierte, dass dieser Variabilitätsanteil überflüssig war, also zu keiner Verbesserung der Modellanpassung beitrug.

Abb. 27 Individuell gewichtete Residuen versus individuell modellabgeschätzte Konzentrationen ($C_{pred, l}$) mit proportionalem Residualfehlermodell

3.3 Populationspharmakokinetische Modellierung von Cilobradin: Covariatenanalyse

Mit Hilfe der Covariatenanalyse wurde untersucht, ob die unter 3.2.2.1 beschriebene zufällige, interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Strukturparameter durch Berücksichtigung probanden- und studienspezifischer Einflussfaktoren, die im GDS als Covariaten (s. 3.1.1) enthalten sind, reduziert werden kann.

3.3.1 GAM-Analyse

In der GAM-Analyse wurde der Einfluss der Covariaten auf die mit Hilfe des Basismodells generierten Random-Effects-Parameter η_{CL} , $\eta_{F_{1}Lsg}$, $\eta_{F_{1}Kps}$, η_{KA} , $\eta_{V_{2}iv}$ für jeden pharmakokinetischen Strukturparameter einzeln geprüft. Dabei musste die Studie 7 vollständig außer Acht gelassen werden, da die Leberparameter in dieser Studie zuvor ausgeschlossen wurden (s. 3.1.1) Das Ergebnis der GAM-Analyse soll exemplarisch an der interindividuellen Variabilität von F1_{Lsg} ($\eta_{F_{1}Lsg}$) präsentiert werden. Tab. 10 zeigt den Weg der untersuchten hierarchischen Modelle, wie sie unter 2.3.2.3 beschrieben sind.

Untersuchte Covariate(n)	Covariatenmodell für η _{F1Lsg} ¹	AIC
Basismodell		6.3329
Stufe 1		
Studie	STDY+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1	6.1718
Formulierung	1+ADMA+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1	6.3329
Analytische Methode	1+1+FLAM+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1	6.3960
Alter	1+1+1+AGE+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1	6.4644
Körpergröße	1 + 1 + 1 + 1 + HT + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.3418
Körpergewicht	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + WT + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.4977
Kreatininclearance	1+1+1+1+1+1+CRCL+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1	6.4497
Aspartat-Aminotransferase (AST)	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.4050
Alanin-Aminotransferase (ALT)	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.4275
Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.2308
Alkalische Phosphatase (AP)	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	5.9767
Laktat-Dehydrogenase (LDH)	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.5404
Herzfrequenz i. R. ²	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.3661
Blutdruck _{syst.} i. R. ³	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.3712
Blutdruck _{diast.} i. R. ⁴	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.5204
Dosis	1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+DOSE	6.5256
Ergebnis Stufe 1	+AP	5.9767
Stufe 2		
AP, Studie	STDY+1+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	5.8876
AP, Formulierung	1 + ADMA + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + AP + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1	5.9767
AP, Analytische Methode	1+1+FLAM+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	6.0774
AP, Alter	1+1+1+AGE+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	6.1411
AP, Körpergröße	1 + 1 + 1 + 1 + HT + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + AP + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1	6.0138
AP, Körpergewicht	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + WT + 1 + 1 + 1 + 1 + AP + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1	6.1116
AP, Kreatininclearance	1+1+1+1+1+1+CRCL+1+1+1+AP+1+1+1+1+1+1	6.0328
AP, AST	1+1+1+1+1+1+1+AST+1+1+AP+1+1+1+1+1	6.0107
AP, ALT	1+1+1+1+1+1+1+1+ALT+1+AP+1+1+1+1+1	6.1313
AP, GGT	1+1+1+1+1+1+1+1+1+GGT+AP+1+1+1+1+1	5.9192
AP	1+1+1+1+1+1+1+1+1+ns(AP)+1+1+1+1+1	6.1664
AP, LDH	1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+AP+LDH+1+1+1+1	6.1770
AP, Herzfrequenz i. R.	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.0317
AP, Blutdruck _{syst.} i. R.	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.0129
AP, Blutdruck _{diast.} i. R.	1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +	6.1653
AP, Dosis	1+1+1+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+DOSE	6.1682
Ergebnis Stufe 2	+AP + STDY	5.8876

Tab. 10 Modelle der GAM-Analyse für die interindividuelle Variabilität von Fl_{Lsg}

¹Code für Covariateneffekt der

1. Hierarchieebene (kein Zusammenhang): +1

2. Hierarchieebene (linearer Zusammenhang): + Covariate

3. Hierarchieebene (nichtlinearer Zusammenhang, d.h. Spline-Funktion, df = 2): + ns(Covariate) ² Herzfrequenz in Ruhe; ³ systolischer Blutdruck in Ruhe; ⁴ diastolischer Blutdruck in Ruhe

Untersuchte Covariate(n)	Covariatenmodell für η_{F1Lsg}^{1}	AIC
Stufe 3		
AP, Studie, Formulierung	STDY+ADMA+1+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	5.8876
AP, Studie, Analytische Methode	STDY+1+FLAM+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	5.9025
AP, Studie, Alter	STDY +1+1+AGE+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	6.0653
AP, Studie, Körpergröße	STDY +1+1+1+HT+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	5.9490
AP, Studie, Körpergewicht	STDY +1+1+1+1+WT+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	6.0251
AP, Studie, Kreatininclearance	STDY +1+1+1+1+1+CRCL+1+1+1+AP+1+1+1+1+1	6.0665
AP, Studie, AST	STDY +1+1+1+1+1+1+AST+1+1+AP+1+1+1+1+1	5.9252
AP, Studie, ALT	STDY +1+1+1+1+1+1+1+ALT+1+AP+1+1+1+1+1	6.0417
AP, Studie, GGT	STDY +1+1+1+1+1+1+1+1+GGT+AP+1+1+1+1+1	5.8925
AP, Studie	STDY +1+1+1+1+1+1+1+1+ns(AP)+1+1+1+1+1	6.0305
AP, Studie, LDH	STDY +1+1+1+1+1+1+1+1+AP+LDH+1+1+1+1	6.0403
AP, Studie, Herzfrequenz i. R. ²	STDY +1+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+HRR+1+1+1	5.9680
AP, Studie, Blutdruck _{syst.} i. R. ³	STDY +1+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+BPSR+1+1	6.0385
AP, Studie, Blutdruck _{diast} i. R. ⁴	STDY +1+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+BPDR+1	6.0852
AP, Studie, Dosis	STDY +1+1+1+1+1+1+1+1+AP+1+1+1+1+DOSE	6.0380

*Tab. 10: Modelle der GAM-Analyse für die interindividuelle Variabilität von F1*_{Lsg} (Forts.)

¹Code für Covariateneffekt der

1. Hierarchieebene (kein Zusammenhang): +1

2. Hierarchieebene (linearer Zusammenhang): + Covariate

3. Hierarchieebene (nichtlinearer Zusammenhang, d.h. Spline-Funktion, df = 2): + ns(Covariate)

² Herzfrequenz in Ruhe; ³ systolischer Blutdruck in Ruhe; ⁴ diastolischer Blutdruck in Ruhe

Das Basismodell, in dem noch keine Covariaten berücksichtigt waren, ergab ein Akaike-Informationskriterium (AIC) von 6.3329 und war Ausgangspunkt der GAM-Analyse für η_{F1Lsg} . Auf der ersten Stufe, auf der 16 Modelle mit linearem Zusammenhang zwischen η_{KA} und jeweils einer der 16 Covariaten und keiner Covariatenbeziehung der übrigen Covariaten getestet wurden, zeigte das Modell mit einer linearen Funktion zwischen $\eta_{F1_{Lsg}}$ und der Covariate Alkalische Phosphatase (AP) die größte Abnahme des AIC (5.9767). Dieser Zusammenhang wurde für die zweite Stufe beibehalten, auf der die restlichen Covariaten wiederum einzeln mit einer linearen Funktion untersucht wurden. Für die Covariate AP selbst erfolgte die Prüfung der nächsten Hierarchieebene der Zusammenhänge, nämlich einer nichtlinearen Spline-Funktion. Das Modell mit einer zusätzlichen linearen Funktion zwischen $\eta_{F1_{Lsg}}$ und der Covariate Studie (STDY) war auf der zweiten Stufe mit einem AIC von 5.8876 das beste. Das AIC dieses Modells konnte auf der folgenden, letzten Stufe nicht weiter unterschritten werden und war folglich das endgültig beste Modell der GAM-Analyse von $\eta_{F1_{Lsg}}$. Insgesamt ergab die GAM-Analyse zwanzig lineare und nichtlineare Zusammenhänge zwischen den Covariaten Studie, Dosis, Alter, Körpergröße, Alkalische Phosphatase, AlaninAminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, Herzfrequenz in Ruhe, systolischer Blutdruck in Ruhe und η_{CL} , $\eta_{F1_{Lsg}}$, $\eta_{F1_{Kps}}$, η_{KA} , $\eta_{V2_{iv}}$. Der Einfluss der Covariate Studie war für alle interindividuellen Variabilitätsparameter signifikant. Da durch die Struktur des Basismodells bereits alle denkbaren Unterschiede, die sich aus den verschiedenen Studien bzw. Formulierungen ergaben, berücksichtigt waren, wurde der Studien-Covariateneffekt in NONMEM nicht geprüft. Tab. 11 fasst die Ergebnisse der GAM-Analyse für η_{CL} , $\eta_{F1_{Lsg}}$, $\eta_{F1_{Kps}}$, η_{KA} und $\eta_{V2_{iv}}$ zusammen.

Variabilitäts- parameter	Covariatenmodell ¹	df	AIC
η_{CL}			
	Basismodell		8.023
	+ STDY ²	4	6.909
	+ STDY $+$ DOSE ³	5	6.245
	+ STDY $+$ DOSE $+$ AGE ⁴	6	5.466
	+ STDY $+$ DOSE $+$ AGE $+$ ALT ³	7	5.253
	+ STDY $+$ DOSE $+$ AGE $+$ ALT $+$ GGT ⁶	8	5.237
	+ STDY $+$ DOSE $+$ AGE $+$ ALT $+$ GGT $+$ AP ⁷	9	5.227
η_{F1Lsg}			(
	Basismodell		6.333
	+ AP	1	5.977
	+ AP + STDY	2	5.888
η_{F^1Kps}			7.000
	Basismodell	1	7.823
	+ AP	1	7.145
	+ AP + STDY	3	6.837
	$+ AP + STDY + HT^{\circ}$	4	6.729
	+ AP + STDY + HT + AGE	5	6.627
η_{KA}			2 2 7 0
	Basismodell	2	2.279
	+ SIDY	3	2.063
	+ STDY + DOSE	4	1.962
	+ STDY $+$ DOSE $+$ AGE	5	1.891
	+ STDY $+$ DOSE $+$ ns(AGE)	6	1.858
	+ STDY $+$ DOSE $+$ ns(AGE) $+$ BPSR ⁹	7	1.853
	+ STDY $+$ DOSE $+$ ns(AGE) $+$ ns(BPSR)	8	1.840
	+ STDY $+$ DOSE $+$ ns(AGE) $+$ ns(BPSR) $+$ HRR ¹⁰	9	1.833
	+ STDY $+$ DOSE $+$ ns(AGE) $+$ ns(BPSR) $+$ ns(HRR)	10	1.831
η_{V2iv}			
	Basismodell	1	/.6/4
	+ SIDY	1	6.483
	+ STDY $+$ AP	2	6.144
	+ STDY $+$ AP $+$ ALT	3	6.044

Tab. 11 Ergebnisse der GAM-Analyse für die interindividuellen Variabilitätsparameter η_{CL} , $\eta_{F_{I_{Lsg}}}$, $\eta_{F_{I_{Kps}}}$, η_{KA} und $\eta_{V_{2_{iv}}}$

¹ Code für Covariateneffekt als

¹ Code für Covariatenerrekt als
linearer Zusammenhang: + Covariate
nichtlinearer Zusammenhang (d.h. Spline-Funktion, df = 2): + ns(Covariate)
² Studie, ³ Dosis, ⁴ Alter, ⁵ Alanin-Aminotransferase, ⁶ Gamma-Glutamyltransferase, ⁷ Alkalische Phosphatase,
⁸ Körpergröße, ⁹ systolischer Blutdruck in Ruhe, ¹⁰ Herzfrequenz in Ruhe

3.3.2 Covariatenanalyse in NONMEM

Die mittels GAM-Analyse identifizierten Covariaten wurden im nächsten Schritt nach der unter 2.3.2.3 beschriebenen Methode sukzessive in das entwickelte Basismodell integriert. Dabei wurden die Zusammenhänge zwischen den Covariaten und den Strukturparametern CL, $F1_{Lsg/Kps}$, KA, $V2_{iv}$ nicht mehr losgelöst von den anderen Modellparametern, sondern im gesamten Modell auf statistische Signifikanz untersucht und quantifiziert. Das Ausmaß des Zusammenhangs wurde durch einen messbaren, d.h. Fixed-Effects-Parameter ($\theta_{Covariate, Strukturparameter}$) beschrieben.

Der Einschluss jeder Covariate einzeln in das Basismodell ergab zunächst insgesamt 6 statistisch signifikante Covariatenbeziehungen, die in Tab. 12 im Überblick dargestellt sind.

Tab. 12 Statistisch signifikante Covariatenbeziehungen nach Einschluss jeder Covariate einzeln in das Basismodell

Strukturparameter	Covariate	mathematischer Zusammenhang
KA	Dosis	positive Sättigungsfunktion
CL	Dosis	positive Sättigungsfunktion
CL	Alter	lineare Funktion mit negativer Steigung
CL	AP	lineare Funktion mit negativer Steigung
$F1_{Lsg}$	AP	lineare Funktion mit positiver Steigung
V2	ALT	lineare Funktion mit negativer Steigung

Die positiv oder negativ linearen Zusammenhänge, die zwischen CL und Alter bzw. AP, zwischen F1_{Lsg} und AP und zwischen V2 und ALT gefunden wurden und jeweils eine statistisch signifikante Reduktion des OFV verursachten, spiegelten die Ergebnisse der graphischen Untersuchung der entsprechenden Zusammenhänge wider. Abb. 28 zeigt dazu exemplarisch die durch das Basismodell abgeschätzten individuellen Random-Effects-Parameter η_{CL} versus individuelle AP-Werte. Es ist der Trend zu erkennen: je größer der AP-Wert desto kleiner der individuelle Random-Effects-Parameter η_{CL_i} und damit gleichzeitig die individuelle Clearance.

Abb. 28 Durch das Basismodell abgeschätzte individuelle Random-Effects-Parameter η_{CL_i} versus individuelle AP-Werte

Entsprechende Graphiken, die den Zusammenhang zwischen Clearance und Dosis (Abb. 29) und zwischen KA und Dosis (Abb. 30) präsentierten, indizierten jeweils eine nichtlineare Beziehung.

Abb. 29 Durch das Basismodell abgeschätzte individuelle Random-Effects-Parameter η_{CL_i} versus individuelle Dosis

Abb. 30 Durch das Basismodell abgeschätzte individuelle Random-Effects-Parameter η_{KA_i} versus individuelle Dosis

Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen CL und Dosis schien eine Hockey-Stick-Funktion mit ihrem Knotenpunkt im Median der Dosis (10 mg) geeignet zu sein. Die Etablierung einer solchen Funktion führte jedoch zu keinem erfolgreichen Abschluss der Modellabschätzung, da der Kovarianzschritt mit der Berechnung der relativen Standardfehler der Modellparameter nicht vollzogen wurde. Die Implementierung einer positiven Sättigungsfunktion war hingegen erfolgreich und reduzierte den OFV im Vergleich zum Basismodell um 33.36 Punkte. Wie Abb. 31 verdeutlicht, konnte der Dosiseinfluss auf die Clearance im unteren Dosisbereich bis etwa 20 mg mit Hilfe der positiven Sättigungsfunktion beschrieben werden, da sich im Covariatenmodell nahezu kein Trend der individuellen Random-Effects-Parametern η_{CL_i} in positive oder negative Richtung abzeichnete. Die positive Sättigungsfunktion war für den oberen Dosisbereich (30 mg und 40 mg), der nur wenige Probanden umfasste (7 %), weniger geeignet, da der im Basismodell zu erkennende lineare Zusammenhang zwischen CL und hohen individuellen Dosen (15 - 40 mg) ebenfalls im Covariatenmodell zu sehen war. Wurde für diesen Bereich eine lineare Funktion definiert und gleichzeitig die positive Sättigungsfunktion für den unteren Dosisbereich beibehalten, führte das zu einem Modell mit einem signifikant kleineren OFV, in dem über den gesamten Dosisbereich nahezu kein Trend der individuellen Random-Effects-Parameter η_{CL_i} in positive oder negative Richtung mehr zu sehen war, siehe Abb. 32.

Abb. 31 Durch das Covariatenmodell mittels positiver Sättigungsfunktion abgeschätzte individuelle Random-Effects-Parameter η_{CL_i} versus individuelle Dosis

Abb. 32 Durch das Covariatenmodell mittels der Kombination aus positiver Sättigungsfunktion und linearer Funktion abgeschätzte individuelle Random-Effects-Parameter η_{CL_i} versus individuelle Dosis

Mit Hilfe der Kombination aus positiver Sättigungsfunktion und linearer Funktion konnte der Dosiseinfluss auf die Clearance zwar insgesamt besser beschrieben werden, trotzdem wurde der Einfluss im weiteren Verlauf der Covariatenanalyse ausschließlich durch eine positive Sättigungsfunktion definiert. Letztere war weniger komplex, da sie einen abzuschätzenden Parameter weniger enthielt, und gleichzeitig für die therapeutisch relevanten unteren Dosisgruppen ausreichend genau.

Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen KA und Dosis eignete sich eine positive Sättigungsfunktion, da im entsprechenden Covariatenmodell nahezu kein Zusammenhang mehr zwischen den individuellen Random-Effects-Parametern η_{KA_i} und der individuellen Dosis erkennbar war, siehe Abb. 33.

Abb. 33 Durch das Covariatenmodell mittels positiver Sättigungsfunktion abgeschätzte individuelle Random-Effects-Parameter η_{KA_i} versus individuelle Dosis

Insgesamt zeigte der Dosiseinfluss auf KA im Vergleich zu den o.g. anderen signifikanten Einflüssen den stärksten signifikanten Effekt, durch den der OFV des Covariatenmodells im Vergleich zum Basismodell um 43.715 Punkte reduziert wurde.

Das Vorwärtseinschluss-Verfahren führte zu einem vollen Covariatenmodell, das die in Tab. 12 aufgeführten Covariatenbeziehungen beinhaltete mit Ausnahme des Einflusses von ALT auf V2. Dieser Einfluss war durch die Inkorporation der anderen Einflüsse nicht weiter signifikant. Im anschließenden Rückwärtsausschluss-Verfahren hat sich das jeweilige Covariatenmodell durch Ausschluss der Einflüsse von AP auf F1_{Lsg} und von Dosis und Alter auf CL nicht signifikant verschlechtert, da der OFV nicht mehr als 10.83 Punkte anstieg. Die beiden letztgenannten Einflüsse erfordern eine Überprüfung in einer Population mit einer breiteren Streuung der Covariatenwerte bzw. in der Zielpopulation mit Patienten, da der Ausschluss einen grenzwertigen Anstieg des OFV um 10.334 bzw. 10.529 Punkte verursachte. Eine genauere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen CL und AP ergab, dass 2 Probanden (< 2 %) die Signifikanz des Einflusses von AP auf CL verursachten. Es handelte sich um Probanden mit einem verhältnismäßig niedrigen AP-Wert bzw. mit einer verhältnismäßig niedrigen abgeschätzten individuellen Clearance. Wurden die Probanden aus dem Datensatz entfernt und der Einfluss von AP auf CL auf Basis des reduzierten Datensatzes erneut überprüft, war der Einfluss im Modell nicht mehr signifikant. Aus diesem Grund wurde der Zusammenhang nicht in das finale Covariatenmodell aufgenommen und erfordert ebenfalls eine Überprüfung in einer Population mit einer breiteren Streuung der Covariatenwerte bzw. in der Zielpopulation mit Patienten. Das finale Covariatenmodell beinhaltete demzufolge einen einzigen Zusammenhang, nämlich den zwischen KA und Dosis. Dieser Zusammenhang wurde durch eine positive Sättigungsfunktion beschrieben, d.h. eine Zunahme von KA mit steigender Dosis zeigte sich v.a. bei niedrigen Dosen. Durch die Covariatenbeziehung im finalen Covariatenmodell konnte die interindividuelle Variabilität von KA im Vergleich zum Basismodell um 12 % reduziert werden.

3.3.3 Modellverfeinerung des finalen Covariatenmodells

Die graphische Untersuchung der Ω -Struktur im finalen Covariatenmodell wies auf einen Zusammenhang zwischen den individuellen Random-Effects-Parametern η_{CL} und $\eta_{V2_{iv}}$ hin. Wie Abb. 34 verdeutlicht, handelte es sich um einen gleichläufigen Zusammenhang, d.h. je größer η_{CL} desto größer $\eta_{V2_{iv}}$. Dies bedeutete gleichzeitig: je größer die individuelle Clearance desto größer das individuelle zentrale Verteilungsvolumen nach i.v-Applikation.

Abb. 34 Korrelation zwischen den durch das finale Covariatenmodell abgeschätzten individuellen Random-Effects-Parameter η_{CL} und $\eta_{V2_{iv}}$

Der Zusammenhang wurde in NONMEM durch Abschätzung der entsprechenden Kovarianz im finalen Covariatenmodell mit Hilfe der so genannten BLOCK(2)-Codierung überprüft. Die Codierung sah wie folgt aus:

\$OMEGA BLOCK(2)	0.05	;IIV_CL
	0.001	;CL/V2_iv
	0.5	;IIV_V2_iv

IIV_CL = interindividuelle Variabilität von CL (ω^2_{CL})

CL/V2_iv = Kovarianz zwischen ω_{CL} und ω_{V2iv} ($\omega_{CL/V2iv}$)

IIV_V2_iv = interindividuelle Variabilität von V2_{iv} ($\omega^2_{V2_{iv}}$)

Abb. 35 BLOCK(2)-Codierung für die Kovarianz zwischen den Random-Effects-Parametern η_{CL} und $\eta_{V2_{iv}}$

Die Inkorporation der Kovarianz führte zu einer signifikanten Reduktion des OFV um 7.99 Punkte und wurde demzufolge als abzuschätzender Parameter im Modell beibehalten. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ergab den Wert r = 0.750 und damit einen hohen Zusammenhang zwischen den individuellen Random-Effects-Parametern η_{CL} und $\eta_{V2_{iv}}$ bzw. zwischen der individuellen Clearance und dem individuellen zentralen intravenösen Verteilungsvolumen.

3.4 Finales populationspharmakokinetisches Modell

3.4.1 Abgeschätzte Modellparameter

Die Abschätzung der pharmakokinetischen Parameter im finalen populationspharmakokinetischen Modell erfolgte mit Hilfe der FOCE-Methode mit Interaktion. Tab. 13 fasst alle abgeschätzten Parameter zusammen.

Modellparameter	Abschätzung	RSE ^(a) , %
CL [L/h]	21.5	6
V2 [L]	9.10 (p.o.) / 24.5 (i.v.)	24 / 8
V3 [L]	33.8 (p.o.) / 52.9 (i.v.)	13 / 7
V4 [L]	52.9	12
Q3 [L/h]	6.61 (p.o.) / 99.8 (i.v.)	16 / 6
Q4 [L/h]	1.34	7
$KA_{max} [h^{-1}]$	0.430	5
Dosis _{KA50} [mg]	1.00	15
Tlag _{Kps} [h]	0.154	52
F1, %	34 (Lsg.) / 43 (Kps.)	6 / 7
Interindividuelle Variabilität		
ω _{CL} , %	25	15
$\omega_{F1_{Lsg/Kps}}$, %	34 ^(b)	16
ω _{KA} , %	15	26
$\omega_{V2_{iv}}, % $	46	19
ω _{CL/V2iv}	0.0306	28
Residualvariabilität		
$\sigma_{\text{proportional}}, \%$	26	7

Tab. 13 Abgeschätzte Parameter des finalen populationspharmakokinetischen Modells

^(a) Relativer Standardfehler des abgeschätzten Parameters ("Relative Standard Error")

^(b) Varianz von F1 für p.o.-Lösung und p.o.-Kapsel als SAME BLOCK codiert

Im finalen Modell zeigte der Verteilungsprozess zwischen dem zentralen und dem flachen peripheren Kompartiment (erster Verteilungsprozess) vom Applikationsweg abhängige Charakteristika, was sich in der separaten Abschätzung der Populationswerte für die Verteilungsvolumina V2, V3 und die interkompartimentelle Clearance Q3 für i.v. und p.o. niederschlug. Der größte Unterschied zwischen i.v. und p.o. offenbarte sich durch den abgeschätzten Populationswert von Q3. Dieser Parameter wurde durch die i.v.-Daten mit 99.8 L/h um das 15-fache höher abgeschätzt als durch die p.o.-Daten (6.61 L/h). Die berechneten sekundären Geschwindigkeitskonstanten der ersten Verteilungsphase K23 und K32 betrugen für i.v. 4.074 h⁻¹ bzw. 1.887 h⁻¹ und für p.o. 0.726 h⁻¹ bzw. 0.196 h⁻¹, was auf eine deutlich schnellere und ausgeprägtere erste Verteilungsphase nach i.v.-Applikation als nach p.o.-Applikation hinwies. Die zweite Verteilungsphase, nämlich die zwischen dem zentralen und dem tiefen

peripheren Kompartiment, wurde durch die abgeschätzten Populationswerte für die Verteilungsvolumina V2, V4 und die interkompartimentelle Clearance Q4 charakterisiert. Der niedrige Populationswert für Q4 von 1.34 L/h und die daraus resultierenden Geschwindigkeitskonstanten K24 und K42 (i.v.: 0.0547 h^{-1} und 0.0253 h^{-1} , p.o.: 0.147 h^{-1} und 0.0253 h^{-1}) deuteten auf einen vergleichsweise langsamen Arzneistofftransport in der zweiten Verteilungsphase hin. Der relativ hohe Populationswert der Gesamtclearance CL von 21.5 L/h (= 358 mL/min) signalisierte eine hohe Eliminationsleistung für den Arzneistoff. Die typischen Steady-State-Verteilungsvolumina $V_{ss, po}$ und $V_{ss, iv}$, die sich aus den Populationsschätzwerten von V2, V3 und V4 für p.o. bzw. i.v. berechneten, waren mit 95.8 L bzw. 130 L hoch, was auf eine extensive Gewebeverteilung von Cilobradin hindeutete. Die typische absolute Bioverfügbarkeit F1 wurde für die p.o.-Lösung mit 34 % und für die Kapsel mit 43 % abgeschätzt. Dies bedeutet, dass der Arzneistoff einer präsystemischen Eliminierung von über 50 % unterlag. Die berechnete terminale Halbwertszeit $t_{1/2\gamma}$ betrug 29 h.

Die interindividuelle Variabilität für die Strukturparameter CL, F1_{Lsg/Kps}, KA und V2_{iv} konnte am besten mittels eines exponentiellen Fehlermodells beschrieben werden. Die Tatsache, dass für die anderen Strukturparameter keine interindividuelle Variabilität gefunden wurde, bedeutete nicht, dass sie keine interindividuelle Variabilität besaßen, sondern dass diese durch die vorhandenen Daten nicht zuverlässig abgeschätzt werden konnte. Insgesamt variierte die interindividuelle Variabilität zwischen 15 % und 46 % und kann somit als gering bis moderat bezeichnet werden. Durch ein proportionales Fehlermodell ergab sich für den gesamten Konzentrationsbereich eine geringe Residualvariabilität von 26 %.

Als Kriterium für die Qualität des entwickelten Modells wurde u.a. der relative Standardfehler der abgeschätzten Modellparameter, der in Tab. 13 als RSE bezeichnet wird, herangezogen. Der RSE lag für alle abgeschätzten Fixed- und Random-Effects-Parameter mit Ausnahme von Tlag_{Kps} zwischen 5 % und 28 %, was eine hohe Präzision der Abschätzungen belegt. Der Populationswert für Tlag_{Kps} betrug 0.154 h und wurde weniger präzise mit einem RSE von 52 % abgeschätzt.

Die Qualität des entwickelten Modells wird des Weiteren in den folgenden Abbildungen deutlich. Zwischen den modellabgeschätzten Konzentrationen und den gemessenen Cilobradin-Konzentrationen konnte eine hohe Korrelation festgestellt werden. Auf den Ordinaten der Abb. 36 sind jeweils die modellabgeschätzten Konzentrationen aufgetragen. Die linke Graphik (A) zeigt die mit Hilfe der Modellparameter abgeschätzten Populationskonzentrationen und die rechten Graphik (B) die unter Einbeziehung der interindividuellen Variabilitäten abgeschätzten individuellen Konzentrationen. Dabei kann sich die individuelle modellabgeschätzte Konzentration durch Einbeziehen der Random-Effects-Parameter ω^2 von der typischen Konzentration "weiter entfernen" und sich der individuellen gemessenen Konzentration (C_{obs}) nähern. Demzufolge zeigen die individuellen modellabgeschätzten Konzentrationen, wie in der rechten Graphik, in der Regel eine bessere Korrelation zu den gemessenen Konzentrationen als die Populationskonzentrationen.

Abb. 36 Modellabgeschätzte Populationskonzentrationen (C_{pred} ; A) und individuelle modellabgeschätzte Konzentrationen ($C_{pred, j}$; B) versus gemessene Cilobradin-Konzentrationen (C_{obs}), die durchgezogene Linie repräsentiert die Ursprungsgerade; jeweils n = 2733

Dass keine Modellmissspezifikation vorlag, belegt weiterhin Abb. 37. Die gewichteten Residuen, d.h. Konzentrationsdifferenzen zwischen modellabgeschätzten und gemessenen Konzentrationen, streuten zufällig in positive und negative Richtung. Hierbei war kein Trend über die Zeit zu beobachten.

Abb. 37 Gewichtete Residuen zwischen modellabgeschätzten und gemessenen Cilobradin-Konzentrationen versus Zeit

3.4.2 Modellabgeschätzter Konzentrations-Zeit-Verlauf

Abb. 38 repräsentiert den modellabgeschätzten typischen Konzentrations-Zeit-Verlauf nach Einmalapplikation von 10 mg Cilobradin peroral als Lösung und Kapsel und intravenös als 20-Minuten-Infusion. In der linear skalierten Darstellung (A) wird deutlich, dass bei i.v.-Applikation am Ende der 20-Minuten-Infusion eine maximale Plasmakonzentration von 221 ng/mL erreicht wurde. Die Maximalkonzentrationen nach peroraler Applikation waren um 85 % bzw. 80 % geringer. Sie betrugen 33.7 ng/mL und 43.3 ng/mL für die Lösung bzw. für die Kapsel. Infolge der Lag-Zeit, die für die Kapsel mit 0.154 h abgeschätzt wurde, wurde die Maximalkonzentration nach Gabe der Kapsel später erreicht als nach Gabe der Lösung (60 min versus 46 min). Ansonsten unterschieden sich die beiden p.o.-Formulierungen nur durch unterschiedliche absolute Bioverfügbarkeiten (43 % (Kps.) versus 34 % (Lsg.)). Dies schlug sich in parallel zueinander verlaufenden p.o.-Plasmaprofilen mit insgesamt höheren Konzentrationen nach Gabe der Kapsel nieder, wie die semilogarithmische Darstellung (B) veranschaulicht. Das i.v.-Plasmaprofil verlief nicht exakt parallel zu den p.o.-Profilen, da auf Grundlage der i.v.-Daten andere Populationswerte für V2, V3 und Q3 abgeschätzt wurden. Die Konzentrations-Zeit-Kurve fiel nach Infusionsende bis ca. 1 h nach Applikation stark ab

und ging dann in einen flacheren Verlauf über. Bereits 1 h nach i.v.-Applikation hatte sich die Plasmakonzentration auf ca. 40 % der Maximalkonzentration reduziert.

Abb. 38 Typischer Konzentrations-Zeit-Verlauf nach Einmalapplikation von 10 mg Cilobradin peroral als Lösung und Kapsel und intravenös als 20-Minuten-Infusion; linear (A) und semilogarithmisch (B) skaliert; Ausschnitt: typischer Konzentrations-Zeit-Verlauf bis 6 h nach Applikation

Der typische Konzentrations-Zeit-Verlauf nach peroraler Mehrfachapplikation von 10 mg Cilobradin als Kapsel mit einmal täglicher Gabe über 14 Tage ist in Abb. 39 dargestellt. Die semilogarithmische Darstellung veranschaulicht, dass die Steady-State-Minimalkonzentration (Css, min) nicht nach der ersten Applikation, sondern erst nach mehreren Applikationen erreicht wurde. Dabei zeigte sich jedoch kein großer Unterschied zwischen der nach der ersten Applikation erreichten Minimalkonzentration und der Steady-State-Minimalkonzentration. Ebenso unterschied sich die Steady-State-Maximalkonzentration (Css, max) nach Mehrfachapplikation nur unwesentlich von der Maximalkonzentration nach Einmalapplikation. Die Maximalkonzentration Fluktuation der Minimalund Steady-State im (Fluktuation, $\% = (C_{ss, max} - C_{ss, min})/C_{ss, max} \cdot 100$) war mit 98 % hoch, da die beiden Halbwertszeiten $t_{1/2\alpha}$ und $t_{1/2\beta}$ mit 0.211 h bzw. 4.6 h im Verhältnis zum Dosierungsintervall von 24 h deutlich kleiner waren.

Abb. 39 Typischer Konzentrations-Zeit-Verlauf nach peroraler Mehrfachapplikation von 10 mg Cilobradin als Kapsel mit einmal täglicher Gabe über 14 Tage; semilogarithmische Darstellung

Zur Beurteilung der Güte der Modellanpassung an die gemessenen Konzentrationen zeigt Abb. 40 exemplarisch den modellabgeschätzten, typischen Konzentrations-Zeit-Verlauf im Vergleich zu den entsprechenden gemessenen Konzentrationen nach peroraler Applikation einer 5 mg-, 10 mg- und 20 mg-Cilobradindosis als Kapsel. Die durchgezogenen Linien zeigen die durch das finale Modell abgeschätzten Populationskonzentrationen jeder Dosisgruppe, die Symbole zeigen die gemessenen Konzentrationen der entsprechenden Dosisgruppen. Man sieht, dass die modellabgeschätzten Populationskonzentrationen die zentrale Tendenz der gemessenen Konzentrationen in jeder Dosisgruppe gut widerspiegeln.

Abb. 40 Modellabgeschätzter typischer und gemessener Konzentrations-Zeit-Verlauf nach peroraler Applikation einer 5 mg-, 10 mg- und 20 mg-Cilobradindosis als Kapsel; Studie 3 = S3, Studie 5 = S5, Studie 6 = S6; Ausschnitt: modellabgeschätzter typischer und gemessener Konzentrations-Zeit-Verlauf bis 12 h nach Applikation

3.4.3 Covariatenbeziehung

Die Covariatenanalyse ergab als einzige statistisch signifikante Covariate die verabreichte Dosis, die einen Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante KA ausübte. Alle weiteren untersuchten demographischen, klinisch-chemischen und studienspezifischen Charakteristika zeigten keinen signifikanten Einfluss. Der Zusammenhang zwischen Dosis und KA ließ sich am besten durch eine positive Sättigungsfunktion beschreiben und wurde im finalen populationspharmakokinetischen Modell wie folgt abgeschätzt:

 $TVKA = 0.430 \cdot Dosis/(1.00 + Dosis)$

TVKA = typischer Populationswert für die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante KA

Abb. 41 stellt den Zusammenhang graphisch dar:

Abb. 41 Zusammenhang zwischen dem typischen Wert von KA (TVKA) und der Dosis beschrieben durch eine positive Sättigungsfunktion im finalen populationspharmakokinetischen Modell (KA_{max} = 0.43 h⁻¹, Dosis_{KA50} = 1.00 mg)

Es wird deutlich, dass KA im unteren Dosisbereich bis 5 mg mit steigender Dosis stark zunahm. Im oberen Dosisbereich ab 5 mg war die Änderung des KA-Wertes mit steigender Dosis nur noch gering. Bei der Dosis von 10 mg war der maximale KA-Wert von 0.430 h zu 90 % erreicht. In Tab. 14 sind die typischen KA-Werte für einen Probanden mit minimaler (0.6 mg), medianer (10 mg) und maximaler (40 mg) Dosis und mit der Dosis des 5. und 95. Perzentils (1.25 mg und 30 mg) der Probandenpopulation jeweils mit der entsprechenden prozentualen Abweichung vom typischen KA-Wert eines Probanden mit medianer Dosis aufgeführt.

Tab. 14 Strukturparameter KA eines Probanden mit der minimalen, medianen und
maximalen Dosis und der Dosis des 5. und 95. Perzentils der Probandenpopulation
jeweils mit der entsprechenden Abweichung im Vergleich zum KA-Wert eines
Probanden mit der medianen Dosis

Strukturp	parameter			Dosis		
		median (10 mg)	minimal (0.6 mg)	5. Perzentil (1.25 mg)	95. Perzentil (30 mg)	maximal (40 mg)
KA	$[h^{-1}]$	0.3909	0.1613	0.2389	0.4161	0.4195
	%		-59	-39	+6	+7

Abb. 42 veranschaulicht den Einfluss der Covariate auf den typischen Konzentrations-Zeit-Verlauf nach Einmalapplikation von 1.25 mg (A) und 30 mg (B) Cilobradin als Kapsel. Die blauen Kurven symbolisieren dabei die Profile, die sich auf Grundlage des finalen Modells mit Covariatenbeziehung (KA-Werte von 0.2389 h^{-1} für 1.25 mg bzw. 0.4161 h⁻¹ für 30 mg) berechnen ließen (s. Tab. 14). Die in rot dargestellten Kurven präsentieren dagegen die Profile, die basierend auf dem finalen Modell ohne Covariatenbeziehung (dosisunabhängiger KA-Wert von 0.385 h⁻¹) ermittelt wurden. Die Covariatenbeziehung beeinflusste den Konzentrations-Zeit-Verlauf nur bei der niedrigen Dosis von 1.25 mg, mit dem größten Effekt auf die Maximalkonzentration C_{max}. Durch Berücksichtigung der Covariate im Modell betrug C_{max} 1.07 h nach Applikation von 1.25 mg Cilobradin 3.605 ng/mL und war um 35 % kleiner als das durch das finale Modell ohne Covariatenbeziehung berechnete C_{max}, das 0.93 h nach Applikation erreicht wurde. Konzentrationen zu späteren Zeitpunkten (5 h nach Applikation und später) inklusive Minimalkonzentrationen (t = 24 h) waren in dieser Dosisgruppe auf Grundlage des finalen Modells durch den vergleichsweise kleinen KA-Wert (0.2389 h⁻¹ vs. 0.385 h⁻¹) größer als auf Grundlage des finalen Modells ohne Covariatenbeziehung. Die Profile der Dosigruppe 30 mg unterschieden sich zwischen den Modellen aufgrund sehr ähnlicher KA-Werte (0.4161 h⁻¹ und 0.385 h⁻¹) nur unwesentlich voneinander, d.h. der Einfluss der Covariate war in der hohen Dosisgruppe gering. Die ermittelte Maximalkonzentration war durch das Modell ohne Covariate um 2 % kleiner als durch das Modell mit Covariate.

Abb. 42 Typischer Konzentrations-Zeit-Verlauf nach peroraler Einmalapplikation von 1.25 mg (A) und 30 mg (B) Cilobradin als Kapsel berechnet auf Grundlage des finalen Modells mit (blaue durchgezogenen Linien) und ohne (rote durchgezogene Linien) Covariatenbeziehung

Durch Implementierung der Covariatenbeziehung zwischen Dosis und KA wurde in Studie 7 eine verbesserte Anpassung des finalen Modells an die gemessenen Konzentrationen nach Applikation der niedrigsten Dosen von 0.6 mg und 1.25 mg Cilobradin als Kapsel erreicht (Abb. 43). In Studie 7 wurden ausschließlich Minimalkonzentrationen gemessen, die folglich keine Resorptionsinformation beinhalteten. Graphik A zeigt die Korrelation zwischen den gemessenen Konzentrationen und den durch das finale Modell ohne Covariatenbeziehung abgeschätzten Populationskonzentrationen. Alle Datenpukte liegen unterhalb der Ursprungsgerade, d.h. das Modell unterschätzte alle gemessenen Konzentrationen. Graphik B präsentiert die entsprechende Korrelation, bei der das finale Modell mit Covariatenbeziehung zugrunde lag. Es ist deutlich zu erkennen, dass die gemessenen Konzentrationen durch das finale Modell vergleichsweise weniger stark unterschätzt wurden. In den unteren Dosisgruppen der anderen Studien dagegen konnte durch Integration der Covariatenbeziehung keine entscheidende Verbesserung der Modellanpassung erreicht werden.

Abb. 43 Modellabgeschätzte Populationskonzentrationen (C_{pred}) ohne (A) und mit (B) Covariatenbeziehung im Modell versus gemessene Cilobradin-Konzentrationen (C_{obs}) nach Applikation von 0.6 mg und 1.25 mg Cilobradin als Kapsel in Studie 7; die durchgezogene Linie repräsentiert die Ursprungsgerade

3.5 Modellevaluation

3.5.1 Interne Evaluation

Das Ergebnis der Simulationen des reduzierten Gesamtdatensatzes SIM_{intern} (n = 1000), der alle Daten der Studien mit Einfachapplikation von 10 mg und alle zum ersten Applikationstag zugehörigen Daten bei Mehrfachapplikation von 10 mg Cilobradin umfasste, ist in den folgenden Abb. 44 und 45, gruppiert nach Formulierung, dargestellt. Dabei symbolisieren die durchgezogenen roten Linien die simulierten medianen Konzentrationen pro Probenentnahmezeitpunkt. Die durchgezogenen blauen Linien umschließen das zwischen dem 5. und 95. Perzentil der simulierten Konzentrationen pro Probenentnahmezeitpunkt liegende 90 %-Vorhersageintervall. Die Symbole zeigen die entsprechenden individuellen gemessenen Konzentrationen. Abb. 44 repräsentiert den Konzentrations-Zeit-Verlauf für die Daten nach peroraler Applikation der Lösung (A) und Kapsel (B). Dabei waren die gemessenen Konzentrationen von 4 Probanden der Studie 3 nach Applikation der Lösung und von einem Proband der Studie 3 nach Applikation der Kapsel (grüne Symbole) unverhältnismäßig hoch. Insgesamt lagen mindestens 90 % der gemessenen Konzentrationen im entsprechenden 90 %-Vorhersageintervall. Der simulierte mediane Konzentrations-Zeit-Verlauf spiegelte jeweils die mittlere bis untere Tendenz der gemessenen Konzentrationen wider. Folglich konnte das Vorhersagevermögen des entwickelten finalen Modells für die gemessenen Konzentrationen nach peroraler Applikation von 10 mg Cilobradin als Lösung und als Kapsel mit gut bewertet werden.

Abb. 44 Gemessene Konzentration nach peroraler Einmalapplikation von 10 mg Cilobradin als Lösung (A) und Kapsel (B), simulierte mediane Konzentration und das 5. und 95. Perzentil der simulierten Konzentrationen pro Probenentnahmezeitpunkt dargestellt gegen die Zeit

Abb. 45 veranschaulicht das Vorhersagevermögen für die gemessenen Konzentrationen nach intravenöser Applikation der Lösung. Dabei waren die gemessenen Konzentrationen von 2 Probanden der Studie 3 (grüne Symbole) unverhältnismäßig hoch. Insgesamt wurden 77 % der gemessenen Konzentrationen durch das 90 %-Vorhersageintervall abgedeckt. Die Konzentrationen der Studie 2 (ockerfarbene Symbole) wurden tendenziell überschätzt. Dies ist daran zu erkennen, dass der simulierte mediane Konzentrations-Zeit-Verlauf die obere Begrenzung dieser Konzentrationen darstellt. Ursache hierfür könnte(n) eine oder mehrere noch nicht identifizierte Covariate/n sein.

Abb. 45 Gemessene Konzentration nach intravenöser Einmalapplikation von 10 mg Cilobradin als Lösung, simulierte mediane Konzentration und das 5. und 95. Perzentil der simulierten Konzentrationen pro Probenentnahmezeitpunkt dargestellt gegen die Zeit

3.5.2 Externe Evaluation

Unter Zugrundlegung des externen Datensatzes wurden die Modellparameter des entwickelten finalen populationspharmakokinetischen Modells abgeschätzt. Die Abschätzungen und Impräzisionen der typischen Fixed- und Random-Effects-Parameter zeigten eine gute Übereinstimmung mit denen, die mit Hilfe der Ursprungsdaten (GDS) ermittelt wurden, s Tab. 15. Die Abschätzungen wichen für 77 % der Parameter um höchstens ± 26 % von denen der Ur-

sprungsdaten ab. Die Impräzisionen der Abschätzungen waren mit relativen Standardfehlern zwischen 5 % und 23 % vergleichbar gering. Der einzige Parameter, der durch die externen Daten nicht zuverlässig beschrieben werden konnte, war Dosis_{KA50}. Dieser Parameter wurde mit $1.37 \cdot 10^{-11}$ mg und einem relativen Standardfehler von $>7 \cdot 10^7$ % abgeschätzt. Ohne Berücksichtigung der Covariatenbeziehung zwischen Dosis und KA im Modell ergaben sich durch den externen Datensatz für die typischen Modellparameter exakt dieselben Parameterabschätzungen mit noch geringeren Impräzisionen und derselbe OFV wie unter Berücksichtigung der Covariatenbeziehung. Die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante KA wurde in beiden Modellen mit 0.408 h⁻¹ abgeschätzt. Dies waren Hinweise darauf, dass die externen Daten die Covariatenbeziehung nicht unterstützten.

Modellparameter	GDS ^(a)		Externer Datensatz	
	Abschätzung	RSE ^(b) , %	Abschätzung	RSE, %
CL [L/h]	21.5	6	18.7	9
V2 [L]	9.10 (p.o.) / 24.5 (i.v.)	24 / 8	9.03	14
V3 [L]	33.8 (p.o.) / 52.9 (i.v.)	13 / 7	52.6	9
V4 [L]	52.9	12	85	16
Q3 [L/h]	6.61 (p.o.) / 99.8 (i.v.)	16 / 6	8.07	14
Q4 [L/h]	1.34	7	0.997	18
$KA_{max} [h^{-1}]$	0.430	5	0.408 ^(c)	5
Dosis _{KA50} [mg]	1.00	15	$1.37 \cdot 10^{-11}$	$> 7 \cdot 10^{7}$
Tlag _{Kps} [h]	0.154	52	-	-
F1, %	34 (Lsg.) / 43 (Kps.)	6 / 7	34 ^(d)	-
Interindividuelle Variabilität				
ω _{CL} , %	25	15	28	30
$\omega_{F1_{Lsg/Kps}}$, %	34 ^(e)	16	39	22
ω _{KA} , %	15	26	15	30
$\omega_{V2_{iv}}$ %	46	19	-	-
$\omega_{CL/V2iv}$	0.0306	28	-	-
Residualvariabilität				
$\sigma_{\text{proportional}}, \%$	26	7	20	7

Tab. 15 Abgeschätzte Parameter des finalen populationspharmakokinetischen Modells unterZugrundelegung des GDS und des externen Datensatzes

(a) Gesamtdatensatz

^(b) Relativer Standardfehler des abgeschätzten Parameters ("Relative Standard Error")

^(c) Ohne Covariatenbeziehung im Modell wird derselbe KA-Wert abgeschätzt

^(d) Fixierter Parameter

^(e) Varianz von F1 für p.o.-Lösung und p.o.-Kapsel als SAME BLOCK codiert

Die Simulationen des externen Datensatzes (n = 500) auf Grundlage des finalen populationspharmakokinetischen Modells legten insgesamt eine schlechte Vorhersage der gemessenen Konzentrationen nach Applikation der niedrigsten Dosen offen. Wie Abb. 46 verdeutlicht, lag ein Großteil der gemessenen hohen Konzentrationen der Dosisgruppe 0.25 mg und 0.5 mg oberhalb des 90 %-Vorhersageintervalls. Dies bedeutet, dass das Modell hohe Konzentrationen deutlich unterschätzte. Diese Missspezifikation ließ sich dadurch erklären, dass sich infolge der Covariatenbeziehung im Modell für die Dosisgruppe 0.25 mg und 0.5 mg ein sehr geringer KA-Wert von 0.086 h⁻¹ bzw. 0.143 h⁻¹ ergab. Wurde KA für diese Dosisgruppen auf den Wert von 0.1613 h⁻¹, der sich für die niedrigste Dosisgruppe der Ursprungsdaten (0.6 mg) berechnete, im Modell fixiert, waren die Vorhersagen der hohen Konzentrationen besser, aber noch nicht optimal, s. Abb. 47.

Abb. 46 Gemessene Konzentration nach peroraler Applikation der ersten Dosis von 0.25 mg(A) und 0.5 mg(B) Cilobradin als Lösung, simulierte mediane Konzentration und das 5. und 95. Perzentil der simulierten Konzentrationen pro Probenentnahmezeitpunkt dargestellt gegen die Zeit; Simulationen (n = 500) durchgeführt auf Grundlage des entwickelten finalen Modells

Abb. 47 Gemessene Konzentration nach peroraler Applikation der ersten Dosis von 0.25 mg (A) und 0.5 mg (B) Cilobradin als Lösung, simulierte mediane Konzentration und das 5. und 95. Perzentil der simulierten Konzentrationen pro Probenentnahmezeitpunkt dargestellt gegen die Zeit; Simulationen (n = 500) durchgeführt auf Grundlage des entwickelten finalen Modells mit Fixierung des KA-Wertes für die Dosisgruppen 0.25 mg und 0.5 mg auf 0.1613 h⁻¹

Ohne Berücksichtigung der Covariatenbeziehung im Modell wurden die Konzentrationen in allen Dosisgruppen, auch in den niedrigsten wie Abb. 48 zeigt, gut vorhergesagt. Insgesamt lagen in allen Dosisgruppen zwischen 87 % und 96 % der gemessenen Konzentrationen nach der ersten und letzten Applikation im 90 %-Vorhersageintervall. Der simulierte mediane Konzentrations-Zeit-Verlauf reflektierte überwiegend die mittlere bis untere Tendenz der gemessenen Konzentrationen.

Abb. 48 Gemessene Konzentration nach peroraler Applikation der ersten Dosis von 0.25 mg(A) und 0.5 mg(B) Cilobradin als Lösung, simulierte mediane Konzentration und das 5. und 95. Perzentil der simulierten Konzentrationen pro Probenentnahmezeitpunkt dargestellt gegen die Zeit; Simulationen (n = 500) durchgeführt auf Grundlage des entwickelten finalen Modells ohne Berücksichtigung der Covariatenbeziehung zwischen Dosis und KA

Die Simulationen des externen Datensatzes unterstützten damit das Ergebnis der Modellparameterabschätzung des finalen Modells durch den externen Datensatz: Die Covariatenbeziehung zwischen Dosis und KA im entwickelten finalen Modell konnte unter Zugrundelegung der externen Daten nicht bestätigt werden.

3.5.3 Vorhersagefehler

Die Ergebnisse der berechneten Vorhersagefehler des finalen populationspharmakokinetischen Modells für alle gemessenen Konzentrationen des reduzierten Ursprungsdatensatzes (SIM_{intern}) und des externen Datensatzes sind in Tab. 16 zusammengefasst. Zur Beurteilung der Vorhersagefehler der externen Konzentrationen wurde das finale Modell ohne Berücksichtigung der Covariate herangezogen. Der Median der Vorhersagefehler (MDPE) betrug für den reduzierten Ursprungsdatensatz und den externen Datensatz -4 % bzw. -17 %, d.h. für beide Datensätze unterschätzte das Modell im Mittel die gemessenen Konzentrationen. Die berechneten Mediane der absoluten Vorhersagefehler (MDAPE) sagen aus, dass die Hälfte aller gemessenen Konzentrationen des reduzierten Ursprungsdatensatzes bzw. des externen Datensatzes mit einem Fehler von ≤ 38 % bzw. ≤ 43 % vorhergesagt wurden. Die 90 %-Konfidenzintervalle für MDPE und MDAPE beider Datensätze waren ingesamt relativ groß. Die Lage des MDPE und MDAPE im entsprechenden Konfidenzintervall ließ in allen Fällen eine unsymmetrische Verteilung (linksschief) der Vorhersagefehler bzw. der absoluten Vorhersagefehler erkennen.

Tab. 16 Median der Vorhersagefehler (MDPE) und Median der absoluten Vorhersagefehler
(MDAPE) mit entsprechendem 90 %-Konfidenzintervall (90 %-KI) des finalen
populationspharmakokinetischen Modells für die gemessenen Konzentrationen des
reduzierten Ursprungsdatensatzes und des externen Datensatzes

Daten	Vorhersagefehler					
	MDPE, %	90 %-KI _{MDPE} , %	MDAPE, %	90 %-KI _{MDAPE} , %		
reduzierter Ursprungsdatensatz (SIM _{intern})	-4	-70, 171	38	4, 171		
Externer Datensatz	-17	-76, 155	43	4, 155		