

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ
ΔΙΦΑΣΙΚΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΑΜΕΣΗΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΚΑΜΠΥΛΩΝ**

Ευσταθία Ε. Μαρκοπούλου

Χημικός Μηχανικός

A.M. 150506

Αθήνα 2017

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μοίρα Συμιλλίδου (επιβλέπουσα καθηγήτρια)

Αν. Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Χρήστος Ρέππας

Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σοφία Μαρκαντώνη-Κυρούδη

Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε κατά τα έτη 2016 – 2017 στον Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη της Κας Μοίρας Συμιλλίδου, Αν. Καθηγήτριας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς την Κα Συμιλλίδου για τη συνεχή βοήθεια και υποστήριξή της κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για τις γνώσεις που μου μετέδωσε με αφορμή αυτό το τόσο ενδιαφέρον ερευνητικά θέμα, καθώς επίσης να επισημάνω την άψογη συνεργασία και καθοδήγηση που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας εργασίας.

Τέλος ευχαριστώ θερμά τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής, τον Καθηγητή Κο Χρήστο Ρέππα και την Καθηγήτρια Κα Σοφία Μαρκαντώνη - Κυρούδη ως μέλη της εξεταστικής επιτροπής αλλά και για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Απρίλιος 2017

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας για την έγκριση γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων είναι υποχρεωτικές από τις αρμόδιες Υγειονομικές Αρχές και πραγματοποιούνται ώστε να εξασφαλίσουν την ύπαρξη ισοδύναμης θεραπευτικής δράσης και ασφάλειας των σκευασμάτων αυτών για τους ασθενείς. Δύο σκευάσματα με την ίδια δραστική ουσία, μπορούν να θεωρηθούν βιοϊσοδύναμα όταν είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα και οι βιοδιαθεσιμότητες τους (ρυθμός και έκταση της απορρόφησης) μετά από χορήγηση της ίδιας μοριακής δόσης βρίσκονται εντός των προκαθορισμένων αποδεκτών ορίων.

Το νομοθετικό πλαίσιο για τον καθορισμό της βιοϊσοδυναμίας περιλαμβάνει την αξιολόγηση των κύριων φαρμακοκινητικών παραμέτρων, AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου) και C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα). Σε περιπτώσεις όπου για λόγους αποτελεσματικότητας της θεραπείας, απαιτείται γρήγορη έναρξη της δράσης μπορεί να αξιολογηθεί επίσης και η παράμετρος $AUC_{T_{maxR}}$ (αρχική επιφάνεια μέχρι το χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης).

Βέβαια, υπάρχουν περιπτώσεις όπου και πάλι για λόγους αποτελεσματικότητας της θεραπείας, απαιτείται ελεγχόμενη διάρκεια της επίδρασης του φαρμάκου, όπως συμβαίνει σε ορισμένα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης. Όμως διαφορετικοί ρυθμοί αποδέσμευσης για σκευάσματα με μηχανισμό διφασικής αποδέσμευσης, όπως είναι κάποια σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης, μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικού σχήματος καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου και μη ισοδύναμες θεραπευτικά φαρμακοτεχνικές μορφές. Η μεθυλφαινιδάτη, είναι ένας διεγέρτης του κεντρικού νευρικού συστήματος, και είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή για τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) η οποία είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που εμφανίζεται συνήθως κατά τη νηπιακή ηλικία και συνεχίζεται κατά ένα σημαντικό ποσοστό, και στην ενήλικη ζωή. Η μεθυλφαινιδάτη κυκλοφορεί σε μια σειρά από διαφορετικά εμπορικά σήματα, συχνά με τη μορφή σκευασμάτων τροποποιημένης διφασικής αποδέσμευσης. Τόσο ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) όσο και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), έχουν αναθεωρήσει τις οδηγίες βιοϊσοδυναμίας για το συγκεκριμένο είδος

σκευασμάτων, εισάγοντας επιπρόσθετες παραμέτρους εκτίμησης της βιοϊσοδυναμίας – τις μερικές επιφάνειες (pAUCs) για διάφορους χρόνους αποκοπής, εστιάζοντας στο χαρακτηρισμό της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας όταν αυτή γίνεται σε περισσότερες από μία φάσεις.

Η βιοϊσοδυναμία δύο σκευασμάτων της ίδιας δραστικής ουσίας έχει προταθεί στη βιβλιογραφία ότι θα μπορούσε να προσδιοριστεί εκτιμώντας την ομοιότητα των αντίστοιχων καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο, μετά από per os χορήγηση, μέσω δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών (Direct Curve Comparison Indices, DCCIs). Στα πλαίσια μελέτης της θεωρητικής ευαισθησίας δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στο να αντανακλούν διαφορές στα φαρμακοκινητικά προφίλ, διαπιστώθηκε ότι κάθε δείκτης f_1 , ξ_1 ή ξ_2 , που υπολογίστηκε μέχρι δύο χρονικές στιγμές (T_{max} , χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης του προφίλ του σκευάσματος αναφοράς και t_{last} , χρόνο τελευταίας δειγματοληψίας) αποτέλεσε σε όλες τις περιπτώσεις, ένα αποτελεσματικό εργαλείο σύγκρισης των υπό εξέταση φαρμακοκινητικών προφίλ.

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία με τη χρήση εκτεταμένων προσομοιώσεων εξετάζει αρχικά την ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης-χρόνου f_1 , ξ_1 και ξ_2 στο να αντανακλούν διαφορές στις καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, σκευασμάτων υπό έλεγχο και σκευασμάτων αναφοράς διαφασικής αποδέσμευσης. Πιο ειδικά, επιχειρείται η αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας για σκευάσματα διαφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους «μερικούς» δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζουν οι τροποποιημένες οδηγίες του FDA και του EMA για τις pAUCs για το συγκεκριμένο είδος σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης. Σε κάθε περίπτωση ακολουθεί σύγκριση της συμβολής κάθε δείκτη στο εκάστοτε κριτήριο βιοϊσοδυναμίας.

Επιπλέον, πραγματοποιείται συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας υπολογισμένο με βάση τους «μερικούς» δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας που υπολογίστηκε σε προηγούμενη μελέτη με βάση τις κλασικές παραμέτρους, C_{max} και pAUCs, σύμφωνα με το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, για σκευάσματα διαφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης και σύμφωνα με την οδηγία του EMA, για σκευάσματα πολυφασικής

αποδέσμευσης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν ως πρότυπα προϊόντα δύο σκευάσματα υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης διαφασικής αποδέσμευσης, το Ritalin LA[®] (σκεύασμα αναφοράς I) και το Concerta[®] (σκεύασμα αναφοράς II).

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το δείκτη $f_{1,11-12}$ εμφανίζεται, στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων που μελετήθηκαν, πιο αυστηρό σε σχέση με τα κριτήρια που βασίζονται στους άλλους δύο δείκτες. Ακόμη, από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων που ελήφθησαν από τη μελέτη των προσομοιώσεων των δύο προτύπων σκευασμάτων, φαίνεται πως οι δείκτες εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι στις μεταβολές των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου στις περιπτώσεις των προσομοιώσεων του σκευάσματος II απ' ότι στις προσομοιώσεις του σκευάσματος I. Επίσης, το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το συνδυασμό μερικών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών που υπολογίστηκαν σε χρόνους αποκοπής που προτείνονται στην οδηγία του FDA για τις μερικές επιφάνειες pAUCs, φαίνεται να είναι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, πιο αυστηρό απ' ότι το κριτήριο με βάση τους χρόνους αποκοπής που προτείνονται στην οδηγία του EMA.

Σε ότι αφορά την αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών έναντι των κλασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων προέκυψαν τα παρακάτω ενδιαφέροντα συμπεράσματα: Τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών ήταν σε όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηρά απ' ότι οι τα κριτήρια που ορίζονται μόνο από τις μερικές επιφάνειες κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου (pAUCs). Επιπλέον, σε καμία από τις 36 διαφορετικές περιπτώσεις προσομοιώσεων που μελετήθηκαν, τα κριτήρια του FDA ή του EMA δεν εμφανίζονται συνολικά πιο αυστηρά από τα κριτήρια με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών. Σε αρκετές περιπτώσεις οι δείκτες και οι κλασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι εμφανίζουν διαφορετική ευαισθησία ανάλογα με τις παραμέτρους του φαρμακοκινητικού μοντέλου αποδέσμευσης του φαρμάκου, που μεταβάλλονται στην εκάστοτε προσομοίωση. Αυτό συνεπάγεται περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες, αλλά απόρριψης με βάση τα κριτήρια του FDA ή του EMA, καθώς επίσης και το αντίστροφο. Η απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας με βάση τις κλασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους, οφείλεται στην C_{max} για τον FDA και στις $C_{max,1}$ και $C_{max,2}$ για τον EMA και όχι στις επιφάνειες pAUCs. Στις περιπτώσεις αυτές, όταν οι μερικοί δείκτες υπολογίστηκαν από χρόνο 3 h ή 4 h μέχρι το χρόνο T_{max2R} , δηλαδή μέχρι το χρόνο που παρατηρείται ή μέγιστη

συγκέντρωση κατά τη δεύτερη (πιο αργή) φάση της απορρόφησης του φαρμάκου, τότε όλοι οι δείκτες έδειξαν απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας και κατ' επέκταση «αυστηροποίηση» του κριτηρίου. Αυτό είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελέτης που έγινε για σκευάσματα με μία φάση αποδέσμευσης και όπου ο συνδυασμός των δεικτών υπολογισμένων μέχρι δύο σημεία αποκοπής, δηλαδή μέχρι το $T_{\max R}$ και μέχρι το χρόνο t_{last} οδηγούσε σε ένα πολύ ευαίσθητο κριτήριο βιοϊσοδυναμίας, που ήταν εξίσου ή και πιο ευαίσθητο απ' ό,τι τα κλασικά κριτήρια με βάση τις παραμέτρους C_{\max} , AUC και $AUC_{T_{\max R}}$. Έτσι λοιπόν και στην περίπτωση των σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης, η επιλογή του κατάλληλου χρόνου αποκοπής είναι καθοριστικής σημασίας για την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας.

Τέλος για την πλειοψηφία των προσομοιώσεων που μελετήθηκαν, οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες ήταν μικρότερες και συμπεριλαμβάνονταν στις αντίστοιχες περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που καθορίζονται από τα κριτήρια του FDA ή του EMA. Οι μερικοί δείκτες που υπολογίζονται για το διάστημα 3 h - 7 h, φαίνεται να συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην «αυστηροποίηση» του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας, ενώ οι μερικοί δείκτες από 7 h - 12 h σε πολύ λίγες περιπτώσεις φαίνεται να περιορίζουν το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας.

Λέξεις κλειδιά: Μελέτες βιοϊσοδυναμίας, κριτήρια βιοϊσοδυναμίας, δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, δείκτης διαφοράς f_1 , δείκτης Rescigno ξ , σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης, σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης, ΔΕΠΥ, μεθυλφαινιδάτη, γενόσημα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης, Ritalin LA[®], Concerta[®]

SUMMARY

Bioequivalence studies are fundamental for the approval of generic medicinal products by Health Authorities and they are performed to ensure similarity in terms of safety and efficacy of the tested products. Two formulations of the same active substance can be considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent and their bioavailabilities (rate and extent of absorption) after administration of the same molar dose lie within acceptable predefined limits.

The determination of bioequivalence includes the assessment of the main pharmacokinetic parameters, AUC (area under the curve concentration of drug in the blood versus time) and C_{\max} (maximum drug concentration in the blood). In cases where rapid release is claimed to be clinically relevant and of importance for onset of action the parameter $AUC_{T_{\max R}}$ (initial area up to the time of maximum drug concentration of the reference product) may also be assessed.

In addition, there are cases as in certain modified release formulations, where for treatment efficacy reasons a controlled duration of drug effect is required. However, different rates of release for formulations with biphasic release mechanism, such as modified release formulations of methylphenidate, may lead to a different shape of concentration - time curves and therapeutically non-equivalent formulations. Methylphenidate is a stimulant of the central nervous system, and is the most commonly used medication for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), which is a neurobehavioral disorder with onset during childhood. If left untreated, ADHD remains in adulthood and is associated with poor academic achievement and low occupational status. Methylphenidate exists in a number of different brands, often in the form of biphasic modified release formulations. Both the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA), have reviewed bioequivalence guidelines for this type of formulations, introducing additional parameters of bioequivalence, i.e. partial areas (pAUCs) for different cut-off time points, focusing on the characterization of all phases.

It has been also proposed in the literature that the bioequivalence of two formulations of the same active substance could be determined by assessing the similarity of the corresponding drug concentration in plasma vs. time curves after per os administration,

by Direct Curve Comparison Indices (DCCIs). In a study investigating the theoretical sensitivity of DCCIs to reflect differences in pharmacokinetic profiles, it was found that an index (e.g. f_1 , ξ_1 or ξ_2) calculated up to two time points (T_{\max} , time of maximum drug concentration of the reference formulation and t_{last} , time of last sampling) provided in all cases, an effective tool for pharmacokinetic profile comparisons.

The present study examines the sensitivity of DCCIs f_1 , ξ_1 and ξ_2 to reflect differences in drug plasma concentration vs. time curves for test and reference formulations with biphasic release, using extensive simulations. Specifically, an assessment of the bioequivalence criteria for biphasic release formulations of methylphenidate using partial DCCIs is considered. Estimation of f_{1,t_1-t_2} , ξ_{1,t_1-t_2} and ξ_{2,t_1-t_2} is performed assuming as cut-off time points, the time points defined in the revised guidelines of FDA and EMA for pAUCs for this type of modified release formulations. In all cases, an evaluation of the contribution of each index in the relevant bioequivalence criterion is performed.

Moreover, a comparative evaluation of the bioequivalence criterion based on “partial” DCCIs, f_{1,t_1-t_2} , ξ_{1,t_1-t_2} and ξ_{2,t_1-t_2} , with the bioequivalence criterion estimated in a previous study using the classic parameters, C_{\max} , and pAUCs, according to the FDA guidance for biphasic release formulations of methylphenidate and the EMA guideline for multiphasic release formulations is performed. For this purpose, two biphasic release formulations of methylphenidate hydrochloride are used as model products: Ritalin LA[®] (reference formulation I) and Concerta[®] (reference formulation II).

In the majority of the cases studied, the bioequivalence criterion based on the index f_{1,t_1-t_2} appear less permissive than the criteria based on the other two indices. Furthermore, by comparing the results obtained for the simulations of the two model formulations, it seems that the indices appear more sensitive to changes in parameters of the pharmacokinetic model in the case of simulations of formulation II than for the simulations of formulation I. Also, the bioequivalence criterion based on the combination of partial DCCIs calculated using the cut-off time points recommended in the FDA guidance for pAUCs, in most of the cases, is less permissive than the criterion based on the cut-off time points proposed in the EMA guideline.

The evaluation of the bioequivalence criteria based on DCCIs in comparison to the criteria based on the classic pharmacokinetic parameters revealed the following

interesting conclusions: The criteria based on DCCIs were in all cases more strict than the criteria defined only by pAUCs. Moreover, in none of the 36 different simulation cases studied, did the FDA or EMA criteria appear to be overall more strict than the criteria based on DCCIs. In several cases, indices and classic pharmacokinetic parameters exhibit different sensitivity depending on the parameters of the pharmacokinetic drug release model, which vary in each simulation. This implies areas showing acceptance of bioequivalence based on indices, but rejection based on the FDA or the EMA criteria, and vice versa. The rejection of bioequivalence using the criteria based on classic pharmacokinetic parameters, is due to C_{\max} for the FDA and $C_{\max,1}$ and $C_{\max,2}$ for the EMA and not to pAUCs. In these cases, when partial indices were calculated from time 3 h or 4 h until $T_{\max 2R}$, i.e. until the time of maximum concentration during the second (slower) phase of absorption, then all indices showed rejection of bioequivalence and therefore "tightening" of the criterion. This is in agreement with the results of a study performed for formulations with one release phase, where the combination of the indices calculated until two cut-off time points, i.e. until $T_{\max R}$ and t_{last} , led to a very sensitive bioequivalence criterion, which was equally or more sensitive than the classic criteria based on parameters C_{\max} , AUC and $AUC_{T_{\max R}}$. Thus, also in the case of biphasic release formulations, selection of the appropriate cut-off time point is crucial for the sensitivity of the bioequivalence criterion.

Finally, for the majority of simulations studied, bioequivalence acceptance areas based on DCCIs were smaller and included in the respective acceptance areas based on the bioequivalence criteria defined by FDA or EMA. Partial indices calculated for the period of 3 h - 7 h, appear to contribute significantly to the "tightening" of the bioequivalence criterion, while partial indices calculated for the period of 7 h - 12 h, in very few cases seem to tighten the bioequivalence criterion.

Keywords: *Bioequivalence studies, bioequivalence criteria, direct curve comparison indices, difference factor f_1 , Rescigno index ζ_i , modified release formulations, biphasic release formulations, ADHD, methylphenidate, methylphenidate generic formulations, Ritalin LA[®], Concerta[®]*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1	Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία	1
1.2	Μελέτες βιοϊσοδυναμίας – Φαρμακοκινητικές παράμετροι	4
1.3	Δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών	9
1.4	Φαρμακοτεχνικές μορφές αποδέσμευσης	19
1.4.1	Συστήματα άμεσης αποδέσμευσης	20
1.4.2	Συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης	20
1.5	Συστήματα διφασικής αποδέσμευσης	22
1.6	Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)	23
1.6.1	Η ΔΕΠΥ στην παιδική ηλικία	24
1.6.2	Η ΔΕΠΥ στην ενήλικη ζωή	25
1.6.3	Διάγνωση	25
1.6.4	Φαρμακευτική αγωγή	26
1.7	Μεθυλφαινιδάτη	27
1.7.1	Εμπορικά σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης	29
1.7.2	Ritalin LA®	31
1.7.3	Concerta®	34
1.8	Νομοθετικό πλαίσιο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης	36
1.8.1	Η θέση του FDA για τη βιοϊσοδυναμία σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης της μεθυλφαινιδάτης	38
1.8.2	Η θέση του EMA για τη βιοϊσοδυναμία σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης	41
1.9	Σκοπός της εργασίας	42
2	ΜΕΘΟΔΟΙ – ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ	45
2.1	Προσομοιώσεις	45
2.1.1	Φαρμακοκινητικό μοντέλο προσομοίωσης	45

2.1.2	Τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων.....	47
2.1.3	Περιγραφή προσομοιώσεων.....	49
2.2	Υπολογισμός δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου.....	50
2.3	Περιγραμμικές και τρισδιάστατες απεικονίσεις.....	53
2.4	Μέθοδοι επεξεργασίας των δεδομένων.....	54
3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
3.1	Ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στις μεταβολές του φαρμακοκινητικού προφίλ για το σκεύασμα I.....	57
3.1.1	Προσομοίωση S1.....	57
3.1.2	Προσομοίωση S2.....	71
3.1.3	Προσομοίωση S3.....	85
3.2	Ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στις μεταβολές του φαρμακοκινητικού προφίλ για το σκεύασμα II.....	99
3.2.1	Προσομοίωση S1.....	99
3.2.2	Προσομοίωση S2.....	111
3.2.3	Προσομοίωση S3.....	123
3.3	Συγκριτική μελέτη της συμπεριφοράς των μερικών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών και της ευαισθησίας των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας.....	136
3.3.1	Μορφή περιγραμμικών και τρισδιάστατων απεικονίσεων: Δείκτες vs. Επιφάνειες pAUCs.....	136
3.3.2	Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών.....	137
3.3.3	Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας: Δείκτες vs. Κλασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι.....	138
4	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	149
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	155

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι : Φαρμακοκινητικές καμπύλες συγκέντρωσης του
φαρμάκου στο αίμα – χρόνου με βάση τις προσομοιώσεις S1, S2 και S3
για κάθε πρότυπο σκεύασμα αναφοράς I και II.....167

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ : Τρισδιάστατες απεικονίσεις των δεικτών άμεσης σύγκρισης
καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα-χρόνου
 $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{1,t1-t2}$ σε σχέση με τις φαρμακοκινητικές
παραμέτρους του μοντέλου προσομοίωσης.....171

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ξεκίνησαν να συγκεντρώνονται σποραδικές *in vivo* παρατηρήσεις γύρω από προβλήματα βιοϊσοδυναμίας *per os* φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενα από ποικίλες πηγές. Διαπιστώθηκε τότε ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα διαφορετικών σκευασμάτων, που περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό στην ίδια περιεκτικότητα, μπορεί να εξαρτάται από το πόσο φάρμακο τελικώς απορροφάται (έκταση απορρόφησης) και πόσο γρήγορα αυτό απορροφάται (ρυθμός απορρόφησης). Έτσι οι όροι, έκταση και ρυθμός απορρόφησης, αποτέλεσαν τη βάση του ελέγχου της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας¹. Από τότε ο έλεγχος της βιοϊσοδυναμίας βασίζεται στην υπόθεση ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης του δραστικού συστατικού στη συστηματική κυκλοφορία².

Από εκείνη την εποχή ο όρος *βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability)* χρησιμοποιήθηκε για να εκφράσει το ποσοστό της χορηγούμενης δόσης που τελικά φθάνει στη γενική κυκλοφορία και γίνεται διαθέσιμο στον τόπο δράσης του. Παράλληλα καθίσταται σαφές ότι σκευάσματα διαφορετικών εταιρειών, με το ίδιο δραστικό συστατικό και στην ίδια περιεκτικότητα είναι δυνατό να παρουσιάζουν διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, οι κανονιστικές αρχές να καθιερώσουν τις *μελέτες βιοϊσοδυναμίας (bioequivalence studies)*, μέσω σύγκρισης της βιοδιαθεσιμότητας των σκευασμάτων^{2,3}.

Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA), η βιοδιαθεσιμότητα εκφράζει το ρυθμό και την έκταση στην οποία η δραστική ουσία απορροφάται από ένα φαρμακευτικό σκεύασμα και γίνεται διαθέσιμη στον τόπο της φαρμακολογικής δράσης. Επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις, οι δραστικές ουσίες προορίζονται να εμφανίσουν ένα συστηματικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, δίνεται ένας πιο πρακτικός ορισμός, λαμβάνοντας υπόψη ότι η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στη γενική κυκλοφορία βρίσκεται σε ισορροπία με τη συγκέντρωση στον τόπο δράσης. Έτσι ως βιοδιαθεσιμότητα ορίζεται ο ρυθμός και η έκταση στην οποία η

δραστική ουσία εμφανίζεται από ένα φαρμακευτικό σκεύασμα και γίνεται διαθέσιμη στη γενική κυκλοφορία⁶.

Σε αυτό το σημείο θα ήταν χρήσιμο να γίνει διάκριση μεταξύ *απόλυτης (absolute)* και *σχετικής (relative) βιοδιαθεσιμότητας*. Στις μελέτες απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας προσδιορίζεται η ποσότητα που φθάνει στη γενική κυκλοφορία ενός *per os* χορηγούμενου φαρμάκου με τη χρήση δεδομένων από ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου, παράλληλα με την εξεταζόμενη μορφή, καθώς η ενδοφλέβια χορήγηση επιτρέπει την ολική διάθεση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία. Από την άλλη πλευρά, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα προκύπτει από τη σύγκριση του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης ενός φαρμάκου από μια φαρμακοτεχνική μορφή, με ένα άλλο σκεύασμα της ίδιας δραστικής ουσίας³. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα εκφράζει ουσιαστικά τη βιοδιαθεσιμότητα ενός σκεύασματος υπό έγκριση (*test formulation*) συγκριτικά με ένα σκεύασμα αναφοράς (*reference formulation*), το οποίο έχει εγκριθεί από τις αρμόδιες υγειονομικές αρχές².

Η παραπάνω διαδικασία συνιστά τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας γενόσημων φαρμακευτικών προϊόντων, και βασικός σκοπός της εκτέλεσής τους είναι να εξασφαλίσουν την ύπαρξη συγκρίσιμης θεραπευτικής δράσης και ασφάλειας των σκευασμάτων για τους ασθενείς, με τη μικρότερη δυνατή έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο και το μικρότερο δυνατό κόστος παραγωγής⁴. Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας είναι υποχρεωτικές για τις αρμόδιες υγειονομικές υπηρεσίες, προκειμένου μια εταιρεία να λάβει άδεια κυκλοφορίας ενός γενόσημου προϊόντος, παρακάμπτοντας τις προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα και τις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, που απαιτούνται για την έγκριση ενός νέου πρωτότυπου φαρμάκου. Εάν το γενόσημο (σκεύασμα υπό έλεγχο) και το πρωτότυπο (σκεύασμα αναφοράς) δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές ως προς το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της δραστικής ουσίας, ενώ χορηγούνται στην ίδια δόση και με την ίδια οδό χορήγησης, τότε μπορούν να θεωρηθούν βιοϊσοδύναμα⁵ και ο εκάστοτε θεράπωντας ιατρός μπορεί να τα χορηγήσει με ασφάλεια ως εναλλακτική αγωγή στον ασθενή.

Ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (*Food and Drug Administration, FDA*) καθώς επίσης και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (*EMA*) έχουν εκδώσει οδηγίες για την έγκριση και αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας των

φαρμακευτικών σκευασμάτων⁶⁻⁹. Παρακάτω παρατίθενται οι ορισμοί των όρων *φαρμακευτικά ισοδύναμα*, *φαρμακευτικά υποκατάστατα* και *βιοϊσοδύναμα προϊόντα* σύμφωνα με τον FDA:

Φαρμακευτικά Ισοδύναμα (Pharmaceutical Equivalents) ονομάζονται δύο *per os* χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία περιέχουν τον ίδιο δραστικό παράγοντα στην ίδια χημική μορφή, στην ίδια περιεκτικότητα, στον ίδιο τεχνολογικά τύπο σκευάσματος, αλλά όχι απαραίτητα με τα ίδια έκδοχα και πληρούν τις προδιαγραφές της Φαρμακοποιίας όσον αφορά στη δόση, την καθαρότητα των συστατικών και, αν προβλέπεται, την ομοιομορφία στην περιεκτικότητα, την αποσάθρωση και τη διάλυση¹⁰.

Φαρμακευτικά Υποκατάστατα (Pharmaceutical Alternatives) ονομάζονται δύο *per os* χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία περιέχουν τον ίδιο θεραπευτικό παράγοντα, όχι απαραίτητα στην ίδια χημική μορφή ή στην ίδια περιεκτικότητα ή στον ίδιο τεχνολογικά τύπο προϊόντος και πληρούν τις προδιαγραφές της Φαρμακοποιίας όσον αφορά στη δόση, την καθαρότητα των συστατικών και, αν προβλέπεται, την ομοιομορφία στην περιεκτικότητα, την αποσάθρωση και τη διάλυση¹⁰.

Βιοϊσοδύναμα προϊόντα (Bioequivalent drug products) ονομάζονται δύο *per os* χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι φαρμακευτικά υποκατάστατα ή φαρμακευτικά ισοδύναμα και τόσο ο ρυθμός όσο και η ποσότητα που φτάνει στη γενική κυκλοφορία δεν πρέπει να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές όταν χορηγούνται με απλή ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση, στην ίδια μοριακή δόση της θεραπευτικά ενεργής ουσίας¹⁰.

Σύμφωνα με τον EMA, ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι *θεραπευτικά ισοδύναμο* με ένα άλλο προϊόν, εάν περιέχει το ίδιο δραστικό συστατικό και, κλινικά, παρουσιάζει την ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, με το προϊόν του οποίου η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχει αποδειχθεί. Ακόμη δύο φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τον ίδιο δραστικό παράγοντα θεωρούνται *βιοϊσοδύναμα*, εάν είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα ή φαρμακευτικά υποκατάστατα και οι βιοδιαθεσιμότητες τους (ρυθμός και έκταση της απορρόφησης) μετά από χορήγηση της ίδιας μοριακής δόσης βρίσκονται εντός των προκαθορισμένων αποδεκτών ορίων. Ο

λόγος ύπαρξης αυτών των ορίων είναι η διασφάλιση όμοιων *in vivo* αποτελεσμάτων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. *Ουσιωδώς όμοια* ονομάζονται τα φάρμακα τα οποία είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα και βιοϊσοδύναμα⁶. Ο ισχύων ορισμός για τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα βρίσκεται στην Κοινοτική Οδηγία 2001/83/EC, Άρθρο 10(2)(b), η οποία αναφέρει ότι γενόσημο είναι το προϊόν, που έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύσταση σε δραστικά συστατικά και την ίδια φαρμακευτική μορφή με το σκεύασμα αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το πρωτότυπο προϊόν έχει αποδειχθεί με τις κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας⁶.

1.2 Μελέτες βιοϊσοδυναμίας - Φαρμακοκινητικές παράμετροι

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα ή φαρμακευτικά υποκατάστατα προϊόντα, τα οποία μπορεί να είναι ή να μην είναι θεραπευτικά ισοδύναμα¹¹. Η απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας είναι το πιο σημαντικό για τη θεραπευτική ισοδυναμία, και το πιο δύσκολο στάδιο για την ανάπτυξη ενός γενόσημου προϊόντος. Για τον έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας έχουν προταθεί οι ακόλουθες μέθοδοι: συγκριτικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ανθρώπους, συγκριτικές φαρμακοδυναμικές μελέτες σε ανθρώπους, συγκριτικές κλινικές δοκιμές και τέλος συγκριτικοί *in vitro* έλεγχοι. Στην πράξη, φαρμακοκινητικές μελέτες που συγκρίνουν καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα ή στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο, με τη χρήση φαρμακοκινητικών παραμέτρων, είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία. Η ανάλυση των δεδομένων περιλαμβάνει φαρμακοκινητική και στατιστική επεξεργασία με στόχο την τελική συμπερασματολογία και απόφαση για βιοϊσοδυναμία ή όχι των υπό μελέτη σκευασμάτων¹².

Ιστορικά, η αποδεκτή, από τις κανονιστικές οδηγίες, εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας βασίζεται στη σύγκριση του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης του φαρμάκου από τα σκευάσματα⁸. Για φάρμακα τα οποία προορίζονται να απορροφηθούν και συστηματικά να φθάσουν στον τόπο φαρμακολογικής δράσης, αυτό επιτυγχάνεται με μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε ένα προσβάσιμο βιολογικό υγρό όπως το πλάσμα αίματος. Η φαρμακοκινητική ανάλυση στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας επιτρέπει τη σύγκριση των δεδομένων συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μετά από

χορήγηση των υπό μελέτη σκευασμάτων. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προκύπτουν από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο¹².

Η φαρμακοκινητική παράμετρος AUC (Area Under the Curve) είναι η παράμετρος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης και αφορά στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου. Στην περίπτωση της *per os* χορήγησης, αντανακλά το κλάσμα F της δόσης του φαρμάκου που απορροφάται και φθάνει τελικά στη γενική κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό αποτελεί τον αποκλειστικό λόγο της χρήσης της AUC για την εκτίμηση της έκτασης της απορρόφησης¹². Η αναλογία μεταξύ των μεγεθών AUC και της βιοδιαθέσιμης δόσης $F \cdot D$ που απορροφάται και φαίνεται στη γενική κυκλοφορία, φαίνεται από την σχέση (1.1) για *per os* χορήγηση.

$$AUC = \frac{F D}{Cl} \quad (1.1)$$

Όπου,

F: το κλάσμα της δόσης (συντελεστής βιοδιαθεσιμότητας) που φθάνει τελικά στη γενική κυκλοφορία και

Cl : η ολική κάθαρση του φαρμάκου.

Οι διάφορες εκφράσεις της AUC, όπως οι AUC_t και AUC_∞ εκτιμώνται με τη βοήθεια του απλού-γραμμικού ή λογαριθμικού-γραμμικού κανόνα των τραπεζίων. Η AUC_t υπολογίζεται μέχρι το τελευταίο πειραματικό σημείο, n, σε χρόνο t, από το άθροισμα των μερικών επιφανειών AUC_i που υπολογίζονται από τις διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης¹²:

$$AUC_t = \sum_{i=1}^{n-1} AUC_i \quad (1.2)$$

Η εκτίμηση του δείκτη θεωρείται αξιόπιστη όταν $AUC_t \geq 80\%$ της ολικής AUC. Η AUC_∞ εκτιμάται μετά από προέκταση της καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου μέχρι το άπειρο. Αποτελεί την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη μέχρι τη τελευταία τιμή της

συγκέντρωσης, που μετρήθηκε και επιπλέον προστίθεται η επιφάνεια που απομένει από τη τελευταία τιμή της συγκέντρωσης που μετρήθηκε μέχρι αυτή σχεδόν να μηδενιστεί, θεωρώντας ότι ο χρόνος τείνει στο άπειρο. Ο προσδιορισμός της AUC_{∞} γίνεται από την ακόλουθη σχέση¹²:

$$AUC_{\infty} = \sum_{i=1}^{n-1} AUC_i + \frac{C_n}{\lambda_z} \quad (1.3)$$

Όπου,

C_n : η τιμή της τελευταίας συγκέντρωσης που μετράται στο αίμα

λ_z : η κλίση (σε απόλυτη τιμή) της τελικής ευθείας μεταξύ του λογάριθμου των συγκεντρώσεων σε σχέση με το χρόνο. Η σταθερά λ_z εκφράζει τη σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου.

Ως ρυθμός απορρόφησης θεωρείται ο ρυθμός εμφάνισης του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, έπειτα από χορήγηση ενός σκευάσματος. Σύμφωνα με μελέτες, οι διαφορές μεταξύ σκευασμάτων της ίδιας δραστικής ουσίας, στο ρυθμό απορρόφησης μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως εάν οι ασθενείς μεταπηδούν από το ένα προϊόν στο άλλο¹³.

Οι αρμόδιες υγειονομικές υπηρεσίες FDA⁷⁻⁹ και EMA⁶, μέχρι σήμερα για τον υπολογισμό του ρυθμού απορρόφησης, βασίζονται στον έμμεσο δείκτη C_{max} , που αντιπροσωπεύει τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα. Η C_{max} είναι ο δημοφιλέστερος δείκτης του ρυθμού απορρόφησης στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας, παρόλ' αυτά εμφανίζει αρκετά προβλήματα καθώς δεν παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στις αλλαγές του ρυθμού εισόδου του φαρμάκου και εξαρτάται από το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που φτάνει στην γενική κυκλοφορία του αίματος. Βέβαια, η παράμετρος C_{max} είναι ένας χρήσιμος δείκτης της συστηματικής έκθεσης, που συνδέεται κλινικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος¹⁴. Σε οδηγία του FDA, η C_{max} προτείνεται ως κλινικός δείκτης της μέγιστης έκθεσης στο φάρμακο⁸.

Η φαρμακοκινητική παράμετρος T_{max} αντιστοιχεί στο χρόνο που απαιτείται για να εμφανιστεί η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα. Δεν εξαρτάται από την έκταση της απορρόφησης F , αλλά εξαρτάται από το δειγματοληπτικό σχήμα και κατά συνέπεια είναι μια διακριτή παράμετρος. Παρόλ' αυτά ο T_{max} προτείνεται για την εκτίμηση της αρχικής έκθεσης του ανθρώπου στο φάρμακο, σε ειδικές περιπτώσεις^{6,12}.

Σύμφωνα με τη θεώρηση της «συστηματικής έκθεσης»¹⁵ του ανθρώπου στο φάρμακο, η βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι η συστηματική έκθεση στο φάρμακο θα είναι παρόμοια μετά τη χορήγηση των δύο σκευασμάτων. Η συστηματική έκθεση στο φάρμακο βασίζεται θεωρητικά στα εξής χαρακτηριστικά:

1. Την ολική έκθεση, της οποίας ο προσδιορισμός είναι πάντα σημαντικός και εκτιμάται ικανοποιητικά με τη βοήθεια της παραμέτρου AUC.
2. Τη μέγιστη έκθεση, της οποίας η χρησιμότητα εντοπίζεται κυρίως για λόγους ασφαλείας και εκτιμάται με την παράμετρο C_{max} .
3. Την αρχική έκθεση, η οποία θεωρείται σημαντική σε ορισμένες περιπτώσεις όπως όταν απαιτείται γρήγορη δράση του φαρμάκου και εκτιμάται σύμφωνα με πρόσφατες οδηγίες με την $AUC_{T_{max},R}$, δηλαδή μέχρι κάποιο σταθερό χρόνο που αντιστοιχεί στη διάμεσο του T_{max} σκευάσματος αναφοράς⁸ ή με το T_{max} ⁶.

Γενικά, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) αποτελούν τις πιο σημαντικές κλασσικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας και θεωρούνται μέτρα της έκτασης και του ρυθμού της απορρόφησης, αντίστοιχα^{16,17}. Η προτεινόμενη στατιστικά διαδικασία για την αποδοχή της βιοϊσοδυναμίας ή μη μεταξύ δύο σκευασμάτων, υπό έλεγχο και αναφοράς, είναι δύο μονόπλευροι έλεγχοι (two one-sided tests), οι οποίοι περιλαμβάνουν τον υπολογισμό του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) των λόγων των γεωμετρικών μέσων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων AUC και C_{max} . Για να θεωρηθούν τα δύο σκευάσματα βιοϊσοδύναμα σύμφωνα με τη θεώρηση της «συστηματικής έκθεσης» στο φάρμακο, θα πρέπει το 90% διάστημα εμπιστοσύνης των λόγων των AUC και C_{max} να βρίσκεται εντός των αποδεκτών ορίων βιοϊσοδυναμίας, που από τις περισσότερες κανονιστικές αρχές έχει οριστεί τα όρια αυτά να είναι 80-125 %^{6,9}.

Σε περιπτώσεις όπου για λόγους αποτελεσματικότητας της θεραπείας, χρειάζεται γρήγορη έναρξη της δράσης αλλά και ελεγχόμενη διάρκεια της επίδρασης του φαρμάκου, όπως συμβαίνει σε ορισμένα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης, φαίνεται πως η αξιολόγηση μόνο των κύριων φαρμακοκινητικών παραμέτρων, AUC και C_{max} δεν είναι ικανή να αποδείξει τη θεραπευτική βιοϊσοδυναμία δύο συγκρινόμενων προϊόντων, τα οποία μπορεί να είναι φαρμακευτικά βιοϊσοδύναμα^{16,18}. Εδώ προτείνεται η χρήση της μερικής επιφάνειας (Partial AUC) ή πολλαπλών μερικών επιφανειών, ως πρόσθετες παράμετροι, επιπλέον των AUC και C_{max} , προκειμένου να διασφαλιστεί θεραπευτική ισοδυναμία^{16,17}. Από το 1992, είχε εμφανιστεί για πρώτη φορά η έννοια της μερικής επιφάνειας κάτω από τη καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου, ως εναλλακτική παράμετρος για την εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας, όπου η ταχεία έναρξη της δράσης του φαρμάκου ήταν θεραπευτικά σημαντική¹⁹. Σύμφωνα με την παραπάνω έρευνα, προέκυψε ότι μπορεί βιοϊσοδύναμα σκευάσματα με βάση τις κλασσικές παραμέτρους AUC και C_{max} , να εμφανίζουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας^{19,20}. Ένα θέμα που έχει απασχολήσει τους ερευνητές είναι ο βέλτιστος χρόνος αποκοπής για τον υπολογισμό των μερικών επιφανειών²¹⁻²³, όπου στην περίπτωση του μονοδιαμερισματικού μοντέλου κατανομής με γραμμική απορρόφηση, προέκυψε ότι το T_{max} του σκευάσματος με το μεγαλύτερο ρυθμό απορρόφησης ήταν ο πιο πρακτικός χρόνος αποκοπής²¹.

Η χρήση της μερικής επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (pAUC), ως δείκτη της αρχικής έκθεσης του ανθρώπου στο φάρμακο, περιγράφεται το 2003 στην οδηγία που εξέδωσε ο FDA για τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιοϊσοδυναμία φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα, στην οποία πρότεινε τη χρήση του pAUC για προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης, όταν θεωρείται σημαντικός ο έλεγχος του ρυθμού εισόδου του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία^{8,24}. Εν συνεχεία, τον Αύγουστο του 2009, ο FDA δημοσίευσε για πρώτη φορά προσχέδιο οδηγίας ειδικά για το σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης Zolpidem Tartrate, με συστάσεις για τη χρήση της παραμέτρου pAUC για την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης^{16,17}. Εκτοτε, πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τη χρήση και την αποτελεσματικότητα των πρόσθετων αυτών δεικτών βιοϊσοδυναμίας για γενόσημα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης και ειδικότερα για σκευάσματα με διφασικό προφίλ αποδέσμευσης του φαρμάκου, όπως

είναι για παράδειγμα τα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης και προκύπτει ότι οι βέλτιστοι χρόνοι αποκοπής εξαρτώνται από το φαρμακοκινητικό προφίλ του εκάστοτε σκευάσματος αναφοράς^{16-18,25-31}. Σήμερα, ο EMA απαιτεί τον υπολογισμό των μερικών επιφανειών σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας για σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης³², ενώ ο FDA έχει τροποποιήσει προσχέδια οδηγιών εξειδικευμένα για συγκεκριμένα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης, όπου προτείνει συγκεκριμένους χρόνους αποκοπής ανάλογα με το σκεύασμα^{33,34}. Οι σχετικές οδηγίες αναφέρονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στην ενότητα 1.8.

1.3 Δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών

Συνήθως, η μελέτη ενός δυναμικού φαινομένου, τόσο στην επιστημονική φαρμακευτική έρευνα, όσο και στη φαρμακευτική βιομηχανία, βασίζεται στη μέτρηση της ποσότητας ή της συγκέντρωσης του φαρμάκου που εμπλέκεται στο φαινόμενο αυτό, σε σχέση με το χρόνο. Τα δεδομένα που συλλέγονται μπορεί να είναι αθροιστικές ή μη αθροιστικές καμπύλες *in vitro* ή *in vivo* μετρήσεων του φαρμάκου σε σχέση με το χρόνο. Πολύ συχνά απαιτείται η σύγκριση τέτοιων καμπυλών και η εκτίμηση της διαφοράς τους με τα πιο κλασσικά παραδείγματα να αποτελούν οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας. Μάλιστα έχουν προταθεί ποικίλες μέθοδοι που στηρίζονται στη χρήση συγκεκριμένου μαθηματικού μοντέλου για την εκτίμηση της διαφοράς των καμπυλών, αν και σε πολλές περιπτώσεις δεν εφαρμόζονται για λόγους που αφορούν τη φύση ή την ποιότητα των δεδομένων³⁵. Έτσι, για να αποφευχθούν τα παραπάνω προβλήματα χρησιμοποιούνται μέθοδοι, που δε βασίζονται σε κάποιο μοντέλο, όπως για παράδειγμα ο υπολογισμός δεικτών για την εκτίμηση της απόλυτης ή της σχετικής διαφοράς δύο καμπυλών διάλυσης³⁶⁻⁴⁰, ή ο υπολογισμός και η σύγκριση φαρμακοκινητικών παραμέτρων που αποτελούν έμμεσους δείκτες του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης του φαρμάκου που χορηγείται εξωαγγειακά με δύο διαφορετικά σκευάσματα^{8,19}.

Συχνά στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας, με τις κλασσικές παραμέτρους, AUC και C_{max} , έχει παρατηρηθεί το πρόβλημα της εκτίμησης των διαφορών μεταξύ των καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου για δύο βιοϊσοδύναμα σκευάσματα, στα αρχικά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, με αποτέλεσμα πολλές διαφορετικές καμπύλες συγκέντρωσης –

χρόνου να εμφανίζουν την ίδια AUC και C_{max} ^{19,20,41}. Έτσι το ενδιαφέρον των ερευνητών προσέλκυσε η διερεύνηση της πιθανής εφαρμογής δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών για την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας²⁰. Οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών αποδίδουν συνολικά, για όλες τις χρονικές στιγμές, τις διαφορές των συγκρινόμενων φαρμακοκινητικών προφίλ, ενώ η παράμετρος C_{max} προέρχεται από μία μόνο χρονική στιγμή, που πολλές φορές συμβαίνει να μην είναι η ίδια μεταξύ του σκευάσματος υπό έλεγχο και του σκευάσματος αναφοράς⁴².

Επομένως για να ισχυριστεί κανείς την ύπαρξη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο σκευασμάτων, αρκεί να αποδείξει ότι οι καμπύλες των συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο είναι επαρκώς όμοιες²⁰. Γι' αυτό το σκοπό θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών. Μέχρι σήμερα οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών βρίσκουν ευρεία χρήση στη σύγκριση *in vitro* δεδομένων διάλυσης, καθώς επίσης στην εκτίμηση της διαφοράς μεταξύ *in vitro* καμπυλών, στα πλαίσια απαιτούμενων ποιοτικών ελέγχων^{6,43}. Παρακάτω αναφέρονται οι δημοφιλέστεροι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών που έχουν προταθεί και μελετηθεί από ερευνητές για την πιθανή χρησιμοποίησή τους στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας.

Σύμφωνα με την έρευνα του A. Rescigno, η βιοϊσοδυναμία δύο σκευασμάτων της ίδιας δραστικής ουσίας μπορεί να προσδιοριστεί εκτιμώντας την ομοιότητα των αντίστοιχων καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο, μετά από εξωαγγειακή χορήγηση²⁰. Έτσι, για την εκτίμηση της ομοιότητας των δύο καμπυλών προτάθηκε η χρήση του δείκτη Rescigno, ξ_i , ο οποίος περιγράφεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\xi_i = \left(\frac{\int_0^{\infty} |c_r(t) - c_x(t)|^i dt}{\int_0^{\infty} |c_r(t) - c_x(t)| dt} \right)^{1/i} \quad (1.4)$$

Όπου,

$c_r(t)$ και $c_x(t)$: η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα μετά από χορήγηση του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο αντίστοιχα, σε χρόνο t ,

i : θετικός ακέραιος αριθμός

Ο αδιάστατος αριθμός ξ_i αποτελεί μέτρο της ανομοιότητας δύο καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα με το χρόνο και παίρνει τιμές πάντα μεταξύ μηδέν και ένα. Ο δείκτης παίρνει την τιμή μηδέν μόνο όταν οι δύο συγκρινόμενες καμπύλες ταυτίζονται, άρα τα δύο σκευάσματα που εξετάζονται είναι βιοϊσοδύναμα μεταξύ τους. Αντίθετα λαμβάνει τιμή ίση με τη μονάδα, όταν ένα από τα δύο σκευάσματα δεν έχει απορροφηθεί καθόλου. Επιπλέον, ανάλογα με την τιμή του εκθέτη i , ο δείκτης ξ_i εκφράζει την απόλυτη διαφορά των επιφανειών για $i=1$, ή τη διαφορά των τετραγώνων για $i=2$. Αυξάνοντας την τιμή του i , η βαρύτητα μετατοπίζεται στη σημασία της αλλαγής της συγκέντρωσης από το ένα σκευάσμα στο άλλο, παρά στη διάρκεια αυτής της μεταβολής^{20,44}.

Η σχέση (1.6) αναφέρεται σε πεπερασμένες ακολουθίες της συνάρτησης της συγκέντρωσης. Υπάρχει όμως και μια δεύτερη σχέση, ισοδύναμη της προαναφερθείσας, που ισχύει για διακριτές τιμές της συγκέντρωσης και η οποία δεν εξαρτάται από το μαθηματικό μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί για την προσαρμογή των δεδομένων (σχέση 1.7).

$$\xi_i^* = \left(\frac{\sum_{j=1}^n w_j [c_r(t_j) - c_x(t_j)]^i}{\sum_{j=1}^n w_j [c_r(t_j) + c_x(t_j)]^i} \right)^{1/i} \quad (1.5)$$

Όπου, w_j ο κατάλληλος συντελεστής βαρύτητας, εκφράζοντας τη σημασία του χρόνου t_j στον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων $c_r(t)$ και $c_x(t)$. Αυτή η σχέση εξαρτάται έντονα από την επιλογή των χρονικών στιγμών t_1, t_2, \dots, t_n και από τα βάρη w_j ²⁰.

Δύο δείκτες που έχουν προταθεί για τη σύγκριση δύο αθροιστικών καμπυλών *in vitro* διάλυσης, από τους Moore και Flanner³⁶, είναι ο δείκτης διαφοράς (difference factor) f_1 και ο δείκτης ομοιότητας (similarity factor) f_2 . Για την εκτίμηση των δεικτών από αθροιστικά δεδομένα διάλυσης, απαιτείται ο καθορισμός ενός τελικού σημείου, το οποίο συνήθως ορίζεται με ένα μόνο σημείο μετά την κατά 85% διάλυση του φαρμάκου. Μετά την εκτίμηση των δεικτών λαμβάνεται μία μόνο τιμή, η οποία αντανακλά την εγγύτητα των δύο καμπυλών διάλυσης³⁷.

Αρχικά, ενώ ο δείκτης f_1 είχε προταθεί για να εκτιμά τη διαφορά δύο αθροιστικών καμπυλών *in vitro* διάλυσης³⁶, τελικά εξετάστηκε και η πιθανή χρησιμότητά του στη σύγκριση δύο *in vivo* καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο⁴⁵. Ο f_1 εκφράζει τη μέση διαφορά που προκύπτει όταν αθροιστούν όλα τα δεδομένα από $i=1$ έως n , σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100\% \quad (1.6)$$

Όπου,

R_t και T_t : η συγκέντρωση (% διάλυση/αποδέσμευση) του φαρμάκου του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, αντίστοιχα, σε χρόνο t

n : ο αριθμός των δειγμάτων

Στην ιδανική περίπτωση, όπου οι καμπύλες των δύο συγκρινόμενων σκευασμάτων ταυτίζονται, ο f_1 παίρνει την τιμή μηδέν, ενώ η τιμή του αυξάνεται ανάλογα με τη διαφορά που εμφανίζουν οι υπό εξέταση καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου³⁶. Με βάση το δείκτη διαφοράς δύο *in vitro* καμπύλες διάλυσης θεωρούνται όμοιες όταν ισχύει $0 < f_1 < 0.15$, ενώ εάν συγκρίνονται *in vivo* καμπύλες συγκέντρωσης, τιμή του f_1 ίση με 0.20 (όριο βιοϊσοδυναμίας) αντιστοιχεί σε $\pm 20\%$ σχετική διαφορά του σκευάσματος αναφοράς με το ελεγχόμενο σκεύασμα^{45,46}. Όπως διαπιστώνεται από τη σχέση (1.4), για την εκτίμηση του f_1 απαιτείται ο *a priori* ορισμός μιας από τις καμπύλες διάλυσης ή συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, ως καμπύλης αναφοράς, καθώς αυτό επηρεάζει την τιμή της σχετικής διαφοράς των δύο καμπυλών⁴⁰.

Όσον αφορά στο δείκτη ομοιότητας f_2 , η χρησιμότητά του έχει συνδεθεί με τη σύγκριση αθροιστικών καμπυλών *in vitro* διάλυσης³⁶, και έχει υιοθετηθεί από τους πιο σημαντικούς οργανισμούς ελέγχου φαρμάκων στον κόσμο έως σήμερα⁴⁰. Ο υπολογισμός του f_2 προκύπτει σύμφωνα με τη σχέση (1.5).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1.7)$$

Όπου,

R_t και T_t : η αθροιστική %αποδέσμευση του φαρμάκου του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, αντίστοιχα, σε χρόνο t

n : ο αριθμός των δειγμάτων και

w_t : ένας προαιρετικός συντελεστής βαρύτητας

Οι τιμές που λαμβάνει ο δείκτης f_2 είναι από 0 έως 100 και συγκεκριμένα, όταν οι καμπύλες των δύο συγκρινόμενων σκευασμάτων, αναφοράς και υπό έλεγχο, φαίνονται ταυτόσημες, ο δείκτης παίρνει τη μέγιστη τιμή του (100), ενώ όσο μεγαλώνουν οι διαφορές των καμπυλών, ο f_2 τείνει προς την μηδενική τιμή³⁷. Με βάση το δείκτη ομοιότητας δύο καμπύλες διάλυσης θεωρούνται όμοιες όταν ισχύει $50 < f_2 < 100$ ³⁹.

Το 1997, οι Chinchilli και Elswick πρότειναν μια εναλλακτική προσέγγιση για να εκφράσουν αθροιστικά τις διαφορές ανάμεσα σε δύο καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο. Η σύγκριση των προφίλ του σκευάσματος υπό έλεγχο με το σκεύασμα αναφοράς περιλαμβάνει την κατασκευή δύο περιοχών, δηλαδή, μιας αποδεκτής περιοχής με βάση το προφίλ του σκευάσματος αναφοράς και μιας άλλης περιοχής με βάση το προφίλ του σκευάσματος υπό έλεγχο σε σχέση με το προφίλ του σκευάσματος αναφοράς⁴⁷.

Στη συνέχεια παρατίθενται πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών ξ_i , f_1 και f_2 , καθώς επίσης και συμπεράσματα που έχουν προκύψει από μελέτες στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί, για *in vitro* δεδομένα διάλυσης και *in vivo* δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο.

Ο δείκτης Rescigno, ξ_i , αν και αρχικά είχε προταθεί για τη σύγκριση καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα²⁰, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την σύγκριση αθροιστικών καμπυλών διάλυσης. Στα θετικά του δείκτη ξ_i μπορούν να αναφερθούν τα εξής: δε χρειάζεται η εισαγωγή κάποιου συντελεστή βαρύτητας στην περίπτωση όπου χρησιμοποιείται για σύγκριση αθροιστικών δεδομένων διάλυσης και η τιμή της ολικής διάλυσης του φαρμάκου είναι διαφορετική από το 100, καθώς επίσης δεν απαιτείται ο εκ των προτέρων καθορισμός μιας από τις δύο καμπύλες ως καμπύλη αναφοράς^{40,44}. Από την άλλη πλευρά, δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα, η εγκυρότητα

υπολογισμού του δείκτη ξ_i για σύγκριση σκευασμάτων των οποίων τα δεδομένα που προκύπτουν παρουσιάζουν αυξημένη μεταβλητότητα⁴⁰.

Ο δείκτης f_2 θεωρείται χρήσιμος όταν η τιμή της ολικής διάλυσης της δραστικής ουσίας είναι 100. Διαφορετικά, χρειάζεται να εισαχθεί με προσοχή, ο κατάλληλος συντελεστής βαρύτητας⁴⁰, γεγονός που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της τιμής του δείκτη και κατά συνέπεια να μην εκτιμηθεί ορθά η ομοιότητα ή όχι των μελετώμενων καμπυλών. Αυτό αποτελεί μειονέκτημα του f_2 σε σχέση με τον f_1 , για τον οποίο δεν απαιτείται η εισαγωγή συντελεστή βαρύτητας, όταν η τιμή της ολικής διάλυσης δεν είναι 100⁴⁰. Ένα ακόμα μειονέκτημα του δείκτη ομοιότητας έναντι του δείκτη διαφοράς, είναι ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την σύγκριση δύο *in vivo* καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα. Αυτό συνεπάγεται την αδυναμία ανάπτυξης *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεων και κατ' επέκταση προβλέψεων της *in vivo* συμπεριφοράς του φαρμάκου⁴⁸.

Ωστόσο, έχει μελετηθεί το ενδεχόμενο δύο σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα οποία έχουν κριθεί όμοια με βάση το δείκτη f_2 , αν θα μπορούσαν να είναι και βιοϊσοδύναμα. Από τα αποτελέσματα σχετικής έρευνας, προέκυψε ότι υπάρχει συνοχή ανάμεσα στη σύγκριση *in vitro* καμπυλών διάλυσης, με βάση το δείκτη f_2 , και στην *in vivo* βιοϊσοδυναμία των ελεγχόμενων σκευασμάτων, κι αυτό διότι η πληρότητα των καμπυλών διάλυσης σχετίζεται με την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου *in vivo*, ενώ το σχήμα μιας καμπύλης διάλυσης μεταφράζεται στο ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου *in vivo*⁴⁹.

Σε άλλη επιστημονική μελέτη, επιχειρήθηκε να εκτιμηθεί η δυνατότητα πρόβλεψης της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο σκευασμάτων από *in vitro* δεδομένα διάλυσης, με τη βοήθεια των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, οι οποίοι βρίσκουν εφαρμογή κυρίως ως εργαλεία ελέγχου ποιότητας⁵⁰. Συγκεκριμένα, τα *in vitro* δεδομένα διάλυσης προήλθαν από πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και από κινητική απορρόφησης Weibull. Μεταβάλλοντας τις τιμές των παραμέτρων των μοντέλων απορρόφησης αναγεννήθηκαν διάφορα προσομοιωμένα φαρμακοκινητικά προφίλ σκευασμάτων υπό έλεγχο και σκευασμάτων αναφοράς, για τα οποία υπολογίστηκαν ο δείκτης ομοιότητας f_2 , ο δείκτης διαφοράς f_1 , και οι δείκτες Rescigno, ξ_1 και ξ_2 . Στη συνέχεια, αναγεννήθηκαν *in vivo* δεδομένα θεωρώντας μονοδιαμερισματικό και

διδιαμερισματικό μοντέλο κατανομής μετά από per os χορήγηση του φαρμάκου, για διάφορα επίπεδα τιμών των παραμέτρων των μοντέλων κατανομής και μοντέλα κινητικής εισόδου του φαρμάκου ίδια με αυτά που χρησιμοποιήθηκαν για *in vitro* προσομοιωμένα προφίλ διάλυσης. Οι λόγοι των παραμέτρων βιοϊσοδυναμίας C_{max} και pAUC (έως το T_{max} του σκευάσματος αναφοράς), υπολογίστηκαν για τα *in vivo* προσομοιωμένα προφίλ των σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς. Συμπερασματικά, διαπιστώθηκε ότι η ικανότητα των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών να προβλέπουν την *in vivo* συμπεριφορά ενός φαρμακευτικού σκευάσματος από *in vitro* δεδομένα διέφερε ανάλογα με τις μεταβολές των τιμών των παραμέτρων του μοντέλου κατανομής και μάλιστα φάνηκε να περιορίζεται όταν η απορρόφηση του φαρμάκου ήταν σχετικά αργή σε σύγκριση με τη διαδικασία απομάκρυνσής του από τον οργανισμό⁵⁰.

Μία ακόμη πρόσφατη έρευνα, έδειξε ότι ο δείκτης ομοιότητας *in vitro* καμπυλών διάλυσης, μπορεί να βρίσκεται σε πλήρη συμφωνία με τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας για μια φαρμακευτική ουσία, που ανήκει στην κατηγορία II του συστήματος ταξινόμησης (BCS), με χρήση πρωτοταξικού μοντέλου απορρόφησης και τη μέθοδο της συνέλιξης⁵¹.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, κάθε δείκτης εμφανίζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα σε σχέση με τους υπόλοιπους. Όταν οι δείκτες χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση αθροιστικών καμπυλών διάλυσης υπάρχει ένα σημείο, που χρειάζεται προσοχή για όλους τους δείκτες, κι αυτό είναι η περιοχή του πλατώ στις καμπύλες. Η ύπαρξη πολλών σημείων στην περιοχή του πλατώ, έχει οδηγήσει στο να θεωρηθούν καμπύλες περισσότερο όμοιες από ότι ίσχυε στην πραγματικότητα⁵². Το βασικότερο όμως πρόβλημα όλων των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, αποτελεί το γεγονός ότι, στα πλαίσια εκτίμησης της διαφοράς δύο αθροιστικών καμπυλών, εξαρτώνται από τη χρονική διάρκεια παρατήρησης. Θεωρητικά η δειγματοληψία θα έπρεπε να σταματά σε κατάλληλη χρονική στιγμή μετά την οποία η τιμή του δείκτη δεν θα μεταβαλλόταν, αλλά θα σταθεροποιούταν σε κάποια συγκεκριμένη τιμή, που αντανακλά τη διαφορά των δεδομένων. Στην πραγματικότητα, δε συμβαίνει κάτι τέτοιο κατά τη σύγκριση αθροιστικών καμπυλών, διότι η τιμή των δεικτών συνεχώς μεταβάλλεται και όταν ο χρόνος τείνει στο άπειρο ο f_2 προσεγγίζει το 100 ενώ οι f_1 και ξ_i προσεγγίζουν το 0, δηλαδή τιμές που αντιστοιχούν στην απόλυτη ομοιότητα των συγκρινόμενων

καμπυλών⁴⁰. Επομένως, ο καθορισμός της χρονικής διάρκειας παρατήρησης είναι καθοριστικής σημασίας για την τιμή των παραπάνω δεικτών. Κάτι τέτοιο όμως δεν είναι εφικτό με βάση αντικειμενικά κριτήρια, επομένως έχει προταθεί στην πράξη, όταν υπάρχει ομάδα δεδομένων που καθορίζεται ως αναφοράς, οι δείκτες να υπολογίζονται μέχρι το χρόνο που αντιστοιχεί περίπου στον πλήρη χαρακτηρισμό (π.χ. 85% της διάλυσης) της καμπύλης αναφοράς³⁷. Σήμερα, για την σύγκριση αθροιστικών δεδομένων διάλυσης, ο δείκτης f_2 εκτιμάται θεωρώντας μόνο ένα σημείο με διάλυση μεγαλύτερη του 85% για οποιοδήποτε από τα δύο σκευάσματα⁶.

Στα πλαίσια μελέτης της θεωρητικής ευαισθησίας των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, f_1 , ξ_1 και ξ_2 σε μεταβολές του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης, μέσω προσομοιωμένων καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα με το χρόνο, προέκυψαν ορισμένα ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Οι προσομοιώσεις βασίστηκαν σε μονοδιαμερισματικό μοντέλο κατανομής με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης. Αρχικά, οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 προτείνεται να προσδιορίζονται μέχρι το τελευταίο πειραματικό σημείο και κατά προτίμηση να χρησιμοποιούνται επιφάνειες. Επιπλέον, οι δείκτες με εξαίρεση τον f_1 , φάνηκε πως δεν αντανakλούν γραμμικά μεταβολές του συντελεστή σχετικής βιοδιαθεσιμότητας F και πως εξαρτώνται από τα κινητικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος αναφοράς⁵³, ειδικότερα από την σταθερά του ρυθμού απορρόφησης k_a και απομάκρυνσης του φαρμάκου, k_{el} .

Στην περίπτωση που $k_{aR}/k_{el} < 1$, οι δείκτες f_1 και ξ_1 φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητοι, ενώ ο δείκτης ξ_2 είναι δυνατό να επιτρέψει μεταβολές της έκτασης της απορρόφησης μεγαλύτερες από τις κλασικά αποδεκτές, $F_T/F_R = 0.80$ και $F_T/F_R = 1.25$. Επομένως θα ήταν παρακινδυνευμένο να χρησιμοποιηθεί ο ξ_2 σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας χωρίς την AUC. Από την άλλη πλευρά, όταν $k_{aR}/k_{el} \geq 3$, οι οριακές τιμές των f_1 και ξ_1 επιτρέπουν μεγάλες αποκλίσεις της k_a και κατά συνέπεια ανεπίτρεπτα υψηλές τιμές της C_{max} , οπότε θα ήταν παρακινδυνευμένο να χρησιμοποιηθούν οι f_1 και ξ_1 σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας χωρίς τη C_{max} ⁵³.

Ένα άλλο φαρμακοκινητικό μοντέλο, επίσης χρήσιμο για τη μελέτη της θεωρητικής ευαισθησίας των δεικτών βιοϊσοδυναμίας και ειδικότερα για την αρχική έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο, θεωρείται το μοντέλο που χρησιμοποιεί τη συνάρτηση Weibull⁵⁴. Η χρήση της συνάρτησης Weibull, για την περιγραφή της διαδικασίας

εισόδου του φαρμάκου στον οργανισμό μετά από εξωαγγειακή χορήγηση εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς το παραπάνω μοντέλο περιγράφει πληρέστερα τις καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, σε σχέση με το πρωτοταξικό μοντέλο απορρόφησης⁵⁴.

Στη συνέχεια παρατίθενται τα κυριότερα αποτελέσματα, που προέκυψαν από μελέτες της εκτίμησης της βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων όταν η απορρόφηση του φαρμάκου περιγράφεται με τη συνάρτηση Weibull^{55,56}. Για τις ανάγκες της έρευνας αναγεννήθηκαν θεωρητικά *in vivo* δεδομένα μετά από *per os* χορήγηση φαρμάκων με διαφορετικά κινητικά χαρακτηριστικά εισόδου και κατανομής. Αρχικά μελετήθηκε η ευαισθησία των κλασσικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων (C_{max} , T_{max} , AUC και $pAUC$) στις μεταβολές του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης⁵⁵.

Σε συνέχεια της προηγούμενης έρευνας, για το ίδιο μοντέλο απορρόφησης του φαρμάκου, μελετήθηκε η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών f_1 , ξ_1 και ξ_2 σε μεταβολές του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης⁵⁶. Τα αποτελέσματα της θεωρητικής μελέτης, έδειξαν ότι γενικά, ο δείκτης ξ_2 παρουσίασε μεγαλύτερη ευαισθησία στις μεταβολές των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου απορρόφησης, συγκριτικά με τους δείκτες f_1 και ξ_1 . Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι όταν υπήρξαν διαφορές στην αρχική και μέγιστη έκθεση στο φάρμακο, οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών (και κυρίως οι f_1 και ξ_1) δεν κατάφεραν να τις ανιχνεύσουν, έστω και αν οι διαφορές αυτές ανιχνεύτηκαν με βάση τις κλασσικές παραμέτρους C_{max} και $pAUC$ ⁵⁵. Το φαινόμενο αυτό, παρατηρήθηκε κυρίως σε φάρμακα με ταχεία απορρόφηση, όπου οι διαφορές εντοπιζόνταν σε ένα περιορισμένο, αρχικό τμήμα των καμπυλών συγκέντρωσης - χρόνου. Σαν συμπέρασμα από αυτή τη μελέτη, προέκυψε ότι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών δε θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν τις παραμέτρους C_{max} και $pAUC$, χωρίς την απώλεια χρήσιμων πληροφοριών, αλλά θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμοι ως δευτερεύοντες δείκτες στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας⁵⁶.

Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να σημειωθεί, ότι μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ένας γενικά αποδεκτός δείκτης, με τη βέλτιστη ευαισθησία, για την εκτίμηση της αρχικής έκθεσης στο φάρμακο, στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας²². Το θέμα αυτό απασχολεί τόσο τους ερευνητές^{19,22,44} όσο και τις αρμόδιες αρχές για θέματα βιοϊσοδυναμίας⁸. Με αφορμή

τους παραπάνω προβληματισμούς, κρίθηκε ενδιαφέρουσα η θεώρηση της σχετικής εντροπίας. Η σχετική εντροπία (αποκαλούμενη επίσης και «αριθμός πληροφορίας» ή «απόσταση» ή «απόκλιση» Kullback-Leibler, KLD) είναι μια θεώρηση που προέρχεται από τη στατιστική και ουσιαστικά «μετρά» την απόσταση, δηλαδή τη διαφορά, μεταξύ δύο συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας (probability density functions, pdf)⁵⁷.

Σε δύο ερευνητικές εργασίες, διερευνήθηκε η δυνατότητα εφαρμογής του δείκτη Kullback-Leibler, στην πρώτη για την εκτίμηση της ομοιότητας δύο αθροιστικών καμπυλών διάλυσης, σύμφωνα με τις απαιτήσεις των αρμοδίων υγειονομικών αρχών⁵⁸ και στη δεύτερη για την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας διαφορετικών σκευασμάτων του ίδιου φαρμάκου⁵⁹. Από τις παραπάνω μελέτες αποδείχθηκε ότι με τις προτεινόμενες τροποποιήσεις ο δείκτης Kullback-Leibler μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση αθροιστικών καμπυλών σταθεροποιώντας την τιμή του, γεγονός που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με τους δείκτες f_1 και f_2 ⁵⁸, καθώς επίσης και για σύγκριση μη αθροιστικών δεδομένων⁵⁹. Επιπλέον, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα κριτήρια για την τιμή του δείκτη που θα εξασφαλίζει ομοιότητα των δύο καμπυλών πρέπει να ορίζονται με βάση τις *in vitro* – *in vivo* συσχετίσεις.

Στα πλαίσια του 5^{ου} Συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Φαρμακευτικών Επιστημών (5th WCDATD-EUFEPS 2013), παρουσιάστηκε μια μελέτη με αντικείμενο την εκτίμηση της θεωρητικής ευαισθησίας των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών (Direct Curve Comparison Indices, DCCIs) και των κλασσικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο να αντανακλούν διαφορές στα φαρμακοκινητικά προφίλ, μετά από χορήγηση μιας δόσης των δραστικών ουσιών, με διαφορετικές *in vivo* κινητικές εισόδου⁶⁰. Για τις προσομοιώσεις των διαφόρων φαρμακοκινητικών προφίλ, θεωρήθηκε μονοδιαμερισματικό μοντέλο κατανομής και κινητική Weibull για το μοντέλο εισόδου του φαρμάκου στον οργανισμό. Το ιδιαίτερο σε αυτή την έρευνα, είναι ότι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, δηλαδή, ο δείκτης διαφοράς f_1 , και οι δείκτες Rescigno, ξ_1 και ξ_2 , προσδιορίστηκαν για διάφορα προφίλ σκευασμάτων υπό έλεγχο και σκευασμάτων αναφοράς, μέχρι το T_{max} του σκευάσματος αναφοράς και μέχρι το t_{last} , δηλαδή μέχρι τον τελευταίο χρόνο δειγματοληψίας. Επιπλέον υπολογίστηκαν οι λόγοι των κλασσικών δεικτών C_{max} , T_{max} , AUC, MRT (Mean Residence Time - Μέσος Χρόνος Παραμονής του φαρμάκου στον οργανισμό) και pAUC (AUC έως το T_{max} του προφίλ του σκευάσματος αναφοράς) για διάφορα *in vivo*

προφίλ των σκευασμάτων υπό έλεγχο και του σκευάσματος αναφοράς. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η εκτίμηση των διαφορών στα φαρμακοκινητικά προφίλ με χρήση των κλαστικών παραμέτρων θα πρέπει να βασίζεται σε συνδυασμό αυτών, όπως AUC, C_{max} , pAUC και πιθανώς T_{max} . Από την άλλη πλευρά, διαπιστώθηκε ότι κάθε δείκτης άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης - χρόνου (f_1 , ξ_1 ή ξ_2), που υπολογίστηκε σε δύο χρονικές στιγμές (T_{max} του προφίλ του σκευάσματος αναφοράς και t_{last}) αποτέλεσε σε όλες τις περιπτώσεις, ένα αποτελεσματικό εργαλείο σύγκρισης των υπό εξέταση φαρμακοκινητικών προφίλ⁶⁰.

Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι, η στατιστική κατανομή των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών δεν είναι γνωστή, ενώ εξακολουθούν να υπάρχουν προβλήματα που σχετίζονται με τη στατιστική αξιολόγηση. Επομένως χρειάζεται περισσότερη έρευνα με προσομοιωμένα δεδομένα και διάφορα μοντέλα απορρόφησης και κατανομής του φαρμάκου, καθώς και με πραγματικά δεδομένα, έτσι ώστε να μελετηθούν πληρέστερα τα κινητικά και στατιστικά χαρακτηριστικά των δεικτών και κατ' επέκταση να εκτιμηθεί η πιθανή χρησιμοποίησή τους στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας¹².

1.4 Φαρμακοτεχνικές μορφές αποδέσμευσης

Αποδέσμευση είναι το σύνολο των διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη μετάβαση του φαρμάκου από τη στερεή φαρμακοτεχνική μορφή στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα. Η αποδέσμευση μιας δραστικής ουσίας από μια φαρμακοτεχνική μορφή και στη συνέχεια η απορρόφησή της από ένα βιολογικό σύστημα εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας, της φαρμακοτεχνικής μορφής και του βιολογικού συστήματος. Οι μορφές άμεσης αποδέσμευσης απελευθερώνουν το φάρμακο προς απορρόφηση αμέσως μετά τη λήψη τους, για άμεση δράση. Όμως σε περιπτώσεις, όπου χρειαζόταν συχνή χορήγηση λόγω της ταχείας απομάκρυνσης του φαρμάκου από το σώμα, παρουσιάστηκε ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικών συμπτωμάτων, αν για παράδειγμα το φάρμακο έχει στενό θεραπευτικό εύρος. Οι βασικότεροι λόγοι που οδηγούν σε τροποποίηση της διαδικασίας αποδέσμευσης του

δραστικού συστατικού είναι η παράταση της διάρκειας δράσης και η επίτευξη σταθερότερων επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα μετά τη χορήγησή⁶¹.

1.4.1 Συστήματα άμεσης αποδέσμευσης

Όταν για θεραπευτικούς λόγους απαιτείται άμεση δράση μιας δραστηκής ουσίας, ο σχεδιασμός της φαρμακοτεχνικής μορφής βασίζεται σε σύστημα άμεσης αποδέσμευσης, για να επιτευχθεί ο στόχος. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι ενδοφλέβιες ενέσεις και οι εγχύσεις, όπου η είσοδος του φαρμάκου συμβαίνει πολύ γρήγορα και το φαρμακολογικό αποτέλεσμα μπορεί να φανεί μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση. Αυτό συμβαίνει διότι το φάρμακο βρίσκεται σε μορφή διαλύματος, με αποτέλεσμα να χορηγείται άμεσα στο αίμα, κι έτσι να μην χάνεται χρόνος προκειμένου να διεισδύσει μέσω του δέρματος ή των βλεννογόνων μεμβρανών, ώστε να φτάσει στα όργανα-στόχους⁶².

Στην περίπτωση της *per os* χορήγησης, μια μεγάλη κατηγορία αποτελούν τα απλά δισκία άμεσης αποδέσμευσης, στα οποία βασικό στάδιο πριν την απορρόφηση και τη διάθεση του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, είναι η διαδικασία της διάλυσης στα γαστρεντερικά υγρά. Όσον αφορά τις κάψουλες, αρχικά συμβαίνει η διάλυση του κελύφους και στη συνέχεια ακολουθεί η αποδέσμευση του δραστικού συστατικού. Σε αυτές τις φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης η χρονική έναρξη δράσης κυμαίνεται από αρκετά λεπτά έως ώρες. Στην κατηγορία των διαλυμάτων που χορηγούνται από το στόμα το φάρμακο είναι ήδη διαλυμένο στα έκδοχα, οπότε γίνεται άμεσα η ανάμειξη με τα γαστρεντερικά υγρά. Τέλος, στις φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης η διαδικασία της διάλυσης του φαρμάκου ακολουθεί, συνήθως, πρωτοταξική κινητική, σύμφωνα με την οποία το φάρμακο αρχικά διαλύεται πολύ γρήγορα και στη συνέχεια διέρχεται μέσω της βλεννογόνου μεμβράνης στο αίμα, φθάνοντας μια μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα ⁶².

1.4.2 Συστήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές με σύστημα τροποποιημένης αποδέσμευσης είναι σκευάσματα των οποίων ο ρυθμός ή/και το σημείο αποδέσμευσης του δραστικού

συστατικού ή συστατικών είναι διαφορετικό από εκείνο των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης, τα οποία χορηγούνται από την ίδια οδό. Αυτή η σκόπιμη τροποποίηση επιτυγχάνεται με ειδικό σχεδιασμό στη χημική σύσταση ή/και με ειδικές μεθόδους παραγωγής³². Παρακάτω παρατίθενται οι τύποι των συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης, οι οποίοι συναντώνται σε φαρμακοτεχνικές μορφές σκευασμάτων τα οποία χορηγούνται δια στόματος, ενδομυϊκώς, υποδορίως και μέσω διαδερμικών συστημάτων αποδέσμευσης, σύμφωνα με τον EMA³²:

Σύστημα Παρατεταμένης Αποδέσμευσης: Οι φαρμακοτεχνικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι τροποποιημένης αποδέσμευσης μορφές που παρουσιάζουν μια ελεγχόμενη αποδέσμευση του φαρμάκου σε σύγκριση με τις μορφές άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενες από την ίδια οδό. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να μειωθεί η συχνότητα χορήγησης και κατ' επέκταση να βελτιωθεί η συμμόρφωση του ασθενούς.

Συστήματα Καθυστερούμενης αποδέσμευσης: Η αρχική αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τέτοια σκευάσματα καθυστερεί για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα μετά τη χορήγηση. Η επακόλουθη αποδέσμευση είναι παρόμοια με εκείνη ενός σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εν λόγω μορφή τροποποίησης καθορίζει το σημείο αποδέσμευσης του φαρμάκου στο γαστρεντερικό σύστημα στις περιπτώσεις *per os* χορήγησης. Στις περιπτώσεις αυτές επιτυγχάνεται είτε η ακεραιότητα του φαρμάκου, είτε η προστασία του στομάχου.

Συστήματα Πολυφασικής αποδέσμευσης

- *Διφασικής αποδέσμευσης:* Η πρώτη φάση της αποδέσμευσης του φαρμάκου καθορίζεται από μια φάση γρήγορης αποδέσμευσης ενός κλάσματος της δόσης της δραστικής ουσίας, παρέχοντας αποδέσμευση θεραπευτικού χαρακτήρα λίγο μετά την χορήγηση. Η δεύτερη παρατεταμένη φάση παρέχει το κλάσμα της δόσης της δραστικής ουσίας που απαιτείται για τη διατήρηση ενός αποτελεσματικού θεραπευτικού επιπέδου για παρατεταμένη χρονική περίοδο.
- *Παλμικής αποδέσμευσης:* Η παλμική αποδέσμευση του φαρμάκου έχει ως στόχο την ταχεία αποδέσμευση του φαρμάκου σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα.

Συστήματα πολλαπλών μονάδων: Ένα σύστημα πολλαπλών μονάδων περιέχει πλήθος μονάδων (π.χ. σφαιρίδια καθένα από τα οποία περιέχει συστατικά ελέγχου αποδέσμευσης), π.χ. σε μια κάψουλα ζελατίνης ή συμπιεσμένα σε δισκίο.

Συστήματα ενιαίας μονάδας: Οι δοσολογικές μορφές ενιαίας μονάδας αποτελούνται μόνο από μία μονάδα, π.χ. ωσμωτικό δισκίο.

Συστήματα ενδομυϊκής/υποδόριας χορήγησης φαρμάκων: Μια ένεση βραδείας αποδέσμευσης είναι συνήθως ένα υποδόριο ή ενδομυϊκό σκεύασμα το οποίο απελευθερώνει το δραστικό συστατικό του συνεχόμενα για ορισμένο χρονικό διάστημα. Στα σκευάσματα υποδόριας χορήγησης φαρμάκων συμπεριλαμβάνονται και τα εμφυτεύματα.

Διαδερμικά συστήματα αποδέσμευσης φαρμάκων (Transdermal Drug Delivery Systems, TDDS): Ένα TDDS ή διαδερμικό έμπλαστρο είναι ένα εύκαμπτο φαρμακευτικό παρασκεύασμα διαφόρων μεγεθών, το οποίο περιέχει μια ή περισσότερες δραστικές ουσίες και εφαρμόζεται σε υγιές δέρμα για συστηματική δράση. Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι διαδερμικών συστημάτων ανάλογα με τον τρόπο που η δραστική ουσία διαχέεται στα άλλα συστατικά (έκδοχα) του εμπλάστρου⁶³:

- Συστήματα τύπου μήτρας, όπου η αποδέσμευση του φαρμάκου γίνεται με βάση τη διάχυση της φαρμακευτικής ουσίας μέσα από τους πόρους της πολυμερικής μήτρας.
- Συστήματα τύπου δεξαμενής, τα οποία συνίστανται από έναν ειδικό πυρήνα όπου εμπεριέχεται η δραστική ουσία και περικλείεται από μια πολυμερική μεμβράνη. Ο μηχανισμός που καθορίζει το ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας είναι η διάχυση μέσα από τη μεμβράνη, η οποία χωρίζει τον πυρήνα από το βιολογικό περιβάλλον.

1.5 Συστήματα διφασικής αποδέσμευσης

Οι από του στόματος πολυφασικής απελευθέρωσης τροποποιημένης αποδέσμευσης δοσολογικές μορφές αναπτύχθηκαν από την τροποποίηση της κινητικής και του σημείου της απελευθέρωσης και της απορρόφησης του φαρμάκου, με σκοπό την

καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς, τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών⁶⁴. Πιο εξειδικευμένα προβλήματα, που συνδέονται με το φαινόμενο πρώτης δόσου ή τη μη-γραμμική φαρμακοκινητική και τα οποία συνεπάγονται μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της φαρμακευτικής ουσίας, οδήγησαν στο σχεδιασμό των συστημάτων διφασικής αποδέσμευσης. Οι φαρμακοτεχνικές μορφές διφασικής αποδέσμευσης συνίστανται από την προσθήκη ενός συστατικού που ακολουθεί κινητική άμεσης αποδέσμευσης σε ένα σκεύασμα που ακολουθεί κινητική παρατεταμένης αποδέσμευσης. Έτσι επιτυγχάνεται βελτιστοποίηση της αποδέσμευσης δημιουργώντας τις επιθυμητές διακυμάνσεις στα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα, με αποτέλεσμα την αποφυγή της εμφάνισης του φαινομένου της οξείας αντοχής⁶⁵.

Στη φαρμακευτική βιομηχανία, *per os* σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης, μπορούν να προκύψουν εάν συνδυαστούν τα συστήματα άμεσης αποδέσμευσης με τα καθυστερούμενης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης, στα οποία η απελευθέρωση του φαρμάκου τροποποιείται με έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους μηχανισμούς: διάχυση, διάλυση, διόγκωση, διάβρωση και ωσμωτική πίεση, μέσω των τεχνολογιών επικάλυψης, μήτρας και τεχνολογίες ωσμωτικής αντλίας⁶⁴. Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλά εμπορικά διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα διφασικής αποδέσμευσης έχουν αναπτυχθεί για διάφορες δραστικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, και μεθυλφαινιδάτη. Η μεθυλφαινιδάτη χρησιμοποιείται σήμερα ως φαρμακευτική αγωγή στη Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας.

1.6 Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι ένα σύνδρομο που αναφέρεται σε άτομα, που αντιμετωπίζουν σημαντικές δυσκολίες με την προσήλωση της προσοχής τους σε μία δραστηριότητα ενώ ενδέχεται, παράλληλα, να εμφανίζουν σωματική υπερδραστηριότητα. Παλαιότερα το σύνδρομο αναφέρονταν ως "Υπερκινητική Διαταραχή" ενώ σήμερα αναφέρεται επίσης με τον παραπλήσιο όρο "Διάσπαση Προσοχής - Υπερκινητικότητα". Το όνομα με το οποίο παρουσιάζεται

στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ADHD⁶⁶ και προέρχεται από τα αρχικά των λέξεων Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

1.6.1 Η ΔΕΠΥ στην παιδική ηλικία

Η διαταραχή της ελλειμματικής προσοχής με ή χωρίς υπερκινητικότητα είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή η οποία εμφανίζεται πολύ πρώιμα, συνήθως κατά τη νηπιακή ηλικία και αποτελείται από μια σειρά συμπτωμάτων σε τρεις περιοχές, την απροσεξία, την υπερκινητικότητα και την παρορμητικότητα^{66,67}. Είναι η πιο κοινή διαταραχή της παιδικής ηλικίας και από τις πλέον μελετημένες, επειδή έχει μεγάλη συχνότητα, συνέπειες στην καθημερινή ζωή και είναι μακροπρόθεσμη κατάσταση^{66,68}. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των παιδιών σχολικής ηλικίας με ΔΕΠΥ ανέρχεται σε 3-7% και η αναλογία αγοριών προς κορίτσια κυμαίνεται από 3:1 έως 5:1⁶⁹.

Τα παιδιά με αυτή τη διαταραχή χαρακτηρίζονται από εύκολη διάσπαση της προσοχής, έντονη παρορμητικότητα και αυξημένη κινητική δραστηριότητα. Το υπερκινητικό παιδί βρίσκεται σε μια συνεχή διέγερση, συνεχώς κινείται, τρέχει, σκαρφαλώνει ή χοροπηδάει. Είναι ανίκανο να σταθεί σε ένα μέρος και συνεχώς μεταπηδά από τη μια δραστηριότητα στην άλλη, ενώ σπάνια μπορεί να ασχοληθεί με το ίδιο πράγμα περισσότερο από τρία λεπτά⁶⁶. Η παρορμητικότητα του παιδιού φαίνεται από το γεγονός ότι ενεργεί χωρίς να σκέφτεται. Αναφέρεται στη μειωμένη ικανότητα του παιδιού να αναστέλλει ακατάλληλες ενέργειες και να περιμένει συνέπειες στο μέλλον. Συχνά αγνοεί τον κίνδυνο, μοιάζει να μη φοβάται τίποτα. Η έντονη παρορμητικότητα και η φαινομενική έλλειψη φόβου μπορεί να οδηγήσει το παιδί σε επικίνδυνες καταστάσεις⁶⁷. Τέλος στην απροσεξία υπάρχει και υπερκινητικότητα και παρορμητικότητα. Αυτός ο συνδυασμός προκαλεί το σύνδρομο. Ένα φυσιολογικό παιδί μπορεί να είναι ζωηρό αλλά δεν έχει διάσπαση προσοχής. Είναι σαφής ο διαχωρισμός ανάμεσα στο υπερκινητικό και το φυσιολογικό παιδί⁶⁸.

Το σύνδρομο ΔΕΠΥ επηρεάζει σοβαρά βασικούς τομείς της ζωής του παιδιού, όπως στην κοινωνικότητά του, στις σχέσεις μέσα στην οικογένεια και στις σχολικές επιδόσεις του. Συνήθως μεγαλώνοντας το παιδί βελτιώνεται, σε πολλές περιπτώσεις όμως η διαταραχή επιμένει^{66,68}. Επίσης μπορεί να υπάρχουν δευτερογενή συμπτώματα της διαταραχής. Τέτοια μπορεί να είναι οι διαταραχές διαγωγής, οι δυσκολίες στη

σχολική μάθηση, που κατά κύριο λόγο οφείλονται στην έλλειψη συγκέντρωσης της προσοχής ή σε αδύναμη ακουστική μνήμη και διάκριση. Επιπλέον, η έλλειψη αυτοεκτίμησης και η αδεξιότητα στις κινήσεις αποτελούν δευτερογενή συμπτώματα⁶⁸.

1.6.2 Η ΔΕΠΥ στην ενήλικη ζωή

Η ΔΕΠΥ μέχρι πρόσφατα θεωρούταν μια διαταραχή, η οποία κατά κύριο λόγο φθίνει στη διάρκεια της εφηβείας⁷⁰. Ωστόσο, τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων επιμένει και στην ενήλικη ζωή, με κλινικές και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις⁷¹. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι στο 15% των περιπτώσεων η διαταραχή παραμένει στην πλήρη μορφή της μέχρι την ηλικία των 25 ετών, ενώ στο 50% η διαταραχή παραμένει σε μερική ύφεση, υποδεικνύοντας ουσιαστικά ότι τα 2/3 των παιδιών με ΔΕΠΥ συνεχίζουν να παρουσιάζουν κλινικά σημαντική διαταραχή και ως ενήλικες⁷². Η εμφάνιση της ΔΕΠΥ στους ενήλικες, σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, υπολογίζεται ότι είναι 2-5%, αποτελεί δηλαδή μια συχνή διαταραχή, η οποία όμως υποδιαγιγνώσκεται συστηματικά⁷³.

1.6.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΔΕΠΥ βασίζεται σε συγκεκριμένα συμπτώματα σύμφωνα με το Διαγνωστικό Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Το DSM-IV αποτελεί ένα παγκόσμια αναγνωρισμένο εγχειρίδιο για την ταξινόμηση των διαταραχών που σχετίζονται με την ψυχική υγεία. Χρησιμοποιείται ευρέως από εξειδικευμένους επαγγελματίες της ψυχικής υγείας ως μέσο διάγνωσης της ΔΕΠΥ.

Το DSM-IV περιγράφει με λειτουργικό τρόπο τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου και θέτει τις προϋποθέσεις για τη σωστή διάγνωση. Το πιο σημαντικό κριτήριο είναι η εμφάνιση έξι (ή περισσότερων) συμπτωμάτων απροσεξίας και υπερκινητικότητας-παρορμητικότητας, για τουλάχιστον έξι μήνες, σε βαθμό δυσπροσαρμοστικό και ασυνεπή με το αναπτυξιακό επίπεδο⁷⁴. Το Μάιο του 2013, κυκλοφόρησε, η πέμπτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών (DSM-V), με στόχο την καθιέρωση μιας παγκοσμίως αποδεκτής δέσμης κριτηρίων διάγνωσης των Ψυχικών Διαταραχών. Τα διαγνωστικά κριτήρια για

τη ΔΕΠΥ είναι παρόμοια με εκείνα του προηγούμενου εγχειριδίου (DSM-IV), ωστόσο υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις στη διάγνωση της ΔΕΠΥ και αφορούν κυρίως στον αριθμό κριτηρίων και στην ηλικία εμφάνισης της διαταραχής. Συγκεκριμένα, για τους μεγαλύτερους εφήβους, ηλικίας πάνω από 17 ετών, και τους ενήλικες απαιτείται η παρουσία τεσσάρων συμπτωμάτων, είτε απροσεξίας είτε υπερκινητικότητας-παρορμητικότητας, από τα έξι που ήταν μέχρι σήμερα. Ακόμη, η ηλικία εμφάνισης συμπτωμάτων απροσεξίας ή υπερκινητικότητας/ παρορμητικότητας αλλάζει από τα 7 έτη στα 12 έτη⁷⁵.

Σε περίπτωση ύπαρξης συννοσηρών καταστάσεων θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση. Οι σοβαρές ψυχικές διαταραχές, όπως η οξεία ψύχωση, η μείζων κατάθλιψη, η μανία και η κατάχρηση οινόπνευματος και ουσιών, συνίσταται να αντιμετωπίζονται πρώτες. Αντίθετα ήπιες αγχώδεις και καταθλιπτικές διαταραχές μπορεί να βελτιωθούν με τη θεραπεία της ΔΕΠΥ και επομένως να μην απαιτηθεί επιπλέον ειδική αντιμετώπιση ^{76,77}.

1.6.4 Φαρμακευτική αγωγή

Τα φάρμακα που χορηγούνται συνήθως στην Ελλάδα σε παιδιά και ενήλικες, είναι η άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτη και η ατομοξετίνη. Η μεθυλφαινιδάτη, είναι ένας διεγέρτης του κεντρικού νευρικού συστήματος, κυκλοφορεί σε μια σειρά από διαφορετικά εμπορικά σήματα και είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή για τη ΔΕΠΥ. Ο κύριος μηχανισμός δράσης είναι ο προσυναπτικός αποκλεισμός επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης. Η δράση της διαρκεί συνήθως μέχρι 4 ώρες για το σκεύασμα γρήγορης δράσης και ως 12 ώρες για το σκεύασμα αργής αποδέσμευσης. Αντίθετα, η ατομοξετίνη είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας πρόσληψης νοραδρεναλίνης και αυξάνει την ποσότητα αυτής της χημικής ουσίας του εγκεφάλου μας. Η νοραδρεναλίνη είναι η ουσία που περνά μηνύματα μεταξύ των εγκεφαλικών κυττάρων και η αύξησή της, με τη βοήθεια της ατομοξετίνης, συντελεί στη βελτίωση της συγκέντρωσης και του αυτοελέγχου. Η ατομοξετίνη χρειάζεται περίπου 20 μέρες για να δημιουργηθούν επίπεδα στον οργανισμό, λαμβάνεται καθημερινά και η δράση της διαρκεί περισσότερο⁷⁸.

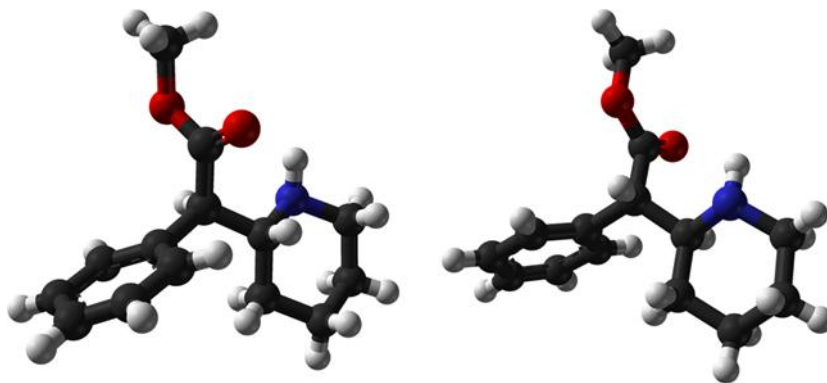
Οι παραπάνω φαρμακευτικές ουσίες βοηθούν στη βελτίωση των συμπτωμάτων και δρουν συνεργικά με την ψυχοθεραπεία. Βελτιώνουν τα πυρηνικά συμπτώματα της ΔΕΠΥ, καθώς και άλλα σχετικά προβλήματα, όπως είναι η χαμηλή αυτοεκτίμηση, οι εκρήξεις θυμού και οι συναισθηματικές διακυμάνσεις^{68,78}. Τέλος, οι θετικές επιδράσεις όλων των σκευασμάτων έχουν τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες σε παιδιά, ενώ ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών αναδεικνύει παρόμοια αποτελέσματα και στους ενήλικες⁷⁹.

1.7 Μεθυλφαινιδάτη

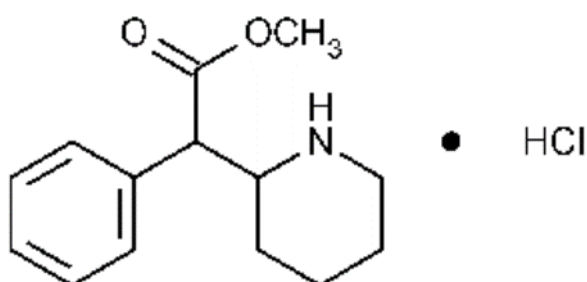
Η σύνθεση της μεθυλφαινιδάτης έγινε το 1944 και κατοχυρώθηκε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το 1954 από τη φαρμακοβιομηχανία Ciba (πρόδρομος της Novartis). Χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης, της χρόνιας κούρασης, και της ναρκοληψίας. Η ιατρική της χρήση για παιδιά που είχαν διαγνωσθεί με Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας άρχισε το 1960 ενώ η συνταγογράφηση του φαρμάκου αυξήθηκε ιδιαίτερα στη δεκαετία του '90, όταν η διάγνωση της ΔΕΠΥ έγινε ευρύτερα αποδεκτή⁸⁰. Μεταξύ 2007 και 2012 οι συνταγές μεθυλφαινιδάτης αυξήθηκαν κατά 50% στο Ηνωμένο Βασίλειο και το 2013 η παγκόσμια κατανάλωση μεθυλφαινιδάτης αυξήθηκε κατά 66% από το προηγούμενο έτος. Οι Ηνωμένες Πολιτείες εξακολουθούν να αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 80% της παγκόσμιας κατανάλωσης, όπου σύμφωνα με τις περισσότερες εκτιμήσεις, περισσότερες από το 75% των συνταγών μεθυλφαινιδάτης αφορούν παιδιά, με τα αγόρια να είναι περίπου τέσσερις φορές πιθανότερο να είναι αποδέκτες συνταγών μεθυλφαινιδάτης συγκριτικά με τα κορίτσια⁸¹.

Το μόριο της μεθυλφαινιδάτης έχει τέσσερα διαστερομερή λόγω της ύπαρξης δύο ασύμμετρων ατόμων άνθρακα. Η αρχική εμπορική μορφοποίηση περιλάμβανε μόνο την ασυμμετρία dextro-levo, ως ρακεμικό μίγμα, με ίσες ποσότητες των d-threo (δεξιόστροφο) και l-threo (αριστερόστροφο) ισομερών (d,l-MPH) (Σχήμα 1.1). Ωστόσο, προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το d-threo ισομερές της μεθυλφαινιδάτης είναι φαρμακολογικά υπεύθυνο για τη μείωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ⁸². Ακόμη, σε μεταγενέστερη μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα ισομοριακών δόσεων των d-MPH και d,l-MPH στη μείωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ, στη

διάρκεια μιας περιόδου 8 ωρών, προέκυψε ότι η αποτελεσματικότητα της μεθυλφαινιδάτης έγκειται στο d-ισομερές και μάλιστα η εξάλειψη του l-ισομερούς δεν μείωσε την απόδοση της δραστηριότητας της ουσίας⁸³. Το ρακεμικό μίγμα (d,l-MPH) που χρησιμοποιείται στο εμπόριο είναι η υδροχλωρική μεθυλφαινιδάτη (Σχήμα 1.2).



Σχήμα 1.1: Μόριο μεθυλφαινιδάτης, δεξιόστροφο ισομερές (αριστερά) και αριστερόστροφο ισομερές (δεξιά).



Σχήμα 1.2: Μόριο υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης

Η μεθυλφαινιδάτη είναι ένας διεγέρτης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι απόλυτα κατανοητός, αλλά έχει διαπιστωθεί από επιστημονικές μελέτες ότι αυξάνει τα επίπεδα της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης στις νευρικές συνάψεις. Η μεθυλφαινιδάτη δημιουργεί χημικούς δεσμούς με τους νευροδιαβιβαστές της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης, εμποδίζοντας την επαναπρόσληψή τους. Μια συνήθης δόση μεθυλφαινιδάτης μπλοκάρει περίπου το 50% των διαβιβαστών της ντοπαμίνης⁸⁴.

Η μεθυλφαινιδάτη είναι ένα βραχείας δράσης διεγερτικό με διάρκεια δράσης από 1 έως 4 ώρες και φαρμακοκινητική ημίσεια ζωή από 2 - 7 ώρες (περίπου 3.5 ώρες). Η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από per os χορήγηση λαμβάνει χώρα σε περίπου 2 ώρες. Η μεθυλφαινιδάτη απορροφάται καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα και εύκολα περνά στον εγκέφαλο, όπου παρουσιάζει βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως του 11-52%⁸⁶. Τα φαρμακολογικά κλινικά αποτελέσματα εμφανίζονται μετά από 4-6 ώρες, στην περίπτωση της άμεσης αποδέσμευσης, και μετά από 3-9 ώρες στην περίπτωση της ελεγχόμενης αποδέσμευσης^{86,87}.

Σε πολλές μελέτες, έχει παρατηρηθεί έντονη ατομική μεταβλητότητα στη σχέση δόσης-φαρμακολογικού αποτελέσματος της μεθυλφαινιδάτης, και επομένως η δόση πρέπει να τιτλοδοτείται για το βέλτιστο αποτέλεσμα και την αποφυγή φαινομένων τοξικότητας σε κάθε παιδί⁸⁶⁻⁸⁸. Αυτή η μεταβλητότητα έχει θεωρηθεί ότι οφείλεται κατά κύριο λόγο στη φαρμακοκινητική. Επιπλέον, η μεθυλφαινιδάτη εμφανίζει παρόμοια φαρμακοδυναμική με την αμφεταμίνη, και εξαιτίας αυτού έχει γίνει κατάχρηση της μεθυλφαινιδάτης, ενώ έχουν αναφερθεί και θάνατοι⁸⁹. Σε πολύ πρόσφατη έρευνα μελετήθηκαν τα προϊόντα μεταβολισμού της μεθυλφαινιδάτης. Το ριταλινικό οξύ αποτελεί το βασικό μεταβολίτη, αφού λιγότερο από το 1% απεκκρίνεται αυτούσια από τα ούρα, ενώ το 80% της δόσης, που προσλαμβάνεται από το στόμα, απεκκρίνεται ως ριταλινικό οξύ⁸⁸. Ακόμη, η μεθυλφαινιδάτη μπορεί να υποστεί μετεστεροποίηση παρουσία αιθανόλης και να παραχθεί αιθυλφαινιδάτη, η οποία είναι επίσης φαρμακολογικά ενεργή ουσία. Η γνώση των μεταβολικών προϊόντων της μεθυλφαινιδάτης μπορεί να παράσχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη συνεισφορά της μεθυλφαινιδάτης στη φαρμακοδυναμική και σε τοξικολογικές επιδράσεις, ειδικά εάν υπάρχει συν-κατανάλωση αιθανόλης⁸⁸.

1.7.1 Εμπορικά σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης

Οι δυσκολίες στη χορήγηση σκευασμάτων μεθυλφαινιδάτης άμεσης αποδέσμευσης, πολλές φορές την ημέρα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της σχολικής ημέρας, έχουν ελαχιστοποιηθεί τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη μιας νέας γενιάς σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης, των οποίων η δράση διαρκεί 8-12 ώρες, ανάλογα με το σκεύασμα⁸⁷. Σε σχετική μελέτη⁹⁰ παρατίθεται πίνακας με τα εμπορικά σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης παρατεταμένης αποδέσμευσης που κυκλοφορούν από το 2000, όπως

τα: Ritalin LA[®], Focalin XR[®], Medikinet[®] retard, Metadate CD[®], Concerta[®] και Daytrana[®].

Τα περισσότερα από αυτά διαφέρουν από τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης στο γεγονός ότι περιέχουν ένα μηχανισμό άμεσης αποδέσμευσης ο οποίος διασφαλίζει τη γρήγορη έναρξη δράσης της φαρμακευτικής ουσίας και ένα μηχανισμό παρατεταμένης αποδέσμευσης ο οποίος εξακολουθεί να δρα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Αυτό έχει σαν συνέπεια τη μείωση του αριθμού των δόσεων, οπότε δε χρειάζεται πλέον δεύτερη χορήγηση κατά τη διάρκεια της σχολικής ή/και επαγγελματικής βάρδιας⁹¹. Τα διάφορα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης χρησιμοποιούν ποικίλες τεχνολογίες (π.χ. SODAS[®], OROS[®]) που στόχο έχουν τον έλεγχο των συμπτωμάτων για το λιγότερο οχτώ ώρες, καθώς επίσης το συνδυασμό διαφορετικών ποσοστών μεθυλφαινιδάτης άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης⁹¹.

Στο πρόσφατο παρελθόν, έχουν δημοσιευθεί συστηματικές ανασκοπήσεις^{78,91} και μελέτες μετα-ανάλυσης^{72,73,93,94} που παρέχουν τη δυνατότητα συλλογής σημαντικών στοιχείων για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων σκευασμάτων μεθυλφαινιδάτης. Παρακάτω αναφέρονται τα συμπεράσματα, που προέκυψαν στα πλαίσια της πιο πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης όλων των σχετικών μελετών⁹¹. Έχει παρατηρηθεί ότι διαφορετικοί ασθενείς έχουν διαφορετικές ανάγκες θεραπείας και διαφορετικές αποκρίσεις στη μεθυλφαινιδάτη. Υπάρχουν πλέον σαφείς ενδείξεις ότι, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η θεραπεία των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ, μια εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία είναι απαραίτητη. Η διαφοροποίηση των προφίλ των χρόνων δράσης, που παρουσιάζεται στα διαθέσιμα «μακράς δράσης» σκευάσματα, δίνει αυτή τη δυνατότητα στους κλινικούς γιατρούς. Αυτό συνεπάγεται μια αρχική τιτλοδότηση της φαρμακευτικής αγωγής και συνεχή παρακολούθηση των συμπτωμάτων και της φαρμακολογικής επίδρασης στον ασθενή, ώστε να προσδιοριστεί η κατάλληλη δοσολογία αλλά και το κατάλληλο σκεύασμα μεθυλφαινιδάτης⁹¹.

Είναι σαφές από τα ευρήματα αυτής της συστηματικής αξιολόγησης ότι κανένα σκεύασμα παρατεταμένης δράσης μεθυλφαινιδάτης δεν είναι ανώτερο από κάποιο άλλο. Ωστόσο, παρόλο που μερικά από τα σκευάσματα μοιάζουν αρκετά μεταξύ τους, το καθένα έχει το δικό του ιδιαίτερο προφίλ και υπάρχουν διαφορές σε σχέση με τον

τρόπο αποδέσμευσης της μεθυλφαινιδάτης, το φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό προφίλ, τη δοσολογία, τη διάρκεια δράσης, στην αλληλεπίδραση με ή χωρίς τροφή και τέλος στις δυσμενείς επιπτώσεις τους. Εκτός από προσεκτική συλλογή πληροφοριών σχετικά με τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ και τον τρόπο που αλλάζουν στη διάρκεια της ημέρας, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι, σχετικά με τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων μεθυλφαινιδάτης, στα πλαίσια βελτιστοποίησης της θεραπείας για κάθε ασθενή τους⁹¹.

Τα τελευταία πέντε χρόνια, νέα σκευάσματα μακράς δράσης μεθυλφαινιδάτης για τη θεραπεία της ΔΕΠΥ, είναι υπό ανάπτυξη ή έχουν είδη εγκριθεί από τις αρμόδιες υπηρεσίες ελέγχου των φαρμάκων σε Ευρώπη (EMA) και Αμερική (FDA). Σε μια ανασκόπηση για τα φαρμακοκινητικά προφίλ, την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα έξι νέων σκευασμάτων μεθυλφαινιδάτης, που μόλις δημοσιεύθηκε (Φεβρουάριος 2017), κατέληξαν ότι όλα τα μελετώμενα σκευάσματα έδειξαν καλά αποτελέσματα, βάση των στοιχείων των κλινικών δοκιμών⁹⁴. Μερικά από αυτά είναι τα: Quillivant[®] XR, QuilliChew[®] ER, Aptensio XR[®], Cotempla[®] και Bejorna[®].

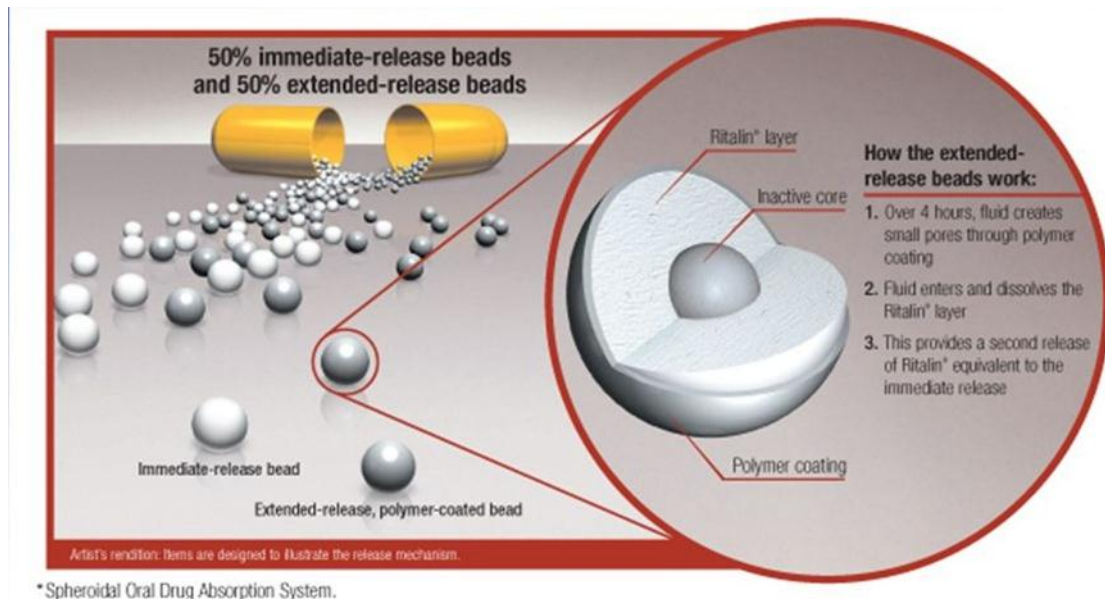
Δεδομένου του πλήθους των σκευασμάτων μεθυλφαινιδάτης καθώς και της εξατομίκευσης που απαιτείται για τη βέλτιστη θεραπεία, η διεξαγωγή περαιτέρω κλινικών μελετών καθίσταται απαραίτητη για την παροχή πιο τεκμηριωμένων κατευθυντήριων γραμμών για την κλινική πρακτική. Στην παρούσα εργασία, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στη μελέτη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης, τα οποία προσομοιάζουν τα πρότυπα σκευάσματα αναφοράς Ritalin LA[®] και Concerta[®]. Εν συνεχεία, παρατίθενται τα κυριότερα χαρακτηριστικά των παραπάνω σκευασμάτων.

1.7.2 Ritalin LA[®]

Το Ritalin LA[®] αποτελεί προϊόν μιας νέας γενιάς φαρμάκων τροποποιημένης αποδέσμευσης για τη θεραπεία της ΔΕΠΥ. Αναπτύχθηκε από τη Novartis Pharmaceuticals Corporation και έλαβε την έγκριση κυκλοφορίας από τον FDA τον Ιούνιο του 2002. Το σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης (Ritalin[®]) απαιτούσε χορήγηση του φαρμάκου 2-3 φορές την ημέρα, γεγονός που περιόριζε την αυτονομία παιδιών και ενηλίκων κατά τη διάρκεια της σχολικής ή της εργασιακής βάρδιας.

Έτσι δημιουργήθηκαν οι κάψουλες μακράς δράσης Ritalin LA[®], ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης, με διφασικό προφίλ αποδέσμευσης, το οποίο χορηγείται μία φορά την ημέρα και η φαρμακολογική δράση διαρκεί 8-9 ώρες περίπου. Το ενεργό συστατικό του Ritalin LA[®] είναι το d,l-ρακεμικό μίγμα υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης και η ουσία αυτή βρίσκεται σε μορφή κρυσταλλικής, λεπτόκοκκης, άοσμης λευκής σκόνης με μοριακό βάρος 269.77. Είναι πλήρως διαλυτή στο νερό και στη μεθανόλη, μερικώς διαλυτή στην αιθανόλη και ελαφρώς διαλυτή στο χλωροφόρμιο και στην ακετόνη. Οι κάψουλες Ritalin LA[®] των 10, 20, 30, ή 40 mg εξασφαλίζουν σε μια μόνο δόση το ίδιο ποσό μεθυλφαινιδάτης που παρέχουν οι ταμπλέτες Ritalin[®] των 5, 10, 15, ή 20 mg, εφόσον χορηγηθούν δυο φορές την ημέρα⁹⁵.

Στις κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης του Ritalin LA[®] χρησιμοποιείται η τεχνολογία SODAS[®] (Spheroidal Oral Drug Absorption System), προσφέροντας ένα σαφές διφασικό προφίλ απορρόφησης του φαρμάκου. Κάθε κάψουλα Ritalin LA[®] περιέχει το 50% της δόσης με τη μορφή κόκκων άμεσης αποδέσμευσης και το υπόλοιπο 50% της δόσης με τη μορφή κόκκων καθυστερούμενης αποδέσμευσης, τεχνολογίας SODAS[®] ⁹⁵. Η τεχνολογία SODAS[®] βασίζεται στην παραγωγή ομοιόμορφων σφαιρικών κόκκων διαμέτρου 1-2 χιλιοστών, οι οποίοι αποτελούνται από έναν πυρήνα με ανενεργά έκδοχα. Ο πυρήνας περιβάλλεται από ένα στρώμα με τη δραστική ουσία κι αυτό με τη σειρά του περιβάλλεται από ένα στρώμα επικάλυψης με πολυμερές, το οποίο ελέγχει το ρυθμό αποδέσμευσης ως εξής: για πάνω από 4 ώρες τα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα δημιουργούν μικρούς πόρους στην πολυμερική επικάλυψη κι έτσι το υγρό εισέρχεται σιγά σιγά στο στρώμα του φαρμάκου και το διαλυτοποιεί ⁹⁶. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ένα δεύτερο προφίλ απορρόφησης του Ritalin LA[®], ισοδύναμο με το πρώτο άμεσης απελευθέρωσης (Σχήμα 1.3).



Σχήμα 1.3: Σχηματική απεικόνιση του συστήματος αποδέσμευσης φαρμάκου του σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης Ritalin LA[®] με τεχνολογία SODAS[®] (Spheroidal Oral Drug Absorption System).

Το Ritalin LA[®] όταν χορηγείται από το στόμα σε παιδιά και ενήλικες με ΔΕΠΥ, εμφανίζει διφασικό προφίλ συγκέντρωσης - χρόνου στο πλάσμα, με δύο διακριτές κορυφές με χρονική απόσταση περίπου 4 ωρών. Ο αρχικός ρυθμός απορρόφησης για το Ritalin LA[®] είναι παρόμοιος με αυτόν του Ritalin[®], κι αυτό βασίζεται στις παρόμοιες φαρμακοκινητικές παραμέτρους του ρυθμού απορρόφησης μεταξύ των δύο σκευασμάτων, π.χ. της πρώτης κορυφής μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max1}), και του χρόνου που αντιστοιχεί στην πρώτη κορυφή (T_{max1}), ο οποίος επιτυγχάνεται σε 1-3 ώρες. Επίσης ο μέσος χρόνος εμφάνισης της δεύτερης κορυφής (T_{max2}) είναι κι αυτός παρόμοιος για το Ritalin LA[®], το οποίο χορηγείται μία φορά την ημέρα, και το Ritalin[®] το οποίο χορηγείται σε δύο δόσεις κάθε 4 ώρες⁹⁵.

Ακόμη το Ritalin LA[®], χορηγούμενο μία φορά την ημέρα, παρουσιάζει χαμηλότερη τιμή δεύτερης μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max2}), και μικρότερες διακυμάνσεις μέγιστης/ελάχιστης συγκέντρωσης από το Ritalin[®] το οποίο χορηγείται σε δύο δόσεις με 4 ώρες διαφορά. Αυτό οφείλεται στην παρατεταμένη απορρόφηση από τους κόκκους καθυστερούμενης αποδέσμευσης. Έχει παρατηρηθεί ότι η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του Ritalin LA[®] είναι συγκρίσιμη με την ίδια συνολική δόση των ταμπλετών Ritalin[®] τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες⁹⁵.

Σε ό,τι αφορά στην επίδραση του φαγητού, όταν το Ritalin LA[®] χορηγήθηκε σε ενήλικες με πρωινό γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, παρατηρήθηκε μεγαλύτερης διάρκειας χρονική υστέρηση για την έναρξη της απορρόφησης και καθυστερούμενες χρονικά εμφανίσεις των T_{max1} και T_{max2} . Ωστόσο, η πρώτη κορυφή μέγιστης συγκέντρωσης και η έκταση της απορρόφησης ήταν ίδιες στην περίπτωση χορήγησης πρωινού συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας, αν και η δεύτερη κορυφή ήταν περίπου 25% χαμηλότερη⁹⁵.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτού του σκευάσματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης έχει αποδειχθεί σε πολλές κλινικές δοκιμές^{97,98}. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι οι κλινικές μελέτες μπορεί συχνά να μην αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τις πραγματικές συνθήκες ζωής των ασθενών με ΔΕΠΥ, και με ευκολότερα δοσολογικά σχήματα να βελτιώνεται η συμμόρφωσή τους στην αγωγή. Η αποτελεσματικότητα του Ritalin LA[®] σε πραγματικές συνθήκες διερευνήθηκε σε πρόσφατη μελέτη παρατήρησης παιδιών με ΔΕΠΥ στη Γερμανία για 3 μήνες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συγκεκριμένο σκεύασμα βελτίωσε την ποιότητα της καθημερινότητας των παιδιών, καθώς επίσης και τη συνολική κλινική εικόνα τους⁹⁹.

1.7.3 Concerta[®]

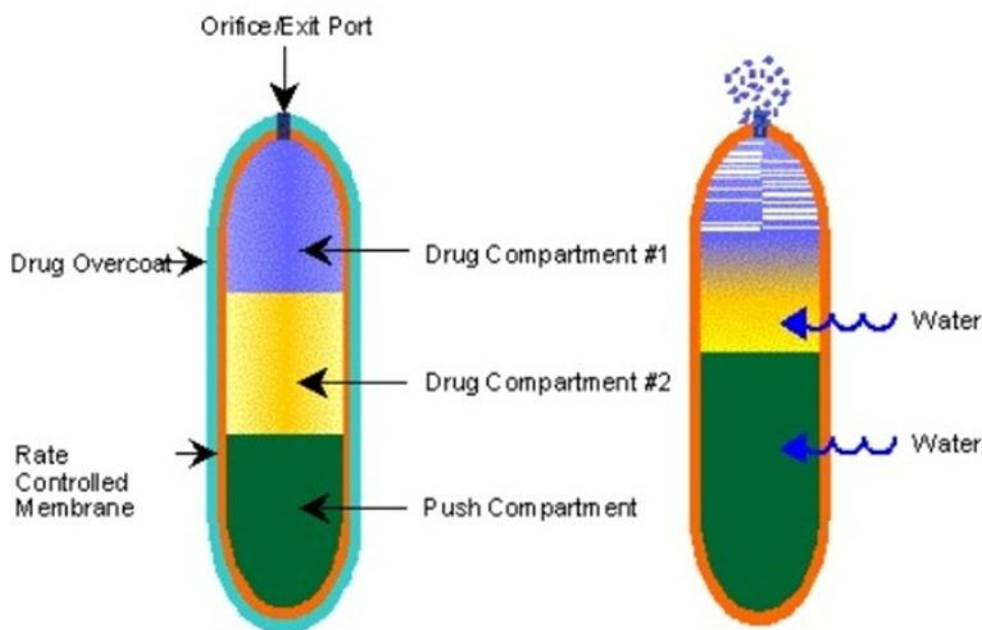
Το Concerta[®] χορηγείται ως φαρμακευτική αγωγή σε παιδιά και ενήλικες που έχουν διαγνωσθεί από Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητα. Η φαρμακευτική εταιρεία Alza Corporation, που ανέπτυξε το Concerta[®] έλαβε έγκριση το 2000 από τον FDA, αλλά ένα χρόνο μετά η άδεια κυκλοφορίας εξαγοράστηκε από την εταιρεία Janssen-Cilag Ltd. Το Concerta[®] είναι διαθέσιμο σε δισκία των 18, 27, 36 και 54 mg υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης. Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης προορίζεται για χορήγηση από το στόμα, μια φορά ημερησίως και έχει δράση για έως και 12 ώρες. Η δραστική ουσία του Concerta[®] είναι το d,l-ρακεμικό μίγμα υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης, η οποία είναι σε μορφή λευκής, άοσμης, λεπτής κρυσταλλικής σκόνης¹⁰⁰.

Η τεχνολογία αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας του Concerta[®] ονομάζεται OROS[®] (Osmotic Control Release Delivery System) και βασίζεται στο φαινόμενο της ώσμωσης για τη μεταφορά της υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης με ελεγχόμενο τρόπο. Το

σύστημα μοιάζει εξωτερικά με μια συμβατική ταμπλέτα και συνίσταται από έναν ωσμωτικά ενεργό πυρήνα τριών διαμερισμάτων, ο οποίος περιβάλλεται από μια ημιπερατή μεμβράνη, η οποία επίσης περιβάλλεται από ένα στρώμα φαρμάκου άμεσης αποδέσμευσης. Ο πυρήνας τριών διαμερισμάτων αποτελείται από δύο στρώματα φαρμάκου τα οποία περιέχουν το δραστικό συστατικό και τα έκδοχα και ένα στρώμα ώθησης που περιέχει ενεργά συστατικά ώσμωσης. Τέλος, στο εξωτερικό της ημιπερατής μεμβράνης που περιέχει το φάρμακο, υπάρχει μια σχισμή ακριβείας, μέσω της οποίας μεταφέρεται η φαρμακευτική ουσία στο βιολογικό περιβάλλον ¹⁰¹.

Σε υδατικό περιβάλλον, όπως αυτό του γαστρεντερικού σωλήνα, το εξωτερικό στρώμα επικάλυψης του φαρμάκου διαλύεται εντός της πρώτης ώρας, παρέχοντας την αρχική δόση μεθυλφαινιδάτης. Στη συνέχεια, το νερό διαπερνά τη μεμβράνη και καταλήγει στον πυρήνα, όπου τα ενεργά πολυμερή ώσμωσης αρχίζουν να διογκώνονται, και διαμέσω της σχισμής, απελευθερώνεται η μεθυλφαινιδάτη. Η μεμβράνη ελέγχει το ρυθμό με τον οποίο το νερό εισέρχεται στον πυρήνα, και αυτός με τη σειρά του ελέγχει την αποδέσμευση του φαρμάκου (Σχήμα 1.4). Ακόμη, η αποδέσμευση του φαρμάκου από το ωσμωτικό σύστημα διαρκεί περίπου 6 έως 7 ώρες και ο ρυθμός αποδέσμευσης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου στο διάστημα αυτό, λόγω της διαφοράς συγκέντρωσης μεταξύ των δύο διαμερισμάτων που περιέχουν το φάρμακο. Όσον αφορά τα βιολογικά ανενεργά συστατικά του δισκίου, αυτά δε μεταβολίζονται αλλά απεκκρίνονται στα κόπρανα μαζί με τα μη διαλυτά συστατικά του πυρήνα ¹⁰⁰.

Σχετικά με το φαρμακοκινητικό προφίλ του Concerta[®], η απορρόφηση της υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης είναι άμεση, καθώς κατά την από του στόματος χορήγηση του δισκίου στους ενήλικες, η επικάλυψη της μεμβράνης του ωσμωτικού συστήματος διαλυτοποιείται, παρέχοντας μια αρχική μέγιστη συγκέντρωση σε περίπου μία ώρα, ακολουθούμενη από βαθμιαία αυξανόμενες συγκεντρώσεις σε χρονικό διάστημα 5 έως 9 ωρών. Μετά το πέρας αυτών των ωρών ξεκινά σταδιακή μείωση της συγκέντρωσης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις όλων των δόσεων του Concerta[®], παρατηρούνται σε χρονικό διάστημα από 6 έως 10 ώρες. Επίσης, σε ό,τι αφορά την κατανομή του φαρμάκου, οι συγκεντρώσεις της μεθυλφαινιδάτης στο πλάσμα, στους ενήλικες και τους έφηβους, μειώνονται διεκθετικά μετά από την από του στόματος χορήγηση του σκευάσματος ¹⁰⁰.



Σχήμα 1.4: Σχηματική απεικόνιση του Ωσμωτικού Συστήματος Αποδέσμευσης Φαρμάκου του σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης Concerta® με τεχνολογία OROS® (Osmotic Control Release Delivery System).

Στα πλαίσια μελέτης της θεραπείας της ΔΕΠΥ με χορήγηση πολλαπλών δόσεων του Concerta®, σε ασθενείς έφηβους, ηλικίας 13 έως 16 ετών, τα αποτελέσματα έδειξαν οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος C_{max} και η $AUC_{0-\infty}$ της d-μεθυλφαινιδάτης ήταν ανάλογες με την δόση του φαρμάκου. Τα συμπτώματα του συνδρόμου μειώθηκαν και το σκεύασμα είχε καλή ανεκτικότητα από τους ασθενείς σε χορηγούμενες δόσεις από 18 έως 72 mg/ ημέρα ¹⁰². Επιπλέον, σχετικά με την επίδραση της τροφής, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε για το Concerta® σε παιδιά με ΔΕΠΥ, φάνηκε ότι δεν υπήρχαν διαφοροποιήσεις στο φαρμακοκινητικό ή το φαρμακοδυναμικό προφίλ του σκευάσματος με ή χωρίς τη χορήγηση ενός πρωινού γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ¹⁰³.

1.8 Νομοθετικό πλαίσιο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης

Η φαρμακευτική βιομηχανία γενόσημων σκευασμάτων γίνεται συνεχώς όλο και πιο παγκόσμια, παράγοντας προϊόντα τόσο για την εγχώρια όσο και για τη διεθνή αγορά.

Προορισμός κάθε γενόσημου, εφόσον αποδειχθεί θεραπευτικά ισοδύναμο και βιοϊσοδύναμο με ένα σκεύασμα αναφοράς, δηλαδή το πρωτότυπο, είναι να εγκριθεί από τις αρμόδιες Υγειονομικές Αρχές. Έτσι, σε Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής έχουν ιδρυθεί οι αντίστοιχοι οργανισμοί, οι οποίοι εκδίδουν οδηγίες⁶⁻⁸ για τη φαρμακευτική βιομηχανία και επιβάλλουν νομοθετικούς κανόνες, προκειμένου να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, να εγκρίνουν αλλά και να εποπτεύουν τη διάθεση των γενόσημων σκευασμάτων. Στην Ευρώπη, για την προστασία της δημόσιας υγείας, τα γενόσημα φάρμακα πριν τεθούν σε κυκλοφορία στην αγορά πρέπει να εγκρίνονται είτε μέσω κεντρικής διαδικασίας από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) είτε με αποκεντρωμένο τρόπο από εθνικούς οργανισμούς. Αντίστοιχα, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, για να κυκλοφορήσει ένα γενόσημο προϊόν πρέπει να συνοδεύεται από έγγραφα που αναφέρουν τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας στις οποίες έχει υποβληθεί και αφού πληροί τις κανονιστικές απαιτήσεις, να λάβει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA).

Τα γενόσημα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης είναι σημαντικές επιλογές που επιτρέπουν μεγαλύτερη πρόσβαση στη φροντίδα της υγείας. Ιστορικά η διασφάλιση υψηλής ποιότητας γενόσημων φαρμάκων βασίζεται σε δύο θεμελιώδεις απαιτήσεις, τη φαρμακευτική ισοδυναμία και τη βιοϊσοδυναμία ως προς το σκεύασμα αναφοράς. Με την επιστημονική και τεχνολογική ανάπτυξη, όλο και περισσότερα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης σχεδιάζονται να αποδεσμεύουν το φάρμακο με ένα ελεγχόμενο τρόπο, ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας του μηχανισμού αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας, η διασφάλιση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ ενός γενόσημου σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης και του σκευάσματος αναφοράς αποτελεί συχνά πρόκληση για τη βιομηχανία παραγωγής γενόσημων προϊόντων τροποποιημένης αποδέσμευσης¹⁷.

Αυτό το πρόβλημα έχει παρατηρηθεί σε σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης με διφασικό προφίλ αποδέσμευσης, όπου οι διαφορετικοί ρυθμοί αποδέσμευσης του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικού σχήματος καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου και κατά συνέπεια σε μη ισοδύναμες φαρμακοτεχνικές μορφές²⁴. Η μεθυλφαινιδάτη είναι η κύρια φαρμακευτική αγωγή σε παιδιά και ενήλικες, με ΔΕΠΥ.

Πρωτότυπα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης τροποποιημένης αποδέσμευσης που κυκλοφορούν παρουσιάζουν διφασικό προφίλ αποδέσμευσης, με μια γρήγορη και μια πιο αργή κορυφή στην καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου. Οι κορυφές αυτές έχουν αποδειχθεί κρίσιμες για τη θεραπεία της ΔΕΠΥ και τον έλεγχο των συμπτωμάτων αρχικά κατά τις πρωινές και αργότερα κατά τις απογευματινές ώρες⁸⁵. Όμως κανένα από τα πρωτότυπα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης δεν εμφανίζει ακριβώς το ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ με κάποιο άλλο, δυσκολεύοντας έτσι την εξασφάλιση θεραπευτικής ισοδυναμίας με κάποιο γενόσημο σκεύασμα.

Έτσι ο FDA έχει εκδώσει ειδικές οδηγίες για γενόσημα σκευάσματα υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης¹⁰³ αλλά και πιο εξειδικευμένες οδηγίες ανά σκεύασμα^{100,34} στις οποίες απαιτείται η εκτίμηση των μερικών επιφανειών σε διάφορους χρόνους αποκοπής. Το θέμα της εκτίμησης της θεραπευτικής βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης έχει απασχολήσει και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, ο οποίος εισήγαγε τη χρήση των μερικών επιφανειών σε πρόσφατη οδηγία³² που εξέδωσε για την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης.

1.8.1 Η θέση του FDA για τη βιοϊσοδυναμία σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης της μεθυλφαινιδάτης

Ο FDA έχει προχωρήσει στην έκδοση εξειδικευμένων οδηγιών ανά σκεύασμα μεθυλφαινιδάτης, στις οποίες απαιτείται η εκτίμηση των μερικών επιφανειών (pAUC) σε διάφορους χρόνους αποκοπής^{16-18,24,30,31,33,34}. Στην περίπτωση των σκευασμάτων Ritalin LA[®] και Concerta[®], οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που αρχικά θεωρήθηκε ότι πρέπει να εκτιμηθούν για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας, επιπρόσθετα από τις κύριες παραμέτρους AUC_{∞} και C_{max} , είναι οι παρακάτω:

- AUC_{0-T} , η οποία θα πρέπει να συγκρίνει για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς, για τη συστηματική έκθεση στο φάρμακο που είναι υπεύθυνη για την απόκριση κατά το αρχικό στάδιο αποδέσμευσης και
- AUC_{T-t} , η οποία θα πρέπει να συγκρίνει τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς για τη συστηματική έκθεση στο φάρμακο που είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της απόκρισης κατά το τελικό στάδιο της ημερήσιας δόσης.

Ο χρόνος (T) καθορίζεται με βάση το T_{max} του μέρους του σκευάσματος που αποδεσμεύεται άμεσα. Ο παράγοντας της λήψης τροφής ή όχι από τους εθελοντές επηρεάζει σημαντικά τον καθορισμό του χρόνου αποκοπής (T) της καμπύλης συγκέντρωσης - χρόνου. Στην περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου χωρίς λήψη τροφής, ο χρόνος αποκοπής ορίζεται στις 3 ώρες, διότι το T_{max} που αντιστοιχεί στην άμεση αποδέσμευση αυτών των σκευασμάτων είναι περίπου 2 ώρες (± 0.5 ώρα) κάτω από συνθήκες νηστείας. Ενώ, στην περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου μετά τη λήψη τροφής, ο χρόνος αποκοπής ορίζεται στις 4 ώρες, διότι το T_{max} που αντιστοιχεί στην άμεση αποδέσμευση αυτών των σκευασμάτων είναι περίπου 3 ώρες (± 0.5 ώρα) υπό συνθήκες σίτισης. Αυτό αναμένεται να διασφαλίσει ότι το υπό έλεγχο φάρμακο είναι θεραπευτικά ισοδύναμο με το φάρμακο αναφοράς κατά το αρχικό στάδιο της ημερήσιας πρόσληψης, και αντιστοιχεί στην έναρξη της απόκρισης³³.

Οι παραπάνω οδηγίες που αφορούν στα σκευάσματα Ritalin LA[®] και Concerta[®], αναθεωρήθηκαν μετά από ανησυχίες που εκφράστηκαν από καταναλωτές για δύο γενόσημα σκευάσματα υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης τροποποιημένης αποδέσμευσης των εταιρειών Mallinckrodt και UCB/Kremers Urban (πρώην Kudco). Τα σκευάσματα αυτά είχαν χαρακτηριστεί βιοϊσοδύναμα του Concerta[®], το οποίο όπως έχει είδη αναφερθεί, είναι διφασικής αποδέσμευσης σκεύασμα σχεδιασμένο ώστε να επιτυγχάνεται άμεση αρχική αποδέσμευση και διατήρηση της δράσης με χρονική διάρκεια περίπου 12 ωρών. Μικρό χρονικό διάστημα, αφότου οι δύο εταιρείες έλαβαν έγκριση κυκλοφορίας για τα γενόσημα του Concerta[®] από τον FDA, το Δεκέμβριο του 2012 η Mallinckrodt και τον Ιούλιο του 2013, η UCB/Kremers Urban (πρώην Kudco), δημιουργήθηκαν αμφιβολίες σχετικά με τη θεραπευτική τους ισοδυναμία¹⁰⁴.

Μάλιστα μεταξύ Μαΐου 2013 και Ιουνίου 2014, η βάση δεδομένων στο σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών του FDA (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) είχε λάβει αναφορές για ασθενείς που περιέγραφαν ανεπαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αν και ο συνολικός αριθμός αναφορών για έλλειψη θεραπευτικού αποτελέσματος για τα δύο αυτά προϊόντα ήταν πολύ μικρός σε σύγκριση με τη συνολική χρήση των προϊόντων, ο FDA αξιολόγησε το συνολικό αριθμό των καταγγελιών για τα δύο αυτά γενόσημα προϊόντα σε σχέση με το πρωτότυπο προϊόν και βρήκε ουσιαστικά περισσότερες καταγγελίες για τα δύο γενόσημα προϊόντα, γεγονός που οδήγησε σε έρευνα του FDA για το θέμα αυτό¹⁰⁴.

Προσεκτική αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που καταγράφηκαν και νέοι έλεγχοι των γενόσημων του Concerta[®] από τον FDA, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι σε ορισμένους ασθενείς, τα προϊόντα Mallinckrodt και UCB/Kremers Urban μπορεί να αποδεσμεύουν το φάρμακο στο σώμα με βραδύτερο ρυθμό κατά το διάστημα από 7 έως 12 ώρες και κατά συνέπεια δεν επιτυγχάνεται η βέλτιστη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων κατά τις απογευματινές κυρίως ώρες. Ως αποτέλεσμα αυτής της διαπίστωσης, ο FDA άλλαξε την αξιολόγηση της θεραπευτικής ισοδυναμίας (TE) για τα προϊόντα Mallinckrodt και UCB/Kremers Urban στο «Πορτοκαλί Βιβλίο» (“Orange Book”) από AB σε BX¹⁰⁵. Αυτό σημαίνει ότι τα δεδομένα δεν επαρκούν για να αποδείξουν ότι τα γενόσημα προϊόντα των δύο εταιρειών παρέχουν το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα όπως το Concerta[®] (ή το εξουσιοδοτημένο γενόσημο στην αγορά από την Actavis). Ένα φάρμακο με αξιολόγηση BX είναι ακόμα εγκεκριμένο και μπορεί να συνταγογραφείται, αλλά δεν προτείνεται από το φαρμακοποιό ως αυτόματα υποκατάστατο του πρωτότυπου σκευάσματος¹⁰⁴.

Εν συνεχεία, ο FDA προχώρησε σε αναθεώρηση προσχεδίου της οδηγίας για τον έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας για τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης (Concerta[®])³³ και ζήτησε από τις δύο εταιρείες να επιβεβαιώσουν τη βιοϊσοδυναμία των προϊόντων τους με το πρωτότυπο, βασιζόμενοι στο αναθεωρημένο πλέον προσχέδιο της οδηγίας περί μελετών βιοϊσοδυναμίας, εντός έξι μηνών. Λίγο πριν εκπνεύσει αυτή η διορία κι αφού ο FDA ανακοίνωσε ότι προτίθεται να αποσύρει τα γενόσημα σκευάσματα των δύο εταιρειών, οι Mallinckrodt και UCB/Kremers Urban ζήτησαν και έλαβαν παράταση 90 ημερών προκειμένου να προετοιμάσουν και να καταθέσουν τα ζητούμενα έγγραφα στους αρμόδιους φορείς. Η νέα παράταση θα έληγε στις 20 Μαρτίου 2017, όμως λόγω του πλήθους των εγγράφων που απαιτούν τέτοιου είδους διαδικασίες, το Κέντρο έρευνας και αξιολόγησης φαρμάκων του FDA (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) και οι Mallinckrodt και UCB/Kremers Urban συμφώνησαν σε αναστολή της παράτασης, χωρίς να έχει οριστεί προς το παρόν νέα ημερομηνία ακρόασης^{106,107}.

Η επαναξιολόγηση της σχετικής οδηγίας του FDA οδήγησε στην εισαγωγή επιπρόσθετων δεικτών βιοϊσοδυναμίας, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τα υπό έλεγχο σκευάσματα είναι θεραπευτικά ισοδύναμα με τα φάρμακα αναφοράς. Για τα

σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης προτάθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι μερικών επιφανειών συμπληρωματικές των κύριων $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} ^{33,34}:

- AUC_{0-T1} , η οποία θα πρέπει να συγκρίνει τη συστηματική έκθεση, που εκφράζει την απόκριση κατά το αρχικό στάδιο αποδέσμευσης, για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς,
- AUC_{T1-T2} , η οποία θα πρέπει να συγκρίνει τη συστηματική έκθεση, που εκφράζει τη διατήρηση της απόκρισης κατά το μεσοδιάστημα της θεραπευτικής δράσης, για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς, και
- AUC_{T2-T3} , η οποία θα πρέπει να συγκρίνει τη συστηματική έκθεση, που εκφράζει τη διατήρηση της τελικής δράσης, για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς.

Το 90 % διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου των γεωμετρικών μέσων σκεύασμα υπό έλεγχο/σκεύασμα αναφοράς για τις παραμέτρους C_{max} , AUC_{0-T1} , AUC_{T1-T2} , AUC_{T2-T3} , $AUC_{0-\infty}$ θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στα όρια 80-125%. Ο χρόνος (T1) για το πρώτο pAUC βασίζεται στο χρόνο κατά τον οποίο το 90-95% των εθελοντών είναι πιθανό να έχουν βέλτιστη αρχική απόκριση. Έτσι ο χρόνος (T1) καθορίζεται με βάση το T_{max} του μέρους του σκευάσματος που αποδεσμεύεται άμεσα. Ο χρόνος (T2) βασίζεται στις σχολικές ώρες και στο T_{max} του μέρους του σκευάσματος που αποδεσμεύεται παρατεταμένα. Τέλος, ο χρόνος (T3) βασίζεται στη θεώρηση της διάρκειας αποτελεσματικότητας του Concerta[®], όπως προέκυψε από πιλοτικές κλινικές μελέτες. Έτσι, για μελέτες σε κατάσταση νηστείας οι T1, T2 και T3 ορίζονται σε 3, 7 και 12 ώρες αντίστοιχα, ενώ για μελέτες σε κατάσταση σίτισης σε 4, 8 και 12 ώρες^{33,34}.

1.8.2 Η θέση του EMA για τη βιοϊσοδυναμία σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης.

Στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, EMA, το νομοθετικό πλαίσιο στο οποίο εντάσσονται οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας, καλύπτει η βασική οδηγία⁵ περί διερεύνησης της βιοϊσοδυναμίας του 2010. Σε αυτή την οδηγία δεν απαιτείται χρήση μερικών επιφανειών. Όμως, όπως στον FDA έτσι και στον EMA είχε διαπιστωθεί η ανεπάρκεια της βασικής οδηγίας να εξασφαλίσει θεραπευτική ισοδυναμία των γενόσημων έναντι των πρωτότυπων σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης με τα υπάρχοντα κλασσικά κριτήρια εκτίμησης της βιοϊσοδυναμίας. Έτσι ο EMA εξέδωσε νέα οδηγία³² το 2014, η οποία αναφέρεται σε θέματα βιοϊσοδυναμίας μόνο για σκευάσματα

τροποποιημένης αποδέσμευσης και εισάγει την εκτίμηση των μερικών επιφανειών κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο.

Στην αναθεωρημένη Οδηγία EMA/CPMP/EWP/280/96, για φαρμακευτικά σκευάσματα πολυφασικής αποδέσμευσης, όπως είναι εν προκειμένω τα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης, τα απαιτούμενα κριτήρια αξιολόγησης της βιοϊσοδυναμίας, περιλαμβάνουν το χαρακτηρισμό και τον έλεγχο των φάσεων άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης ξεχωριστά. Συγκεκριμένα, εκτός από τον υπολογισμό των κύριων φαρμακοκινητικών παραμέτρων AUC_{0-t} και $AUC_{0-\infty}$, απαιτείται και η εκτίμηση των παραμέτρων $C_{max(x)}$, $C_{max(x+1)}$, $pAUC_{(x)}$, $pAUC_{(x+1)}$ για κάθε φάση άμεσης (x) και παρατεταμένης (x+1) αποδέσμευσης. Η βασική διαφορά της οδηγίας του EMA με την αντίστοιχη του FDA, έγκειται στο γεγονός ότι ο EMA δεν καθορίζει το χρόνο αποκοπής για τον υπολογισμό των παραμέτρων C_{max} και $pAUC$, ούτε καθίσταται σαφές αν πρέπει ο χρόνος αποκοπής να είναι ένας και για τις δύο φάσεις ή ένας για κάθε φάση. Σύμφωνα με την οδηγία ο χρόνος αποκοπής ορίζεται από το μελετητή βασιζόμενος στα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας του σκευάσματος. Έτσι, ως χρόνος αποκοπής θα μπορούσε να θεωρηθεί ο χρόνος «έναρξης» της 2^{ης} φάσης αποδέσμευσης του φαρμάκου από το σκεύασμα.

1.9 Σκοπός της εργασίας

Τα τελευταία χρόνια, οι αρμόδιες Υγειονομικές Αρχές σε Ευρώπη και Η.Π.Α, EMA και FDA αντίστοιχα, έχουν αναθεωρήσει παλιότερες οδηγίες^{33,34} ή εκδώσει νέες³² για τη φαρμακευτική βιομηχανία, σχετικά με τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης και ειδικότερα με πολυφασικό προφίλ απελευθέρωσης του δραστικού συστατικού στον οργανισμό.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες νομοθετικές οδηγίες για τα παραπάνω σκευάσματα, σε πρόσφατη εργασία, μελετήθηκε με τη χρήση προσομοιώσεων, η ευαισθησία διαφόρων κλασσικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων και νέων παραμέτρων (κυρίως μερικών επιφανειών $pAUCs$) που έχουν εισαχθεί στο κριτήριο βιοϊσοδυναμίας, στο να αντανakλούν διαφορές στις καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα

σκευασμάτων υπό έλεγχο (test) και σκευασμάτων αναφοράς (reference) διφασικής αποδέσμευσης¹⁰⁸. Επίσης, αξιολογήθηκε η διαφοροποίηση των κριτηρίων, όπως ορίζονται στις αρχικές και τις αναθεωρημένες οδηγίες των FDA και EMA με παράλληλη συγκριτική αξιολόγηση ανάμεσα στους δύο οργανισμούς. Το αναθεωρημένο κριτήριο βιοϊσοδυναμίας του FDA εμφανίστηκε ελαφρώς αυστηρότερο από το αρχικά προταθέν, μάλιστα οι μερικές επιφάνειες του αναθεωρημένου κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας του FDA φάνηκε πως αυξάνουν κάπως την ευαισθησία του. Ακόμη, προέκυψε ότι το κριτήριο του EMA στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται λιγότερο αυστηρό από το αναθεωρημένο κριτήριο του FDA. Τέλος, η επιφάνεια της 2ης φάσης του φαρμακοκινητικού προφίλ, η $AUC_{t_{cutoff}-t_{last}}$, με βάση τις προσομοιώσεις που μελετήθηκαν, δε φάνηκε να προσφέρει κάτι ιδιαίτερο στην ευαισθησία όλων των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας¹⁰⁸.

Βέβαια θα πρέπει να σημειωθεί ότι, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών ίσως να μπορούν να ανιχνεύουν καλύτερα διαφορές σε καμπύλες συγκέντρωσης - χρόνου με πολλαπλές κορυφές, κάτι που φυσικά απαιτεί συστηματική διερεύνηση^{20,42,45}. Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 1.3 στα πλαίσια του 5^{ου} Συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Φαρμακευτικών Επιστημών, παρουσιάστηκε μια μελέτη με αντικείμενο μεταξύ άλλων και την εκτίμηση της θεωρητικής ευαισθησίας των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών (DCCIs) στο να αντανakλούν διαφορές στα φαρμακοκινητικά προφίλ, μετά από χορήγηση μιας δόσης των δραστικών ουσιών, με διαφορετικές *in vivo* κινητικές εισόδου⁶⁰. Το ιδιαίτερο σε αυτή την έρευνα, είναι ότι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, δηλαδή, ο δείκτης διαφοράς f_1 , και οι δείκτες Rescigno, ξ_1 και ξ_2 , προσδιορίστηκαν για διάφορα προφίλ σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς, μέχρι το T_{max} του σκευάσματος αναφοράς και μέχρι το t_{last} . Έτσι, για πρώτη φορά εισήχθη η έννοια των «μερικών» δεικτών, δηλαδή των δεικτών που υπολογίζονται μέχρι κάποιο χρόνο αποκοπής. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι κάθε δείκτης άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο (f_1 , ξ_1 ή ξ_2), που υπολογίστηκε σε δύο χρονικές στιγμές (T_{max} του προφίλ του σκευάσματος αναφοράς και t_{last}) αποτέλεσε σε όλες τις περιπτώσεις, ένα αποτελεσματικό εργαλείο σύγκρισης των υπό εξέταση φαρμακοκινητικών προφίλ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε επίσης και το γεγονός ότι, με βάση τις προσομοιώσεις που μελετήθηκαν, οι μερικοί δείκτες άμεσης σύγκρισης

καμπυλών εμφάνισαν μεγαλύτερη ευαισθησία από τις μερικές επιφάνειες, στο να αντανakλούν διαφορές στην αρχική έκθεση στο φάρμακο⁶⁰.

Με αφορμή τα θετικά αποτελέσματα της προηγούμενης έρευνας, η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εξετάζει την ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης-χρόνου f_1 , ξ_1 και ξ_2 στο να αντανakλούν διαφορές στις καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα των υπό έλεγχο σκευασμάτων και των σκευασμάτων αναφοράς διφασικής αποδέσμευσης. Με τη βοήθεια εκτεταμένων προσομοιώσεων επιχειρείται η αξιολόγηση της ευαισθησίας των παραπάνω δεικτών στην ταυτόχρονη μεταβολή του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης κατά την πρώτη και τη δεύτερη φάση του φαρμακοκινητικού προφίλ του φαρμάκου για δύο πρότυπα σκευάσματα.

Επιπλέον εξετάζεται για πρώτη φορά το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας για σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, αλλά και το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση τους ίδιους δείκτες θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του EMA. Σε κάθε περίπτωση ακολουθεί σύγκριση της συμβολής κάθε δείκτη στο εκάστοτε κριτήριο βιοϊσοδυναμίας.

Επίσης πραγματοποιείται συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας υπολογισμένο από τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, f_1 , ξ_1 και ξ_2 και από τις κλασσικές παραμέτρους μελέτης βιοϊσοδυναμίας, C_{max} και $pAUC$, σύμφωνα με το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, για σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης και σύμφωνα με την οδηγία του EMA, για σκευάσματα πολυφασικής αποδέσμευσης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν ως πρότυπα προϊόντα δύο σκευάσματα υδροχλωρικής μεθυλφαινιδάτης διφασικής αποδέσμευσης, το Ritalin LA[®] και το Concerta[®].

2. ΜΕΘΟΔΟΙ – ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ

2.1 Προσομοιώσεις

Οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, υπολογίστηκαν για τρεις σειρές προσομοιωμένων φαρμακοκινητικών προφίλ της πρότυπης δραστικής ουσίας, μεθυλφαινιδάτη (methylphenidate, MPH). Οι προσομοιώσεις που χρησιμοποιήθηκαν, πραγματοποιήθηκαν σε πρόσφατη εργασία¹⁰⁸ στα πλαίσια συγκριτικής αξιολόγησης των κριτηρίων που ορίζουν παλιά και νέα τροποποιημένη οδηγία του FDA^{33,34} για τον έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης, αλλά και των αντίστοιχων κριτηρίων που ορίζει η οδηγία του EMA³² για τον έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης.

Στην ανωτέρω εργασία, η εκτίμηση των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας επικεντρώθηκε σε δύο σκευάσματα τροποποιημένης διφασικής αποδέσμευσης (multiphasic modified-release formulations), τα οποία θεωρήθηκαν πρότυπα προϊόντα. Τα σκευάσματα αυτά ήταν το Ritalin LA[®] και το Concerta[®]. Αρχικά αναγεννήθηκαν οι καμπύλες συγκέντρωσης με το χρόνο για τα σκευάσματα αναφοράς (Reference, R) I και II, τα οποία βασίστηκαν στα πρότυπα προϊόντα Ritalin LA[®] και Concerta[®] αντίστοιχα και στη συνέχεια, για κάθε πρότυπο σκεύασμα αναγεννήθηκαν σε τρεις σειρές προσομοιώσεων, τα φαρμακοκινητικά προφίλ σκευασμάτων υπό έλεγχο (Test, T) με μεταβολή των τιμών των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (Παράρτημα I). Στις επόμενες τρεις υποενότητες αναφέρονται περιληπτικά το φαρμακοκινητικό μοντέλο, οι τιμές των παραμέτρων και η περιγραφή των προσομοιώσεων, όπως παρατέθηκαν στην ανωτέρω εργασία, καθώς χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα για τον υπολογισμό των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών.

2.1.1 Φαρμακοκινητικό μοντέλο προσομοίωσης

Το φαρμακοκινητικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για τις προσομοιώσεις των καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο περιγράφεται από δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι η είσοδος της δραστικής ουσίας στο αίμα με

διφασική κινητική, δηλαδή αρχικά, είσοδος μηδενικής τάξης, η οποία είναι γρήγορη, και στη συνέχεια είσοδος πρώτης τάξης η οποία είναι πιο αργή και εμφανίζει υστέρηση. Η διφασική είσοδος του φαρμάκου στο αίμα θεωρήθηκε ότι αντανακλά τη διφασική αποδέσμευση του φαρμάκου από το σκεύασμα. Το δεύτερο στάδιο έγκειται στη διάθεση της δραστικής ουσίας σύμφωνα με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο κατανομής, δηλαδή το σώμα θεωρείται ένα ενιαίο διαμέρισμα όπου συμβαίνει ταχύτατη (θεωρητικά ακαριαία) και ομοιογενής κατανομή του φαρμάκου.

Με βάση το παραπάνω φαρμακοκινητικό μοντέλο, η συγκέντρωση C του φαρμάκου στο αίμα, σε σχέση με το χρόνο t , υπολογίζεται με τις ακόλουθες σχέσεις:

Για $0 \leq t \leq t_0$

$$C = \frac{F F_1 D}{t_0 V k_{el}} (1 - e^{-k_{el} t}) \quad (2.1)$$

με

$$k_0 = \frac{F F_1 D}{t_0} \quad (2.2)$$

Για $t_0 < t \leq t_{lag}$

$$C = \frac{F F_1 D}{t_0 V k_{el}} (1 - e^{-k_{el} t_0}) e^{-k_{el} (t-t_0)} \quad (2.3)$$

με

$$V = V_d / f \quad (2.4)$$

Για $t > t_{lag}$

$$C = \frac{F F_1 D}{t_0 V k_{el}} (1 - e^{-k_{el} t_0}) e^{-k_{el} (t-t_0)} + \frac{F F_2 D}{V} \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} (t-t_{lag})} - e^{-k_a (t-t_{lag})}) \quad (2.5)$$

Όπου,

F: Συντελεστής σχετικής βιοδιαθεσιμότητας (παραδοχή, F=1 για το προϊόν αναφοράς)

D: Δόση

V_d: Όγκος κατανομής

f: Συντελεστής απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας ($f \approx 0.22$)^{95,109,110}

V: «Σχετικός» όγκος κατανομής, $V = V_d / f$

k_{el}: Πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου

F1: Κλάσμα σχετικής βιοδιαθεσιμότητας της χορηγούμενης δόσης για τη διαδικασία ταχείας αποδέσμευσης

t₀: Διάρκεια μηδενολογικής απορρόφησης κατά τη διαδικασία ταχείας αποδέσμευσης

k₀: Μηδενολογική («ταχεία») σταθερά του ρυθμού απορρόφησης

t_{lag}: Χρόνος υστέρησης της απορρόφησης από τη διαδικασία υστερημένης, βραδείας αποδέσμευσης

F2: Κλάσμα σχετικής βιοδιαθεσιμότητας της χορηγούμενης δόσης για τη διαδικασία υστερημένης, βραδείας αποδέσμευσης (F2=1-F1)

k_a: Πρωτοταξική («βραδεία») σταθερά του ρυθμού απορρόφησης

2.1.2 Τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων

A) Σκεύασμα αναφοράς I (με βάση το πρότυπο προϊόν Ritalin LA[®]) και σκευάσματα υπό έλεγχο

Τιμές των παραμέτρων, κοινές για το σκεύασμα αναφοράς I (R) και τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T):

$$D = 40 \text{ mg}$$

$$V = 1700 \text{ L}$$

$$k_{el} = 0.20 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{lag} = 4.00 \text{ h}$$

Τιμές των παραμέτρων για το σκεύασμα αναφοράς (R):

$$F_R = 1.00$$

$$F1_R = 0.50$$

$$t0_R = 2.00 \text{ h}$$

$$F2_R = 0.50$$

$$k_{aR} = 1.00 \text{ h}^{-1}$$

Τιμές των παραμέτρων για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T):

F_T : 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.00, 1.05, 1.11, 1.18, 1.25, 1.33, 1.43

(13 τιμές για το F_T)

$F_{1T} = 0.50$

t_{0T} : 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 2.75, 3.00

(11 τιμές για το t_{0T})

$F_{2T} = 0.50$

k_{aT} : 0.25, 0.50, 0.70, 0.80, 0.90, 1.00, 1.11, 1.25, 1.43, 2.00, 4.00

(11 τιμές για την k_{aT})

Τιμές του χρόνου για κάθε προσομοίωση:

Η διάρκεια κάθε προσομοίωσης ή τελευταία τιμή χρόνου (last time value): $t_{last} = 48$ h

Βήμα χρόνου που χρησιμοποιήθηκε στην προσομοίωση (time step value): $st = 0.01$ h

B) Σκεύασμα αναφοράς II (με βάση το πρότυπο προϊόν Concerta[®]) και σκευάσματα υπό έλεγχο

Τιμές των παραμέτρων, κοινές για το σκεύασμα αναφοράς I (R) και τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T):

$D = 54$ mg

$V = 1700$ L

$k_{el} = 0.20$ h⁻¹

$t_{lag} = 3.00$ h

Τιμές των παραμέτρων για το σκεύασμα αναφοράς (R):

$F_R = 1.00$

$F_{1R} = 0.30$

$t_{0R} = 2.00$ h

$F_{2R} = 0.70$

$k_{aR} = 0.25$ h⁻¹

Τιμές των παραμέτρων για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T):

F_T : 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.00, 1.05, 1.11, 1.18, 1.25, 1.33, 1.43

(13 τιμές για το F_T)

$F_{1T} = 0.30$

t_{0T} : 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 2.75, 3.00

(11 τιμές για το t_{0T})

$F_{2T} = 0.70$

k_{aT} : 0.125, 0.175, 0.210, 0.225, 0.250, 0.3125, 0.375, 0.500, 1.000

(9 τιμές για την k_{aT})

Τιμές του χρόνου για κάθε προσομοίωση:

Η διάρκεια κάθε προσομοίωσης ή τελευταία τιμή χρόνου (last time value): $t_{last} = 48$ h

Βήμα χρόνου που χρησιμοποιήθηκε στην προσομοίωση (time step value): $st = 0.01$ h

2.1.3 Περιγραφή προσομοιώσεων

Οι προσομοιώσεις που έλαβαν χώρα για κάθε πρότυπο προϊόν (Παράρτημα I), προκειμένου να αναγεννηθούν διάφορες καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο, περιλάμβαναν συγκεκριμένους συνδυασμούς μεταβαλλόμενων φαρμακοκινητικών παραμέτρων των σκευασμάτων υπό έλεγχο, οι οποίοι αναλύονται ως εξής:

- **Προσομοίωση S1:** Περιλαμβάνει ταυτόχρονη μεταβολή του χρόνου μηδενοταξικής απορρόφησης κατά τη διαδικασία ταχείας αποδέσμευσης και του συντελεστή σχετικής βιοδιαθεσιμότητας, δηλαδή θεωρήθηκαν διάφορες τιμές της παραμέτρου t_{0T} (και επομένως της k_{0T}) και ταυτόχρονη μεταβολή της τιμής της παραμέτρου F_T . Η προσομοίωση S1 περιλαμβάνει 143 καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου σκευασμάτων υπό έλεγχο για κάθε πρότυπο σκεύασμα αναφοράς.
- **Προσομοίωση S2:** Περιλαμβάνει ταυτόχρονη μεταβολή της υστερημένης, βραδείας, πρωτοταξικής σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης και της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας, δηλαδή θεωρήθηκαν διάφορες τιμές της παραμέτρου k_{aT} και ταυτόχρονη μεταβολή της τιμής της παραμέτρου F_T . Η προσομοίωση S2

περιλαμβάνει 143 καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου σκευασμάτων υπό έλεγχο για το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς I και 117 για το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς II.

- **Προσομοίωση S3:** Περιλαμβάνει ταυτόχρονη μεταβολή του χρόνου μηδενοταξικής απορρόφησης κατά τη διαδικασία ταχείας αποδέσμευσης και της υστερημένης, πρωτοταξικής αποδέσμευσης του φαρμάκου, δηλαδή θεωρήθηκαν διάφορες τιμές της παραμέτρου t_{0T} (και επομένως της k_{0T}) και ταυτόχρονη μεταβολή της τιμής της παραμέτρου k_{aT} . Η προσομοίωση S3 περιλαμβάνει 121 καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου σκευασμάτων υπό έλεγχο για το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς I και 99 για το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς II.

2.2 Υπολογισμός δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου

Οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, και συγκεκριμένα ο δείκτης διαφοράς f_1 και οι δείκτες Rescigno ξ_1 και ξ_2 υπολογίστηκαν για κάθε καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου των σκευασμάτων υπό έλεγχο που προέκυψαν στα πλαίσια των προσομοιώσεων, που έχουν περιγραφεί προηγουμένως¹⁰⁸. Οι δείκτες f_1 , ξ_1 και ξ_2 υπολογίστηκαν ως "μερικοί" δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, δηλαδή ως $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, γιατί υπολογίστηκαν για διάφορους χρόνους αποκοπής. Οι χρόνοι αποκοπής που έχουν επιλεγεί στην παρούσα μελέτη αντιστοιχούν στους χρόνους αποκοπής που ορίζουν το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA^{33,34} και η οδηγία του EMA³², για τον υπολογισμό της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα συναρτήσει του χρόνου, για το συγκεκριμένο είδος σκευάσματος διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης.

Στα πλαίσια αυτής της εργασίας, οι κλασικές σχέσεις υπολογισμού του δείκτη διαφοράς, f_1 και του δείκτη Rescigno, ξ_i όπως αναφέρονται στο Κεφάλαιο 1 με βάση τη βιβλιογραφία^{20,36}, χρειάστηκε να τροποποιηθούν. Έτσι ο $f_{1,t1-t2}$ δεν εκφράζει ποσοστό (%) και οι $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ δεν εκφράζουν απόλυτες διαφορές επιφανειών, αλλά σημειακές διαφορές των εκάστοτε συγκρινόμενων καμπυλών συγκέντρωσης –

χρόνου σε κάθε χρονική στιγμή, αθροίζοντας όλα τα δεδομένα στη ζητούμενη χρονική περίοδο. Οι υπολογισμοί των διαφοροποιημένων πλέον δεικτών έγιναν σύμφωνα με τις παρακάτω σχέσεις:

$$f_{1,t1-t2} = \frac{\sum_{i=1}^n |C_{R(t)i} - C_{T(t)i}|}{\sum_{i=1}^n C_{R(t)i}} \quad (2.6)$$

$$\xi_{1,t1-t2} = \frac{\sum_{i=1}^n |C_{R(t)i} - C_{T(t)i}|}{\sum_{i=1}^n (C_{R(t)i} + C_{T(t)i})} \quad (2.7)$$

$$\xi_{2,t1-t2} = \left(\frac{\sum_{i=1}^n (|C_{R(t)i} - C_{T(t)i}|)^2}{\sum_{i=1}^n (C_{R(t)i} + C_{T(t)i})^2} \right)^{1/2} \quad (2.8)$$

όπου,

t1 και t2: η πρώτη και η τελευταία τιμή του χρόνου για το διάστημα υπολογισμού των δεικτών f_1 , ξ_1 και ξ_2

$C_{R(t)i}$ και $C_{T(t)i}$: η συγκέντρωση του φαρμάκου του σκευάσματος αναφοράς και του υπό έλεγχο σκευάσματος, αντίστοιχα, σε χρόνο (t)i

n: το πλήθος των δεδομένων συγκέντρωσης του διαστήματος υπολογισμού των f_1 , ξ_1 και ξ_2 .

Όλοι οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης - χρόνου εκτιμήθηκαν αριθμητικά, ενώ η μεγάλη διάρκεια του χρόνου προσομοίωσης ($t_{last} = 48$ ώρες) καθώς και το πολύ μικρό βήμα χρόνου που χρησιμοποιήθηκε (time step value, $st = 0.01$ h) εξασφαλίζουν την ακρίβεια των εκτιμήσεων.

Στη συνέχεια παρατίθενται όλοι οι δείκτες που υπολογίστηκαν σύμφωνα με τις σχέσεις (2.6), (2.7) και (2.8) αντίστοιχα:

f_{1,0-3}: Δείκτης διαφοράς f_1 που υπολογίζεται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 0 h έως 3 h.

f_{1,3-7}: Δείκτης διαφοράς f_1 που υπολογίζεται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 3 h έως 7 h.

f_{1,7-12}: Δείκτης διαφοράς f_1 που υπολογίζεται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 7 h έως 12 h.

f_{1,0-tlag}: Δείκτης διαφοράς f_1 που υπολογίζεται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 0 h έως t_{lag} h.

f_{1,tlag-tlast}: Δείκτης διαφοράς f_1 που υπολογίζεται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από t_{lag} h έως t_{last} (48 h).

f_{1,0-tlast}: Δείκτης διαφοράς f_1 που υπολογίζεται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 0 h έως t_{last} (48 h).

ξ_{1,0-3} και **ξ_{2,0-3}**: Δείκτες Rescigno ξ_1 και ξ_2 που υπολογίζονται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 0 h έως 3 h.

ξ_{1,3-7} και **ξ_{2,3-7}**: Δείκτες Rescigno ξ_1 και ξ_2 που υπολογίζονται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 3 h έως 7 h.

ξ_{1,7-12} και **ξ_{2,7-12}**: Δείκτες Rescigno ξ_1 και ξ_2 που υπολογίζονται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 7 h έως 12 h.

ξ_{1,0-tlag} και **ξ_{2,0-tlag}**: Δείκτες Rescigno ξ_1 και ξ_2 που υπολογίζονται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο ενός σκευάσματος αναφοράς και

της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 0 h έως t_{lag} h.

$\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$: Δείκτες Rescigno ξ_1 και ξ_2 που υπολογίζονται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από t_{lag} h έως t_{last} (48 h).

$\xi_{1,0-tlast}$ και $\xi_{2,0-tlast}$: Δείκτες Rescigno ξ_1 και ξ_2 που υπολογίζονται μεταξύ της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο ενός σκευάσματος αναφοράς και της καμπύλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα με το χρόνο, ενός σκευάσματος υπό έλεγχο, για το χρονικό διάστημα από 0 h έως t_{last} (48 h).

2.3 Περιγραμμικές και τρισδιάστατες απεικονίσεις

Όλα τα δεδομένα που προέκυψαν από τους υπολογισμούς των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ για τα προσομοιωμένα φαρμακοκινητικά προφίλ, επεξεργάστηκαν με τη χρήση περιγραμμικών (contour) και τρισδιάστατων απεικονίσεων. Αυτοί οι τύποι διαγραμμάτων επέτρεψαν τη μελέτη της συμπεριφοράς των δεικτών σε ταυτόχρονες μεταβολές του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης μέσω των φαρμακοκινητικών παραμέτρων F , t_0 (k_0) και k_a . Ουσιαστικά κάθε δείκτης απεικονίστηκε σε σχέση με τους λόγους t_{0T}/t_{0R} (X) και F_T/F_R (Y) για την προσομοίωση S1, σε σχέση με τους λόγους k_{aT}/k_{aR} (X) και F_T/F_R (Y) για την προσομοίωση S2 και σε σχέση με τους λόγους k_{aT}/k_{aR} (X) και t_{0T}/t_{0R} (Y) για την προσομοίωση S3, για κάθε ένα από τα δύο πρότυπα προϊόντα που μελετήθηκαν. Από το συνδυασμό των δεδομένων που ελήφθησαν από τους υπολογισμούς των δεικτών προέκυψαν 99 περιπτώσεις περιγραμμικών και τρισδιάστατων απεικονίσεων δεικτών. Στις απεικονίσεις αυτές έμφαση δόθηκε κυρίως στις καμπύλες με τιμές που αποτελούν τα όρια βιοϊσοδυναμίας των μελετώμενων δεικτών, δηλαδή για τις καμπύλες με τιμή 0.20 για τους $f_{1,t1-t2}$ και 0.11 για τους $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$.

Επιπλέον, ακολούθησε ταυτόχρονη απεικόνιση (υπέρθεση) των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών. Η υπέρθεση των περιγραμμικών απεικονίσεων επιτρέπει τη συνολική μελέτη και αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας, που καθορίζεται με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών σε διάφορους χρόνους αποκοπής.

Η επιφάνεια που περικλείεται από τις οριακές καμπύλες βιοϊσοδυναμίας καθορίζει τις ακραίες επιτρεπτές τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου. Έτσι έγινε υπέρθεση των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, για τα χρονικά διαστήματα 0-3, 3-7, 7-12 και 0- t_{last} , προκειμένου να είναι εφικτή η σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας, που απαιτεί η τροποποιημένη οδηγία του FDA^{33,34} για τα σκευάσματα διαφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης. Το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας του FDA περιλαμβάνει τις παραμέτρους C_{max} και AUCs υπολογισμένες για τα χρονικά διαστήματα 0-3, 3-7, 7-12 και 0- ∞ . Από την άλλη πλευρά η οδηγία του EMA³² για τον έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης, προτείνει οι παράμετροι AUC και C_{max} να υπολογίζονται για κάθε φάση του φαρμακοκινητικού προφίλ. Ως χρόνος αποκοπής, θεωρήθηκε για τα σκευάσματα μεθυλφαινιδάτης, ο χρόνος έναρξης της δεύτερης φάσης αποδέσμευσης του φαρμάκου, t_{lag} . Έτσι και πάλι για λόγους σύγκρισης των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας έγινε ταυτόχρονη απεικόνιση (υπέρθεση) των περιγραμμικών απεικονίσεων των τριών δεικτών που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα 0- t_{lag} και t_{lag} - t_{last} .

Όπως προαναφέρθηκε πιο πάνω, κάθε κριτήριο βιοϊσοδυναμίας προκύπτει από την υπέρθεση των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών σε διάφορους χρόνους αποκοπής. Έτσι προέκυψαν συνολικά 36 διαφορετικές περιπτώσεις κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες (2 πρότυπα σκευάσματα, I και II x 3 προσομοιώσεις ταυτόχρονων μεταβολών των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου, S1, S2 και S3 x 2 σχήματα χρόνων αποκοπής κατά FDA και EMA x 3 δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$). Τα διαφορετικά αυτά κριτήρια με βάση τους δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν συγκριτικά με τα αντίστοιχα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας του FDA και του EMA.

2.4 Μέθοδοι επεξεργασίας των δεδομένων

Ο υπολογισμός των $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ για διάφορους χρόνους αποκοπής, όπως περιγράφονται σε προηγούμενη ενότητα, πραγματοποιήθηκαν μέσω προγραμμάτων (transforms), τα οποία συντάχθηκαν στο περιβάλλον του λογισμικού SigmaPlot® (Version 11.0, Systat Software, Inc.). Επιπλέον, το λογισμικό αυτό έδωσε τη

δυνατότητα επεξεργασίας και ανάλυσης των δεδομένων που προέκυψαν από κάθε προσομοίωση, με τη βοήθεια περιγραμμικών και τρισδιάστατων απεικονίσεων, παρέχοντας τη μέγιστη δυνατή πληροφορία.

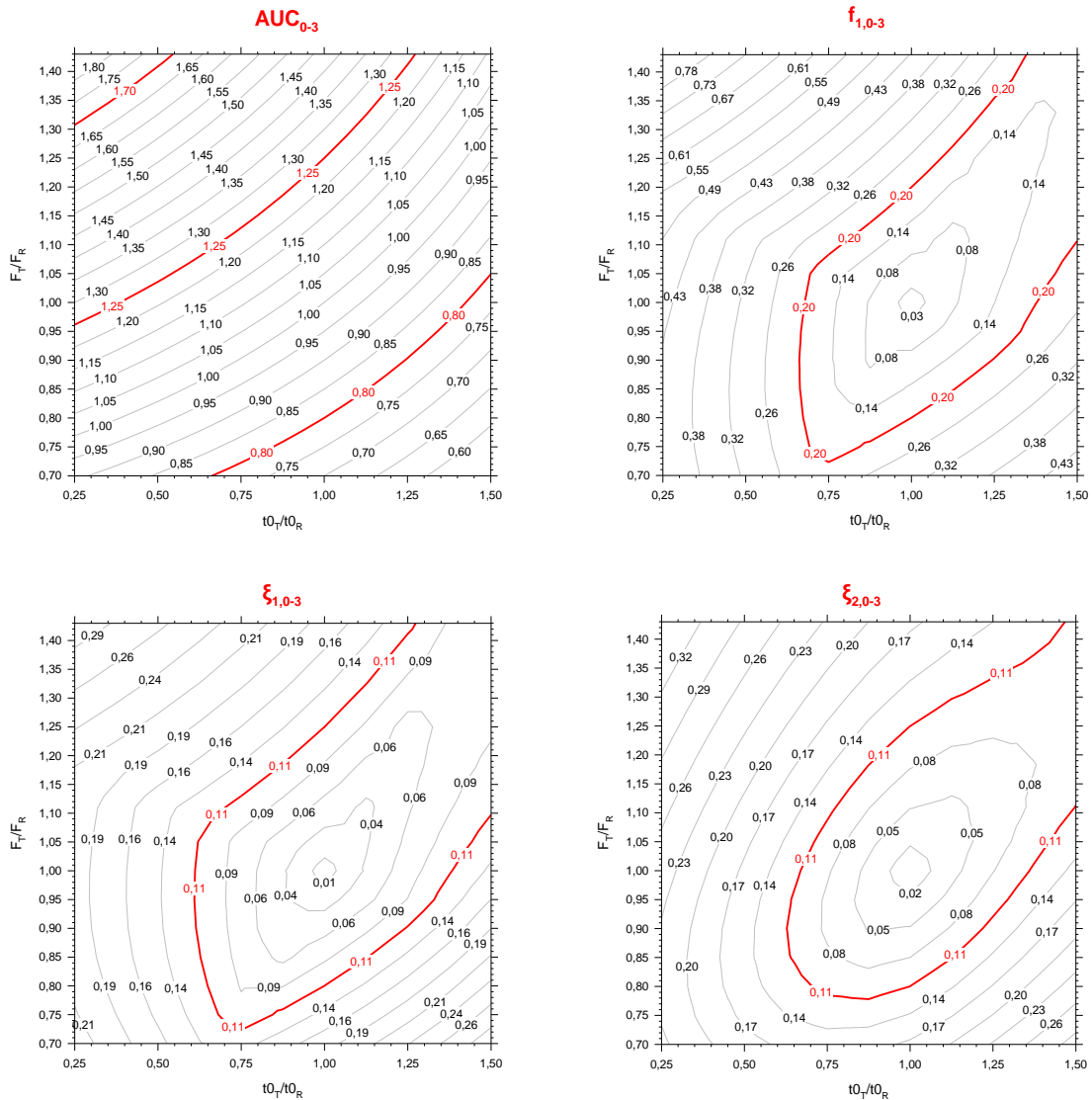
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

3.1 Ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στις μεταβολές του φαρμακοκινητικού προφίλ για το σκεύασμα I

Η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης με το χρόνο, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, στο να αντανακλούν μεταβολές στο φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου και κατ' επέκταση, μεταβολές στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης, μελετήθηκαν με τη βοήθεια περιγραμμικών και τρισδιάστατων απεικονίσεων. Στη συνέχεια παρατίθενται οι περιγραμμικές απεικονίσεις που προέκυψαν για τις μεταβολές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, που υπολογίστηκαν για κάθε σειρά προσομοιώσεων που έγιναν για το σκεύασμα I (R) που προσομοιώνει το πρότυπο προϊόν Ritalin LA[®]. Οι τρισδιάστατες απεικονίσεις δίνονται στο Παράρτημα II.

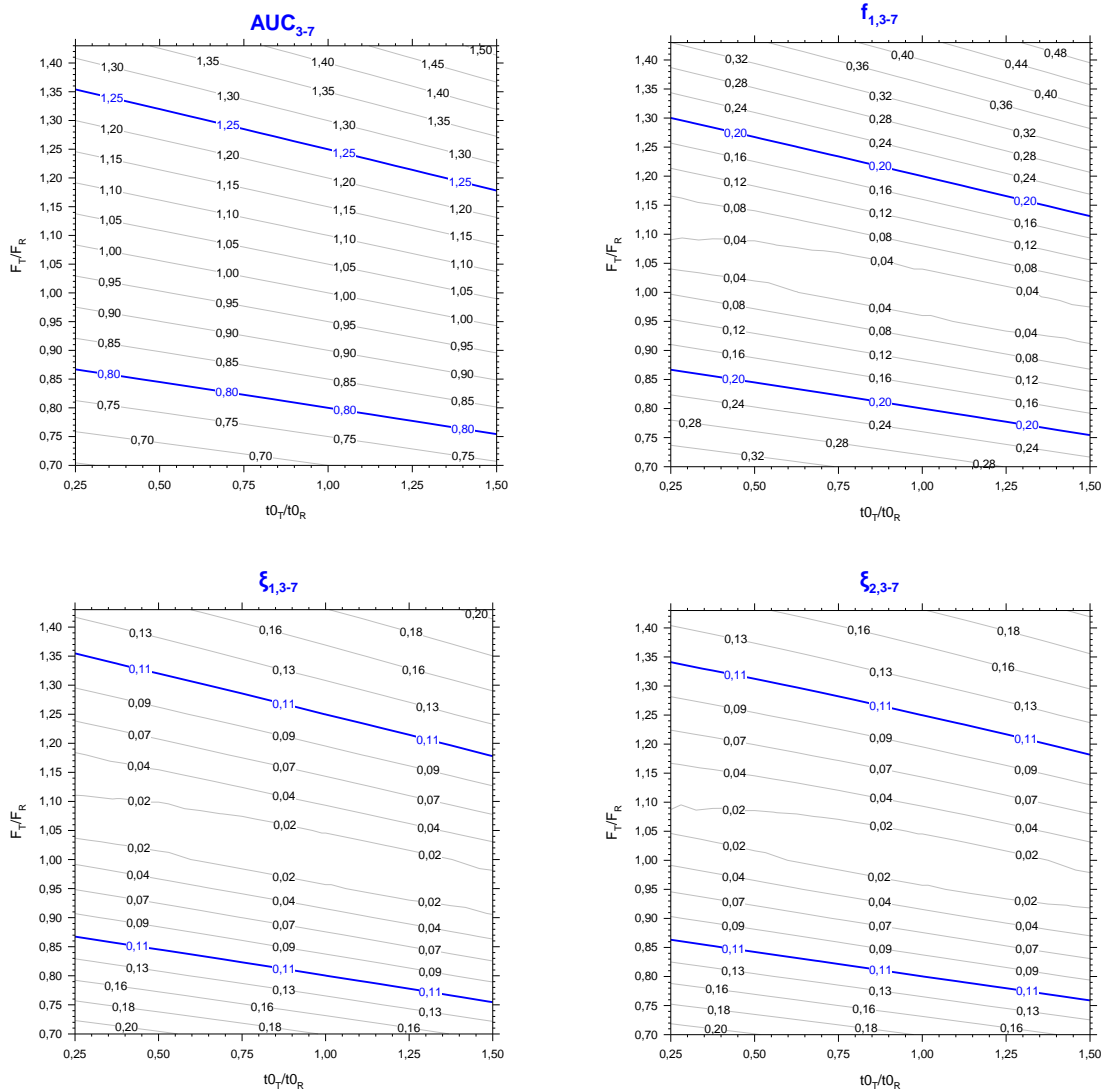
3.1.1 Προσομοίωση S1

Στα Σχήματα 3.1 έως και 3.6 που ακολουθούν, φαίνονται οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ που υπολογίστηκαν από την προσομοίωση S1, στην οποία για τα σκευάσματα υπό έλεγχο (T) λαμβάνει χώρα ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων t_0 (k_0) και F. Ακόμη για λόγους σύγκρισης στα Σχήματα 3.1 έως και 3.5, παρατίθενται οι απεικονίσεις των λόγων (T/R) της φαρμακοκινητικής παραμέτρου AUC_{t1-t2} (ref) για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα, που υπολογίστηκαν και οι δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$. Με έντονη γραμμή φαίνονται τα όρια αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας, δηλαδή 0.80 και 1.25 για την AUC_{t1-t2} , 0.20 για τον $f_{1,t1-t2}$ και 0.11 για τους δείκτες $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$.



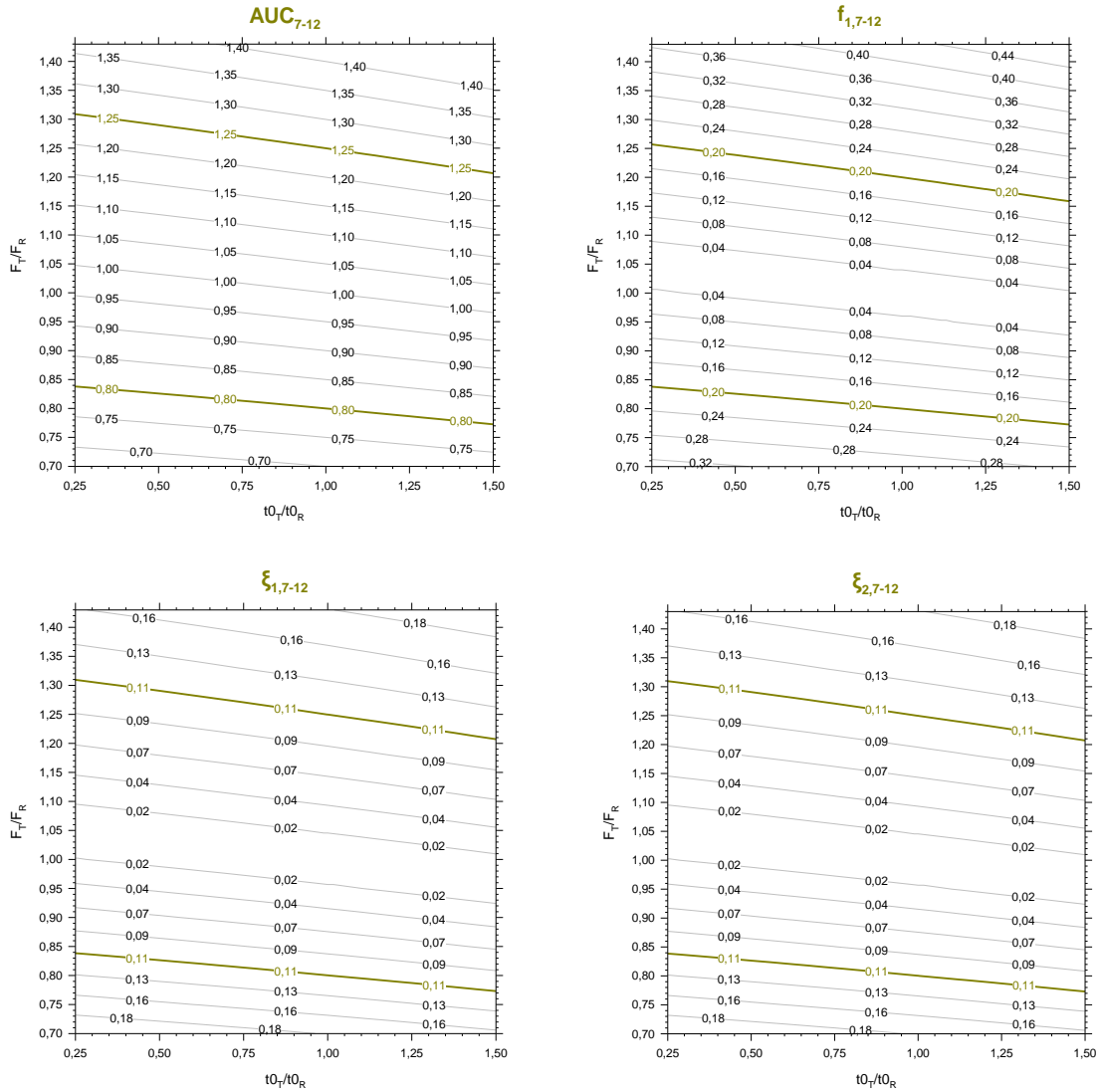
Σχήμα 3.1: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{0-3} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω διαγράμματα του Σχήματος 3.1, τόσο ο λόγος T/R της παραμέτρου AUC_{0-3} όσο και οι δείκτες $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ εμφανίζουν ευαισθησία στις αλλαγές των παραμέτρων F και t_0 . Γενικά από τις περιγραμμικές απεικονίσεις, φαίνεται ότι οι δείκτες είναι αυστηρότεροι ως προς το εύρος αποδεκτών τιμών των λόγων των παραμέτρων F και t_0 , σε σχέση με το αντίστοιχο εύρος τιμών του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{0-3} . Παρατηρώντας τους δείκτες μεταξύ τους περισσότερο αυστηρός εμφανίζεται ο $\xi_{2,0-3}$ και λιγότερο αυστηρός ο $\xi_{1,0-3}$, με μικρές όμως διαφορές από τον $f_{1,0-3}$.



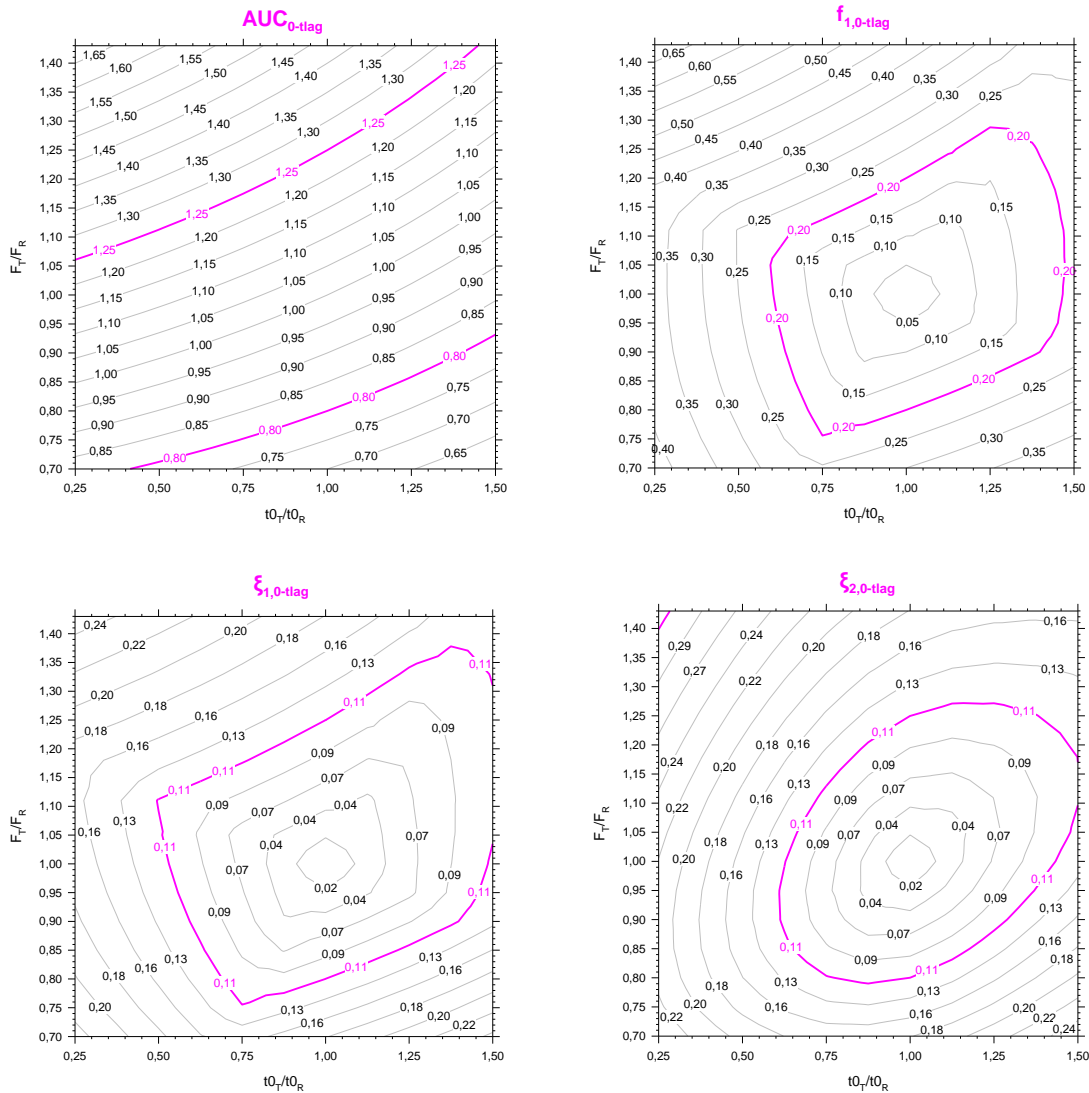
Σχήμα 3.2: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{3-7} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.

Από το Σχήμα 3.2, διαπιστώνεται πως υπάρχει ευαισθησία του λόγου T/R της παραμέτρου AUC και των δεικτών, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι F_T/F_R και t_{0T}/t_{0R} . Μάλιστα, η επίδραση της μεταβολής του F , σε όλες τις περιπτώσεις, φαίνεται πιο έντονη από την επίδραση της μεταβολής του χρόνου μηδενοταξικής απορρόφησης t_0 . Τόσο η παράμετρος AUC_{3-7} όσο και οι αντίστοιχοι δείκτες $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$, παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά, με πολύ μικρές διαφορές μεταξύ τους, όσον αφορά το εύρος των τιμών των λόγων των F_T/F_R και t_{0T}/t_{0R} . Παρατηρώντας τους τρεις δείκτες, αυστηρότερος εμφανίζεται ο $f_{1,3-7}$, ενώ λιγότερο αυστηρός ο $\xi_{1,3-7}$.



Σχήμα 3.3: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{7-12} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.

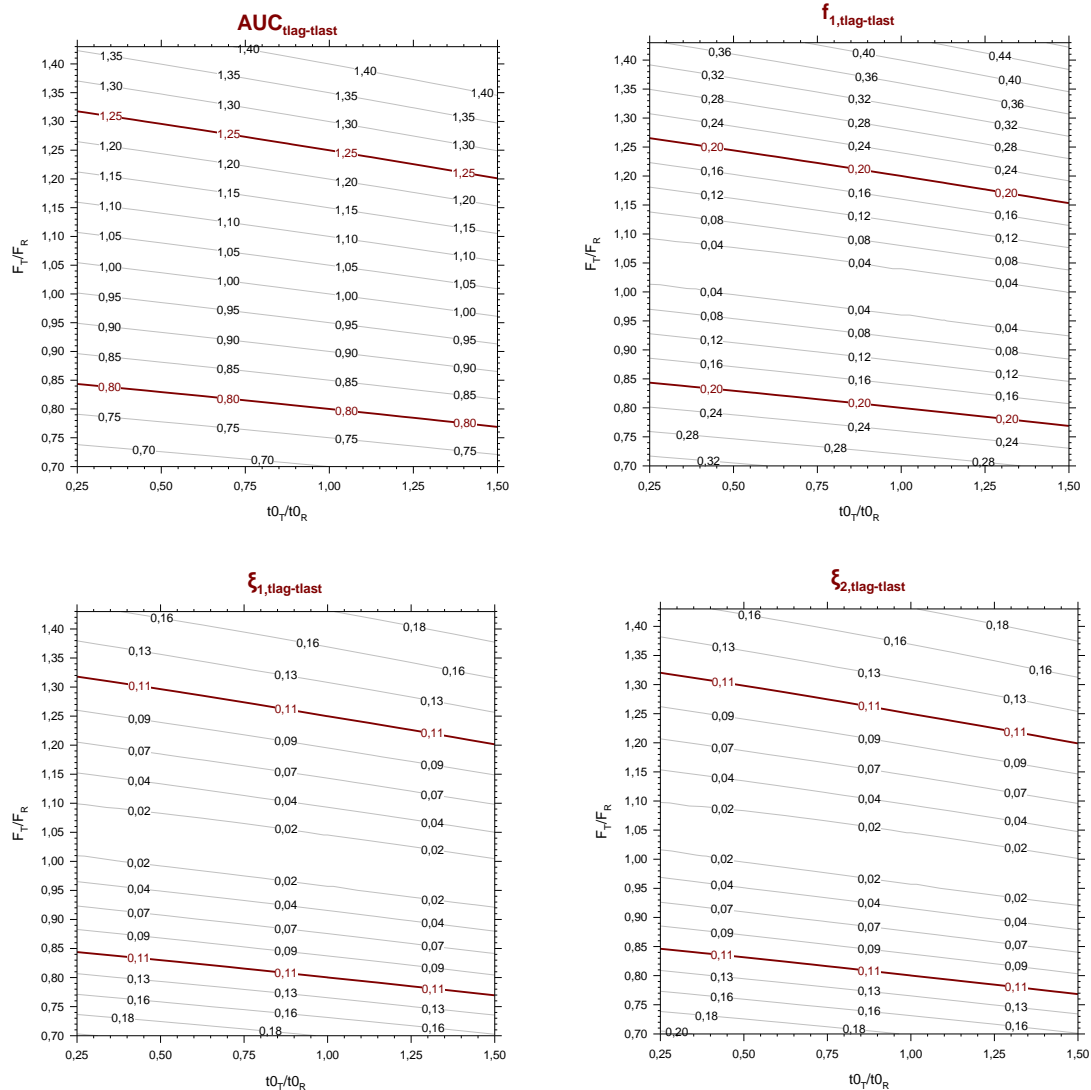
Ομοίως με το Σχήμα 3.2, έτσι και στο Σχήμα 3.3, στο χρονικό διάστημα από $t = 7h$ έως $t = 12h$, ο λόγος T/R της παραμέτρου AUC_{7-12} και οι δείκτες $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ εμφανίζουν ανάλογη συμπεριφορά στις ταυτόχρονες αλλαγές των F και t_0 . Πιο ειδικά η παράμετρος AUC_{7-12} , εμφανίζεται λιγότερο αυστηρή από τους δείκτες, ενώ εξετάζοντας τους δείκτες μεταξύ τους, παρατηρείται ότι ο δείκτης $f_{1,7-12}$, είναι πιο αυστηρός από τους άλλους δύο, ως προς τις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων των μεταβαλλόμενων παραμέτρων, που αντιστοιχούν στις τιμές $f_1 = 0.20$ και $\xi_1 = \xi_2 = 0.11$.



Σχήμα 3.4: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{0-tlag} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.

Στο Σχήμα 3.4, παρατηρώντας τις περιγραμμικές απεικονίσεις στο διάστημα από $t = 0h$ έως $t = t_{lag} = 4h$, είναι προφανές ότι η φαρμακοκινητική παράμετρος AUC_{0-tlag} , και οι δείκτες $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$ επηρεάζονται σημαντικά από την ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων F και t_0 . Μάλιστα ο λόγος T/R της παραμέτρου AUC εμφανίζεται να επιτρέπει μεγαλύτερο εύρος ακραίων αποδεκτών τιμών για τους λόγους F_T/F_R και t_{0T}/t_{0R} συγκριτικά με τους δείκτες. Από την άλλη πλευρά, εξετάζοντας τις περιοχές που εσωκλείουν οι ισοϋψείς καμπύλες των δεικτών για τις τιμές $f_1 = 0.20$ και $\xi_1 = \xi_2 = 0.11$ αντίστοιχα, προκύπτει ότι αυστηρότερος δείκτης είναι ο $\xi_{2,0-tlag}$, έπειτα ο

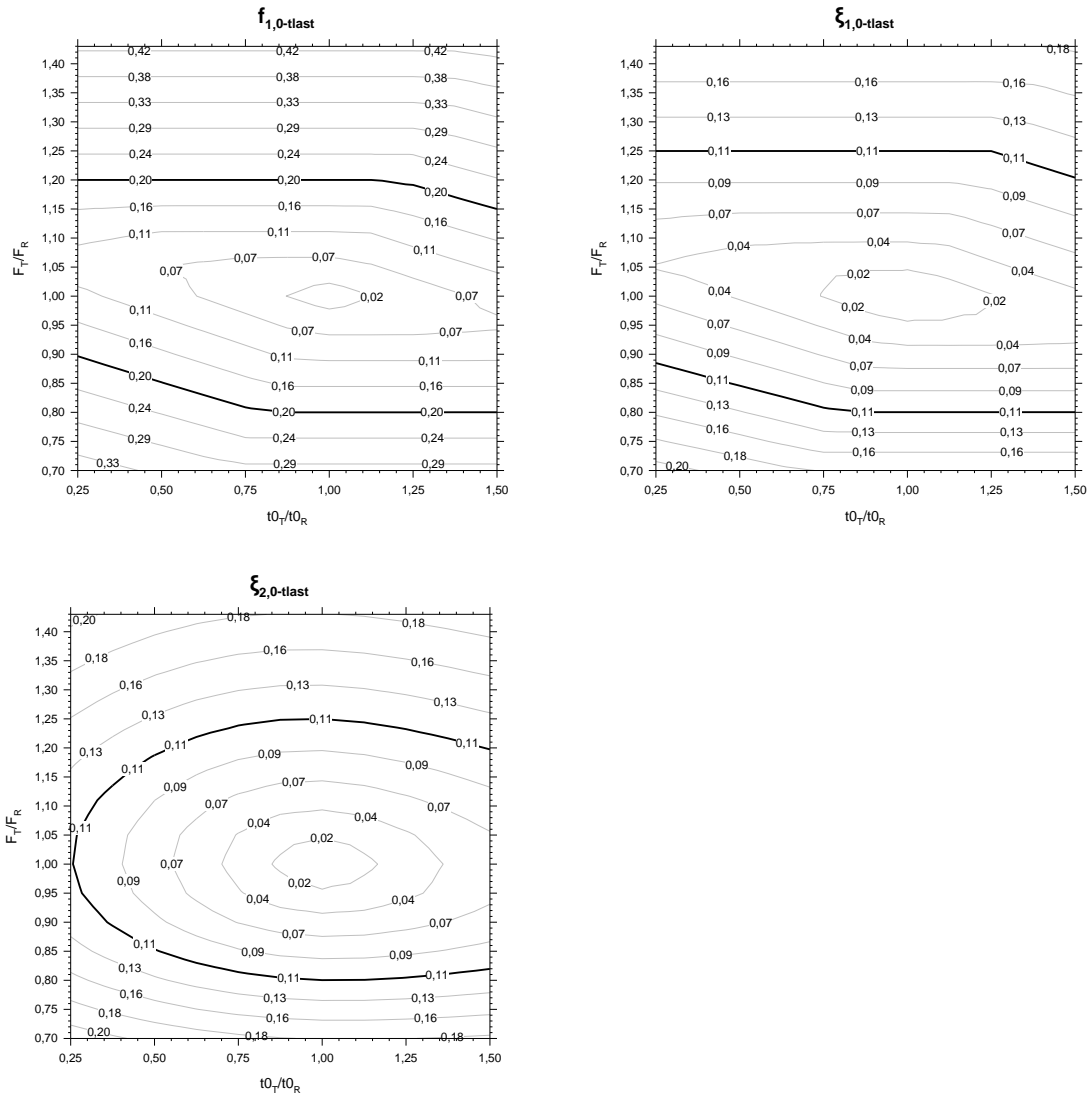
$f_{1,0-tlag}$ με μικρές διαφορές και λιγότερο αυστηρός, αφήνοντας μεγαλύτερα περιθώρια, ο $\xi_{1,0-tlag}$.



Σχήμα 3.5: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,t_{lag-tlast}}$, $\xi_{1,t_{lag-tlast}}$, $\xi_{2,t_{lag-tlast}}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0_T}/t_{0_R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου $AUC_{t_{lag-tlast}}$ ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.

Από το Σχήμα 3.5 φαίνεται πως ο λόγος T/R της παραμέτρου $AUC_{t_{lag-tlast}}$ και οι δείκτες εμφανίζουν κινητική ευαισθησία καθώς αλλάζουν οι παράμετροι F και t_0 , η οποία είναι εντονότερη καθώς μεταβάλλεται η σχετική βιοδιαθεσιμότητα F . Εξετάζοντας τα τέσσερα αυτά διαγράμματα, δεν παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων T/R των παραμέτρων F και t_0 , για το λόγο AUC_T/AUC_R και για τους δείκτες $\xi_{1,t_{lag-tlast}}$ και $\xi_{2,t_{lag-tlast}}$, επομένως είναι το ίδιο αυστηροί μεταξύ τους.

Ο μόνος δείκτης που διαφοροποιείται είναι ο $f_{1,0-tlast}$, ο οποίος εμφανίζεται πιο αυστηρός στο πάνω όριο βιοϊσοδυναμίας σε σχέση με τους άλλους δυο δείκτες.



Σχήμα 3.6: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Σύμφωνα με το Σχήμα 3.6, στο χρονικό διάστημα από $t = 0h$ έως $t = t_{last} = 48h$, παρατηρείται ότι οι $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$ επηρεάζονται με ταυτόχρονη αλλαγή των παραμέτρων F και t_0 , ξεκινώντας από μηδενική τιμή στο σημείο $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (1,1)$ και αυξανόμενοι προς κάθε κατεύθυνση. Συγκρίνοντας τις περιοχές που εσωκλείουν τα αντίστοιχα όρια βιοϊσοδυναμίας για κάθε δείκτη, αυστηρότερος εμφανίζεται ο $\xi_{2,0-tlast}$ και ελαφρώς λιγότερο αυστηρός ο $f_{1,0-tlast}$, ενώ το όριο

βιοϊσοδυναμίας του $\xi_{1,0-tlast}$ επιτρέπει μεγαλύτερες ακραίες τιμές των λόγων T/R των παραμέτρων F και t0.

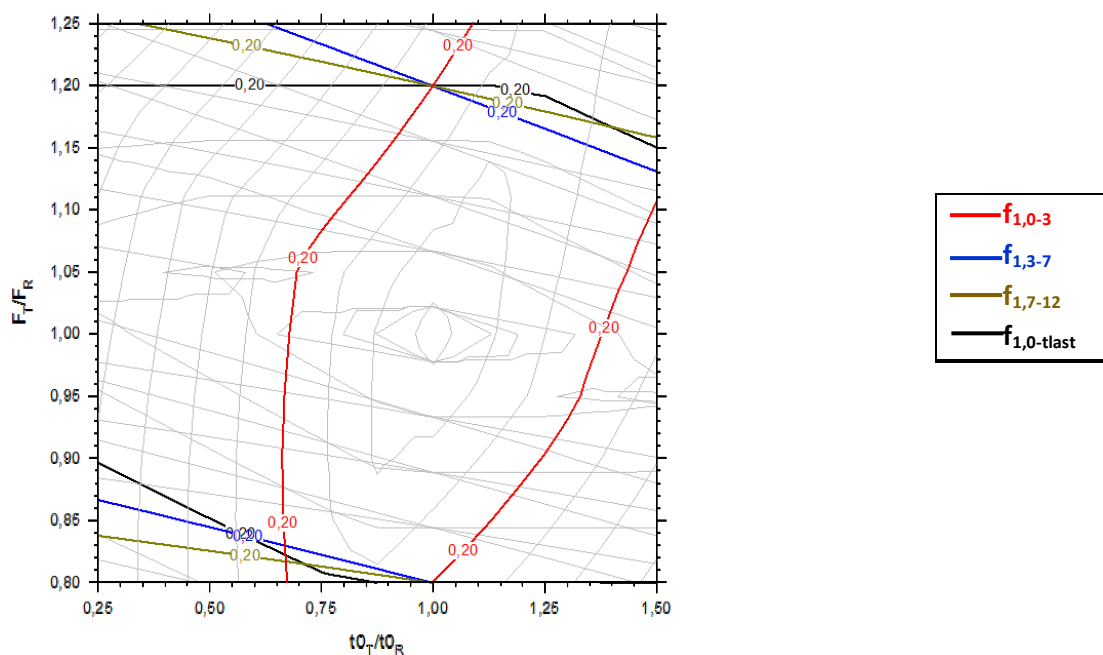
A) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Σύμφωνα με την νέα, τροποποιημένη έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας περί Βιοϊσοδυναμίας Σκευασμάτων Διφασικής Αποδέσμευσης Μεθυλφαινιδάτης^{33,34}, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων απαιτεί τον υπολογισμό των παραμέτρων $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} και C_{max} . Έτσι για τη μελέτη των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου, χρησιμοποιήθηκαν ακριβώς οι ίδιοι χρόνοι αποκοπής, με αυτούς που ορίζει ο FDA για τον υπολογισμό της κλασσικής παραμέτρου βιοϊσοδυναμίας AUC και έγινε ταυτόχρονη απεικόνιση (υπέρθυση) των περιγραμμικών απεικονίσεων των φαρμακοκινητικών δεικτών.

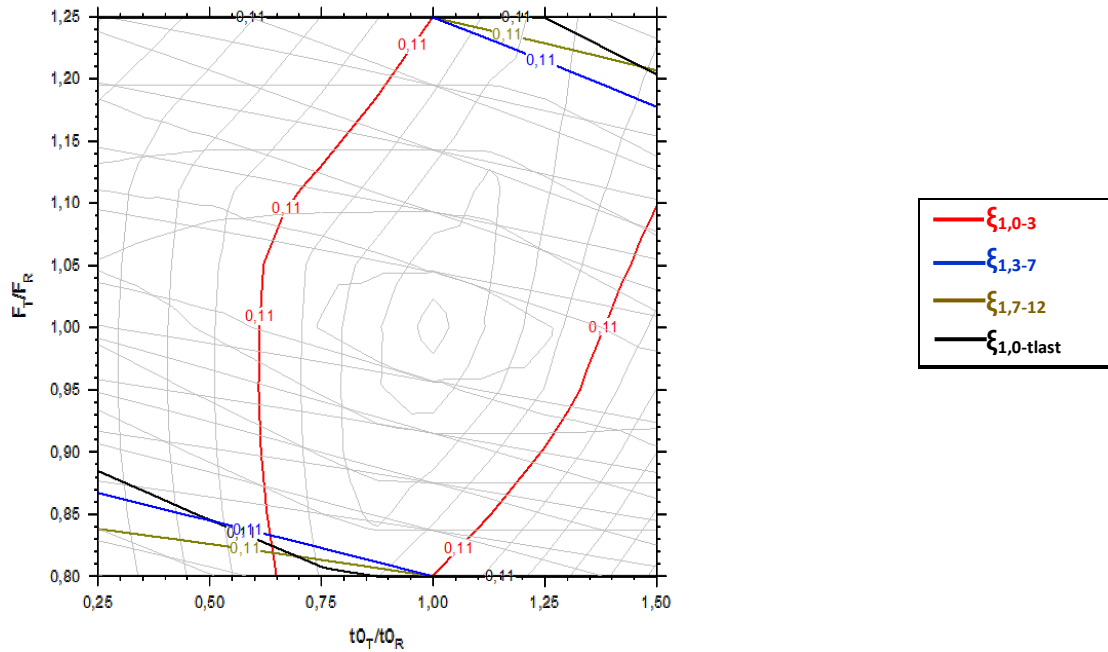
Η συνδυασμένη απεικόνιση των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής, που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA για τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, για την προσομοίωση S1, φαίνεται στα Σχήματα 3.7, 3.8 και 3.9. Με βάση αυτά τα σχήματα, παρατηρείται ότι οι δείκτες που καθορίζουν την περιοχή αποδοχής με βάση το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας είναι αυτοί που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα από $t = 0h$ έως $t = 3h$ και από $t = 3h$ έως $t = 7h$. Από την άλλη πλευρά οι $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ δε φαίνεται σε καμία περίπτωση να επηρεάζουν το αποτέλεσμα, στο εύρος των τιμών που μελετήθηκαν και παίρνουν οι λόγοι F_T/F_R και t_{0T}/t_{0R} . Το ίδιο συμπέρασμα προκύπτει και για τους δείκτες $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$.

Πιο συγκεκριμένα, οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των t0 και F, που επιτρέπουν τα αποδεκτά όρια των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι τα παρακάτω: Για τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.83, 0.67), (0.80, 1), (1.11, 1.50), (1.13, 1.50), (1.20, 1), (0.90, 0.66)$, για τον δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.835, 0.625), (0.80, 1), (1.10, 1.50), (1.18, 1.50), (1.25, 1), (0.95, 0.61)$ και για τον δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.83, 0.66), (0.80, 1), (1.11, 1.50), (1.18, 1.50), (1.25, 1), (0.90, 0.63)$.

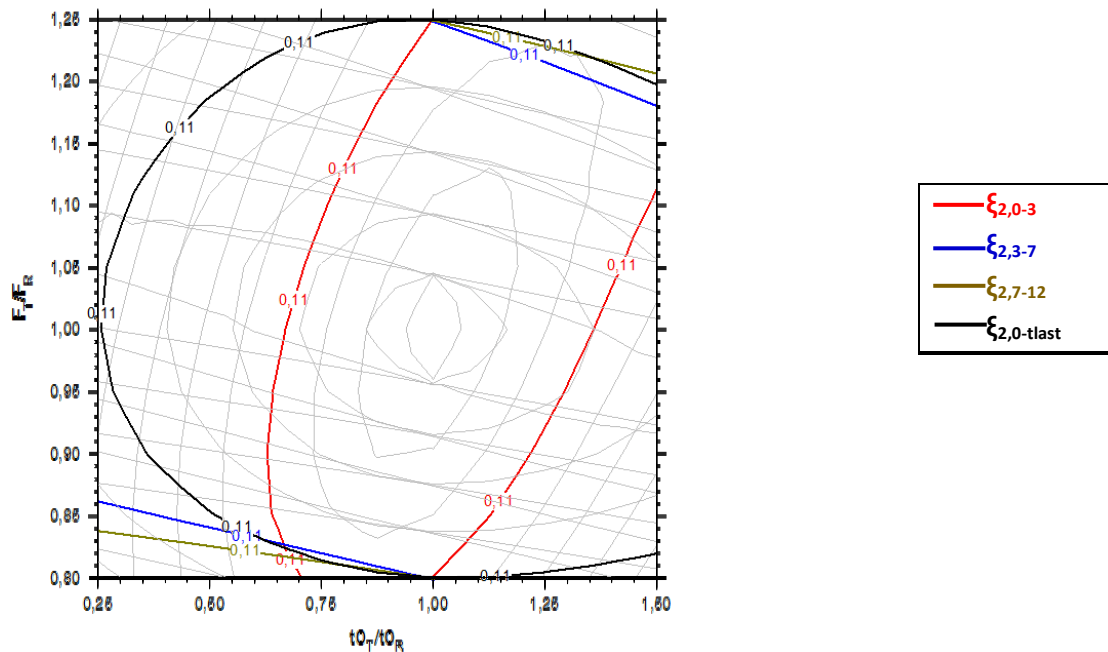
Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(F_T, t0_T) = (0.83, 1.34)$, $(0.80, 2)$, $(1.11, 3)$, $(1.13, 3)$, $(1.20, 2)$, $(0.90, 1.32)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(F_T, t0_T) = (0.835, 1.25)$, $(0.80, 2)$, $(1.10, 3)$, $(1.18, 3)$, $(1.25, 2)$, $(0.95, 1.22)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T, t0_T) = (0.83, 1.32)$, $(0.80, 2)$, $(1.11, 3)$, $(1.18, 3)$, $(1.25, 2)$, $(0.90, 1.26)$. Συγκρίνοντας τα τρία σχήματα μεταξύ τους και με δεδομένο τα ακραία αποδεκτά σημεία για κάθε δείκτη, όπως προέκυψαν παραπάνω, διαπιστώνεται ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας υπολογισμένο με το δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ εμφανίζεται περισσότερο ελαστικό, ενώ ανάμεσα στα κριτήρια που προκύπτουν από τους δείκτες $f_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, φαίνεται πως το κριτήριο που υπολογίστηκε με βάση τον $f_{1,t1-t2}$ είναι πιο αυστηρό, κυρίως ως προς τις ακραίες αποδεκτές τιμές του F_T .



Σχήμα 3.7: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-3}$, $f_{1,3-7}$, $f_{1,7-12}$ και $f_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $f_{1,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.8: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{1,0-tlast}$ που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{1,11-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.9: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-3}$, $\xi_{2,3-7}$, $\xi_{2,7-12}$ και $\xi_{2,0-tlast}$ που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{2,11-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει τη νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.

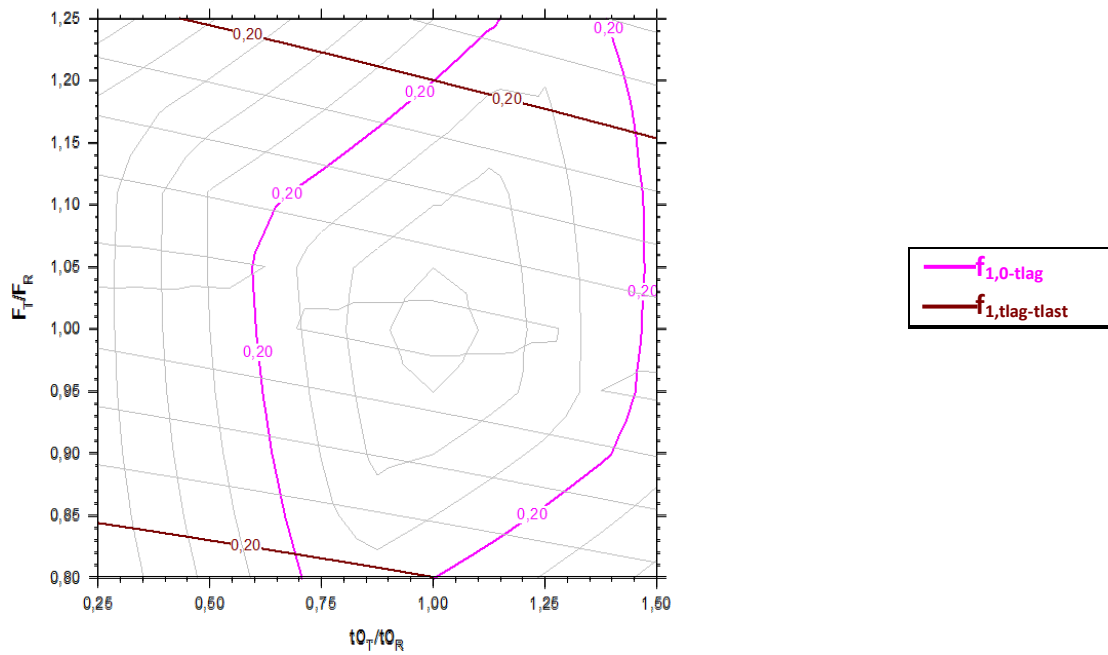
B) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του EMA.

Ο EMA, στην οδηγία του περί Σκευασμάτων Τροποποιημένης Αποδέσμευσης³², ειδικά για τα σκευάσματα πολυφασικής αποδέσμευσης ζητά το χαρακτηρισμό και τον έλεγχο κάθε φάσης χωριστά. Στην οδηγία του συμπεριλαμβάνονται οι παράμετροι $C_{\max(x)}$, $C_{\max(x+1)}$, $rAUC(x)$, $rAUC(x+1)$, χωρίς όμως να καθορίζεται ο χρόνος αποκοπής και αν πρέπει να είναι ένας και για τις δύο φάσεις ή ένας για κάθε φάση. Στη συγκεκριμένη εργασία και για λόγους σύγκρισης με τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, οι δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, υπολογίστηκαν θεωρώντας ως χρόνο αποκοπής $t = 4h$, που ταυτίζεται με την έναρξη της δεύτερης φάσης της αποδέσμευσης και το χρόνο υστέρησης t_{lag} . Στα Σχήματα 3.10, 3.11 και 3.12 φαίνεται ο συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ για τα χρονικά διαστήματα από $t = 0h$ έως $t = t_{lag}$ και από $t = t_{lag}$ έως $t = t_{last}$.

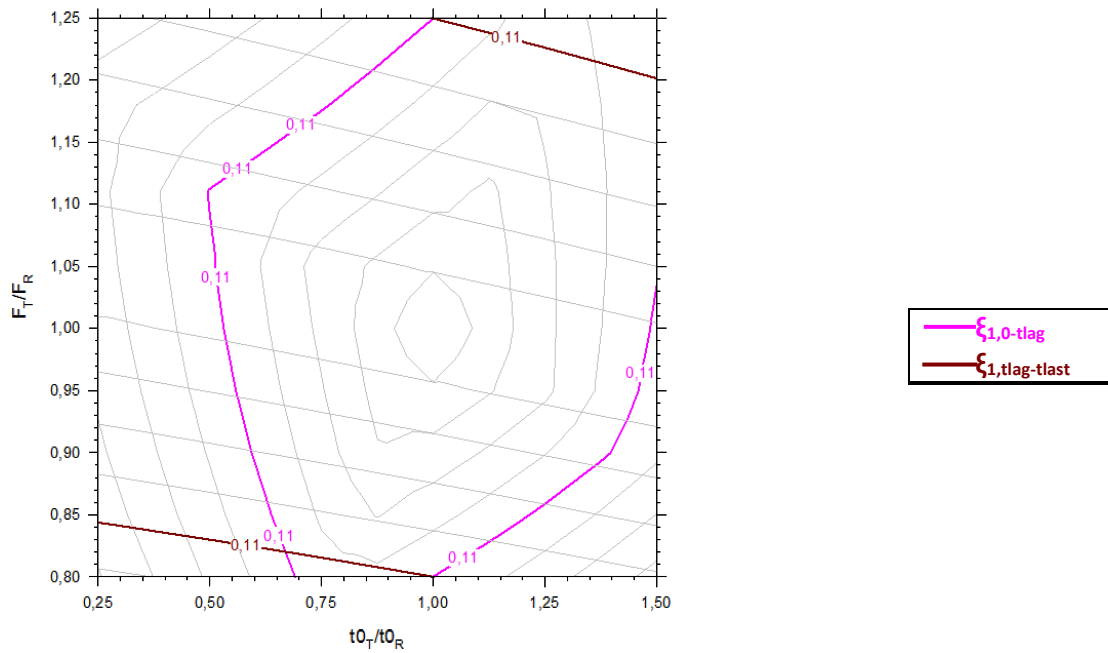
Πιο ειδικά, οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των t_0 και F , που επιτρέπουν τα αποδεκτά όρια των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι τα παρακάτω: Για τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.82, 0.71), (0.80, 1), (1.16, 1.45), (1.20, 1), (1.05, 0.60), (1.05, 1.47)$, για τον δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.82, 0.675), (0.80, 1), (1.035, 1.50), (1.20, 1.50), (1.25, 1), (1.11, 0.50)$ και για τον δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.82, 0.725), (0.80, 1), (1.098, 1.50), (1.18, 1.50), (1.20, 1.48), (1.25, 1), (0.94, 0.61)$.

Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(F_T, t_{0T}) = (0.82, 1.42), (0.80, 2), (1.16, 2.9), (1.20, 2), (1.05, 1.20), (1.05, 2.94)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(F_T, t_{0T}) = (0.82, 1.35), (0.80, 2), (1.035, 3), (1.20, 3), (1.25, 2), (1.11, 1)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T, t_{0T}) = (0.82, 1.45), (0.80, 2), (1.098, 3), (1.18, 3), (1.20, 2.96), (1.25, 2), (0.94, 1.22)$. Από τη σύγκριση των σχημάτων και των παραπάνω ακραίων σημείων (δηλαδή των περιοχών αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας), φαίνεται ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας βασισμένο στο δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ επιτρέπει μεγαλύτερες αποκλίσεις απ' ό,τι τα κριτήρια με βάση τους δείκτες $f_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$. Από την άλλη πλευρά, εστιάζοντας στα σχήματα

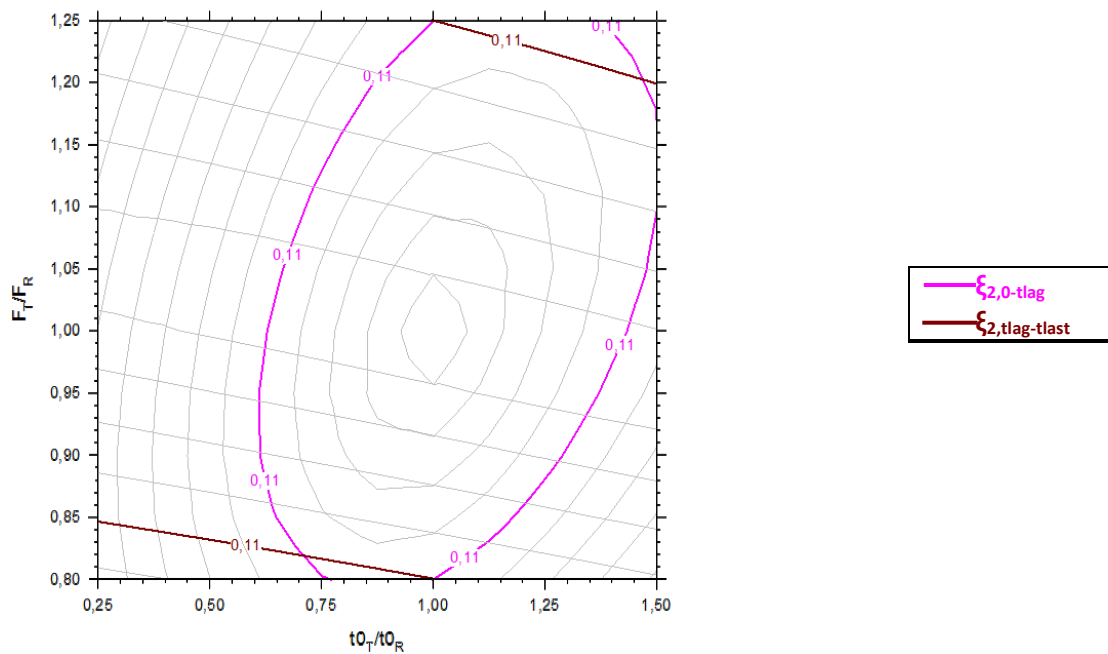
3.10 και 1.12 παρατηρείται ότι το κριτήριο που υπολογίστηκε από το δείκτη $f_{1,t1-t2}$ είναι πιο αυστηρό κυρίως ως προς τις ακραίες επιτρεπτές τιμές του F_T .



Σχήμα 3.10: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-tlag}$ και $f_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$ στον χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h), σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.11: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{1,tlag-tlast}$ που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{1,i1-i2}$ στον χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h), σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.12: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-tlag}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$ που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{2,i1-i2}$ στον χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h), σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Στη συγκεκριμένη προσομοίωση, με ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων t_0 και F , τα αποτελέσματα μεταβολής των τριών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, για διάφορους χρόνους αποκοπής, έδειξαν ότι οι δείκτες που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα, που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, για τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, ήταν πιο αυστηροί αναφορικά με τις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων των παραμέτρων των t_0 και F , συγκριτικά με τους αντίστοιχους δείκτες, που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα, που ορίζει η οδηγία του EMA, για το συγκεκριμένο σκεύασμα. Επομένως, προκύπτει το συμπέρασμα ότι, η εκτίμηση των δεικτών σε πολλαπλούς χρόνους αποκοπής έναντι ενός και συγκεκριμένα της χρονικής στιγμής που ξεκινάει η 2^η φάση βραδείας αποδέσμευσης, t_{lag} , αυξάνει την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας και στενεύει τα όρια των τιμών των παραμέτρων για τη διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από το σκεύασμα υπό έλεγχο.

Γ) Συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και με βάση τις κλασσικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους

Γα) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων t_0 και F , που προέκυψαν από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} , και C_{max} στην προσομοίωση S1 ήταν $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.87, 0.25)$, $(0.96, 0.25)$, $(1.05, 1.5)$, $(1.175, 1.5)$, ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν $(F_T, t_{0T}) = (0.87, 0.5)$, $(0.96, 0.5)$, $(1.05, 3)$, $(1.175, 3)$ ¹⁰⁸. Από τη σύγκριση των περιγραμμικών απεικονίσεων και των ακραίων αποδεκτών σημείων των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ με τους λόγους (T/R) των παραμέτρων AUC_{t1-t2} και C_{max} , στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, μπορούν να εξαχθούν παρόμοια συμπεράσματα. Συγκεκριμένα και στις δύο περιπτώσεις το χρονικό διάστημα από $t = 7h$ έως $t = 12h$ δε φαίνεται να προσφέρει κάτι επιπλέον στην εκάστοτε διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από τα σκευάσματα υπό έλεγχο. Αντίθετα τόσο οι δείκτες όσο και οι μερικές επιφάνειες που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα από 0 έως 3 ώρες και από 3 έως 7 ώρες, είναι αυτοί που καθορίζουν την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας στις ταυτόχρονες μεταβολές των λόγων των παραμέτρων t_0 και F . Βασική διαφορά

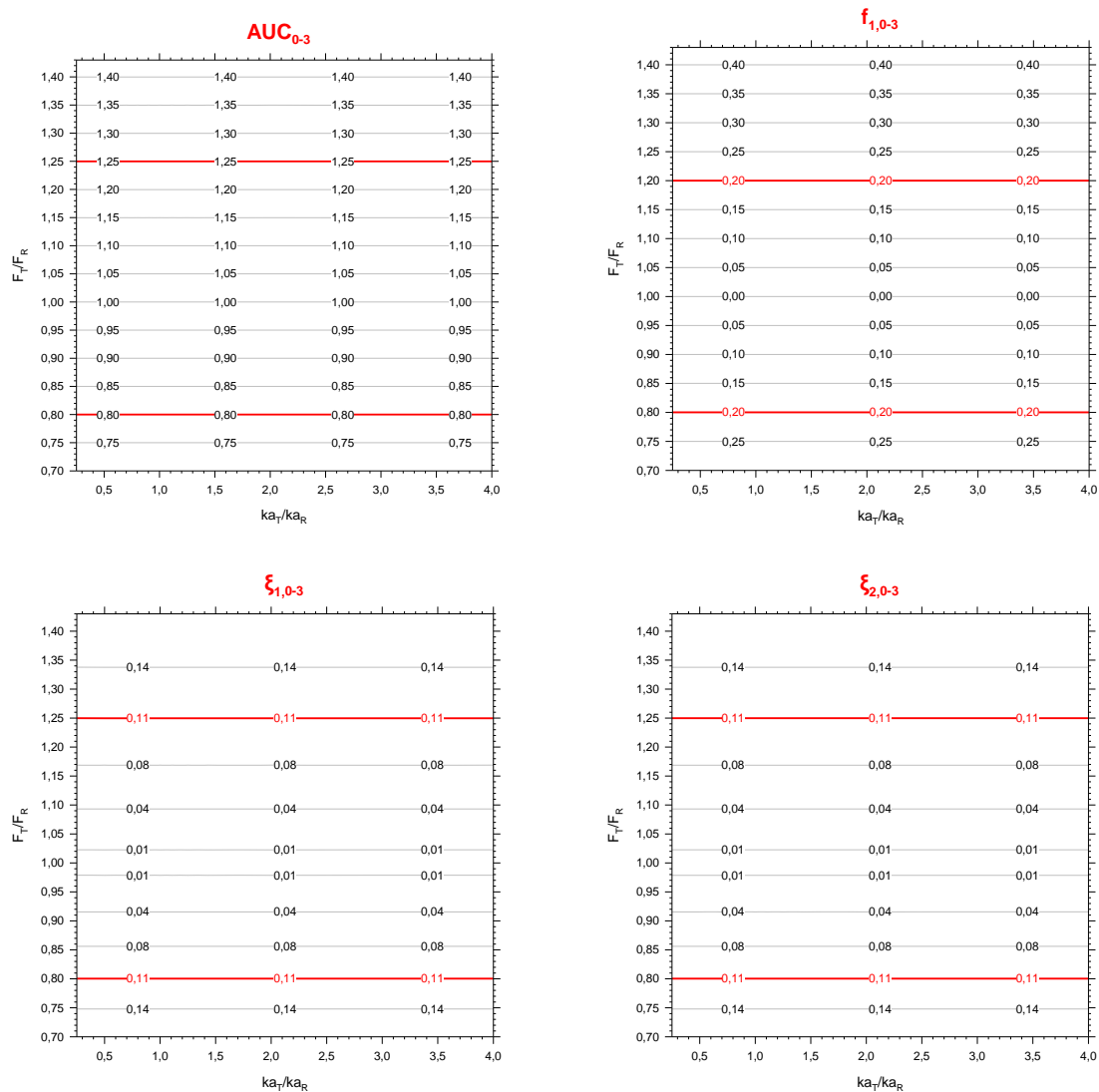
ανάμεσα στους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και τους λόγους των κλασικών παραμέτρων, είναι ότι οι δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$, $\xi_{2,t1-t2}$ εμφανίζονται πιο αυστηροί από τις μερικές επιφάνειες στενεύοντας τα αποδεκτά όρια μεταβολής των παραμέτρων t_0 και F .

Γβ) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση την οδηγία του EMA.

Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-tlag} , $AUC_{tlag-tlast}$, C_{max1} και C_{max2} προέκυψαν οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για τη ταυτόχρονη μεταβολή των t_0 και F που επιτρέπουν τα καθορισμένα όρια βιοϊσοδυναμίας που στη συγκεκριμένη προσομοίωση ήταν $(F_T/F_R, t_{0T}/t_{0R}) = (0.84, 0.25)$, $(1.06, 0.25)$, $(0.93, 1.5)$, $(1.2, 1.5)$, και μετά τις αναγωγές έγιναν $(F_T, t_{0T}) = (0.84, 0.5)$, $(1.06, 0.5)$, $(0.93, 3)$, $(1.2, 3)$ ¹⁰⁸. Συγκρίνοντας τις απεικονίσεις και τα ακραία αποδεκτά σημεία των δεικτών και των λόγων των AUC_{t1-t2} και C_{max} , στο χρόνο αποκοπής $t_{lag} = 4$ h, που ορίζει η οδηγία του EMA, φαίνεται πως το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας, υπολογισμένο από τους δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$, $\xi_{2,t1-t2}$ είναι σε όλες τις περιπτώσεις αρκετά πιο αυστηρό και μάλιστα αυτό οφείλεται στους δείκτες που υπολογίστηκαν στο διάστημα από 0 έως $t = t_{lag}$, περιορίζοντας τις επιτρεπτές τιμές του λόγου t_{0T}/t_{0R} .

3.1.2 Προσομοίωση S2

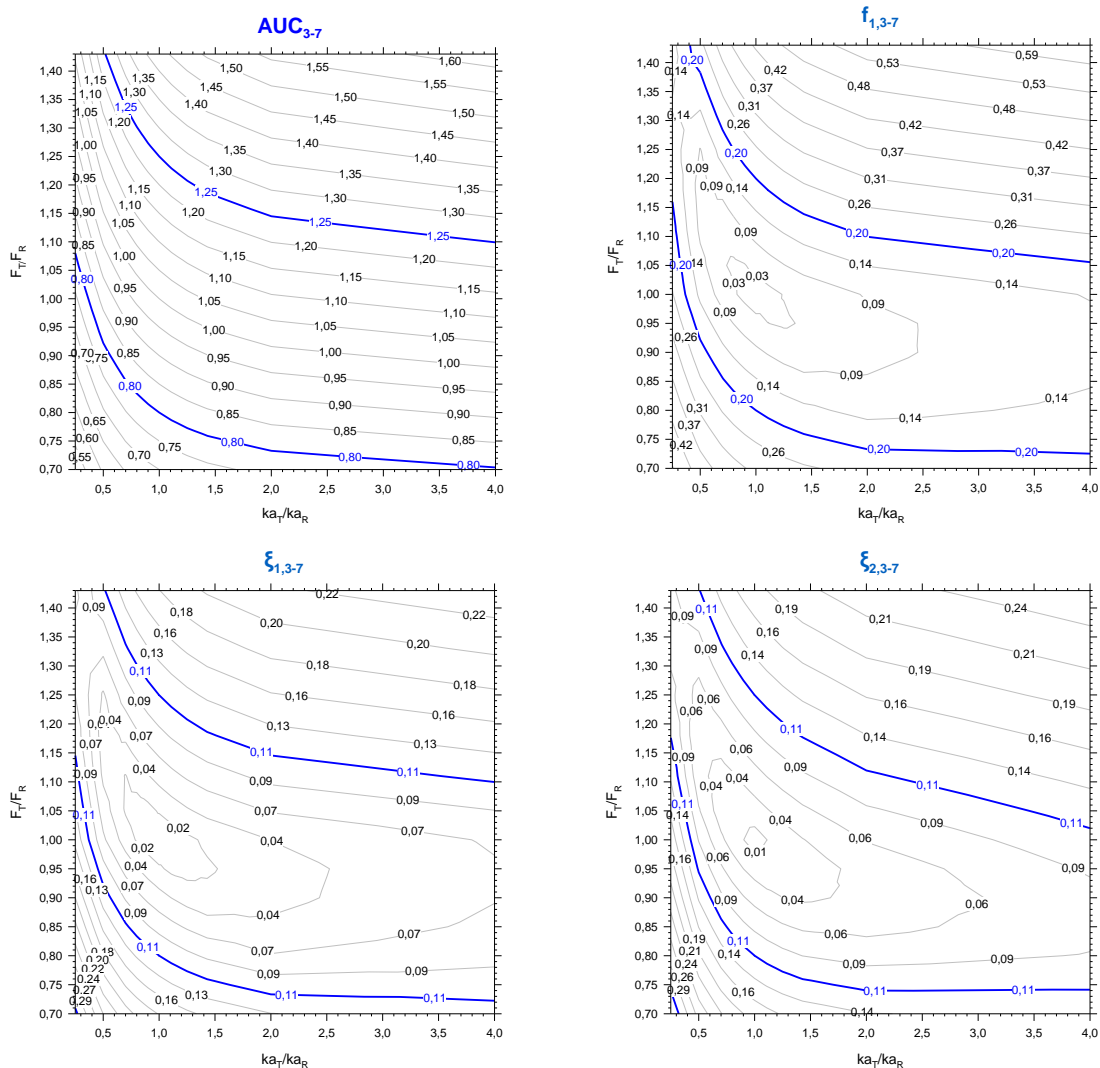
Στα Σχήματα 3.13 έως 3.18, φαίνονται οι δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ που υπολογίστηκαν από την προσομοίωση S2 στην οποία λαμβάνει χώρα ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων k_a και F . Ακόμη για λόγους σύγκρισης στα Σχήματα 3.13 έως και 3.17, παρατίθενται οι απεικονίσεις των λόγων (T/R) της φαρμακοκινητικής παραμέτρου AUC_{t1-t2} ¹⁰⁸ για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα.



Σχήμα 3.13: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{0-3} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Όπως αναμενόταν και συνεπώς φαίνεται στο Σχήμα 3.13, τόσο η παράμετρος AUC_{0-3} όσο και οι δείκτες $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ εμφανίζουν ευαισθησία μόνο στη μεταβολή του συντελεστή σχετικής βιοδιαθεσιμότητας F, ενώ δεν επηρεάζονται καθόλου από τη μεταβολή της πρωτοταξικής σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_{aT} , καθώς η παράμετρος αυτή δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου για χρόνους μικρότερους από το χρόνο υστέρησης της απορρόφησης $t_{lag} = 4$ h από τη διαδικασία βραδείας αποδέσμευσης. Επομένως, διαπιστώνεται ότι όταν ο δείκτης $f_{1,0-3}$ παίρνει την

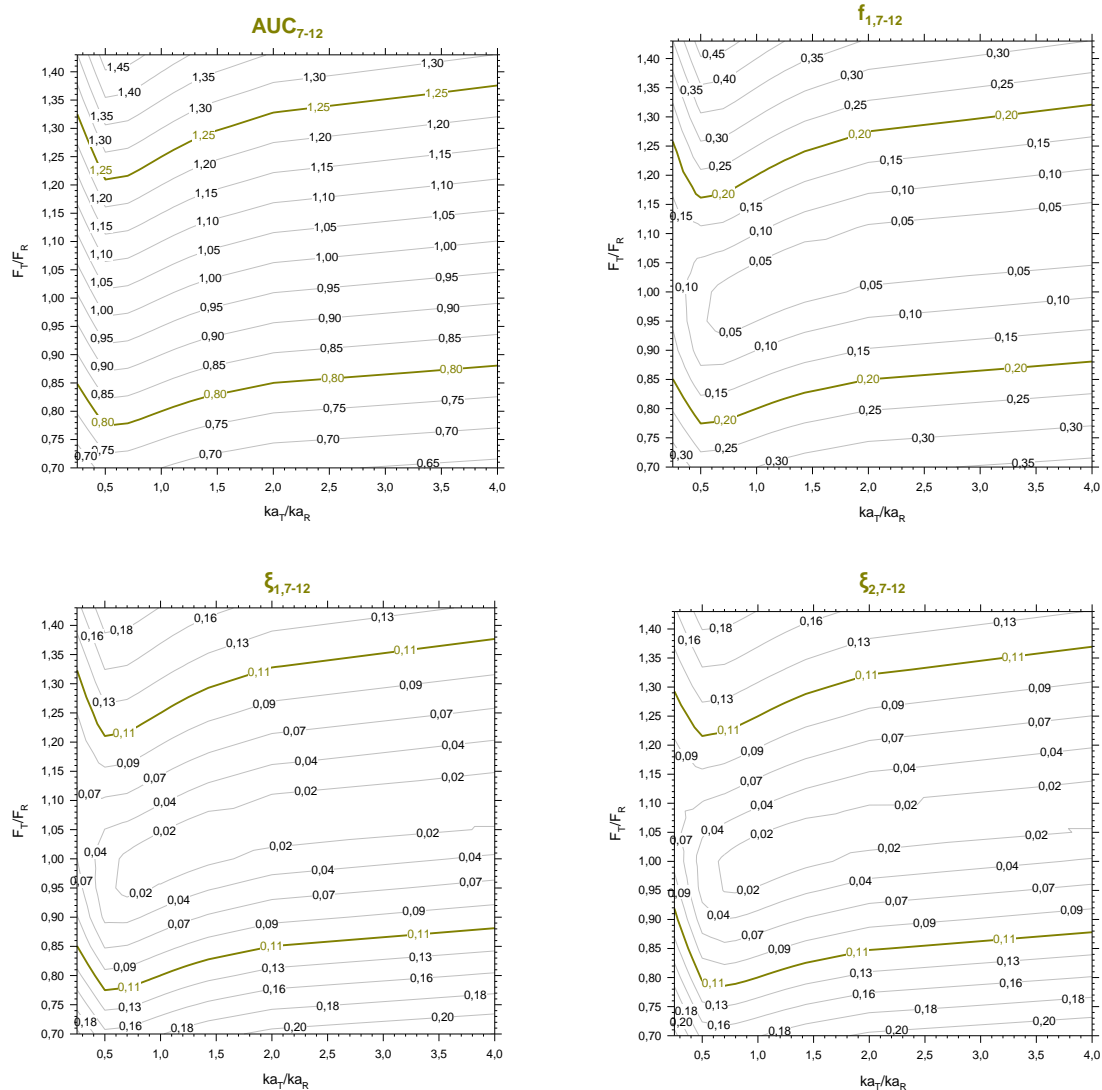
τιμή 0.20, ο λόγος F_T/F_R παίρνει τις τιμές 0.80 και 1.20, ενώ οι δείκτες $\xi_{1,0-3}$ και $\xi_{2,0-3}$ παίρνουν τιμή 0.111 όταν ο λόγος F_T/F_R λαμβάνει τις τιμές 0.80 και 1.25.



Σχήμα 3.14: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{3-7} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Από το Σχήμα 3.14 παρατηρείται πως υπάρχει ευαισθησία της παραμέτρου AUC_{3-7} και των δεικτών, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι F_T/F_R και k_{aT}/k_{aR} . Μάλιστα η παράμετρος AUC_{3-7} εμφανίζεται λιγότερο αυστηρή σε σχέση με τους $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$ και $\xi_{2,3-7}$. Από την άλλη πλευρά συγκρίνοντας τους δείκτες μεταξύ τους, φαίνεται να παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά, με κάποιες διαφορές στις ακραίες επιτρεπτές τιμές των παραμέτρων F_T και k_{aT} . Πιο συγκεκριμένα, ο $\xi_{2,3-7}$ εμφανίζεται ελαφρώς πιο αυστηρός

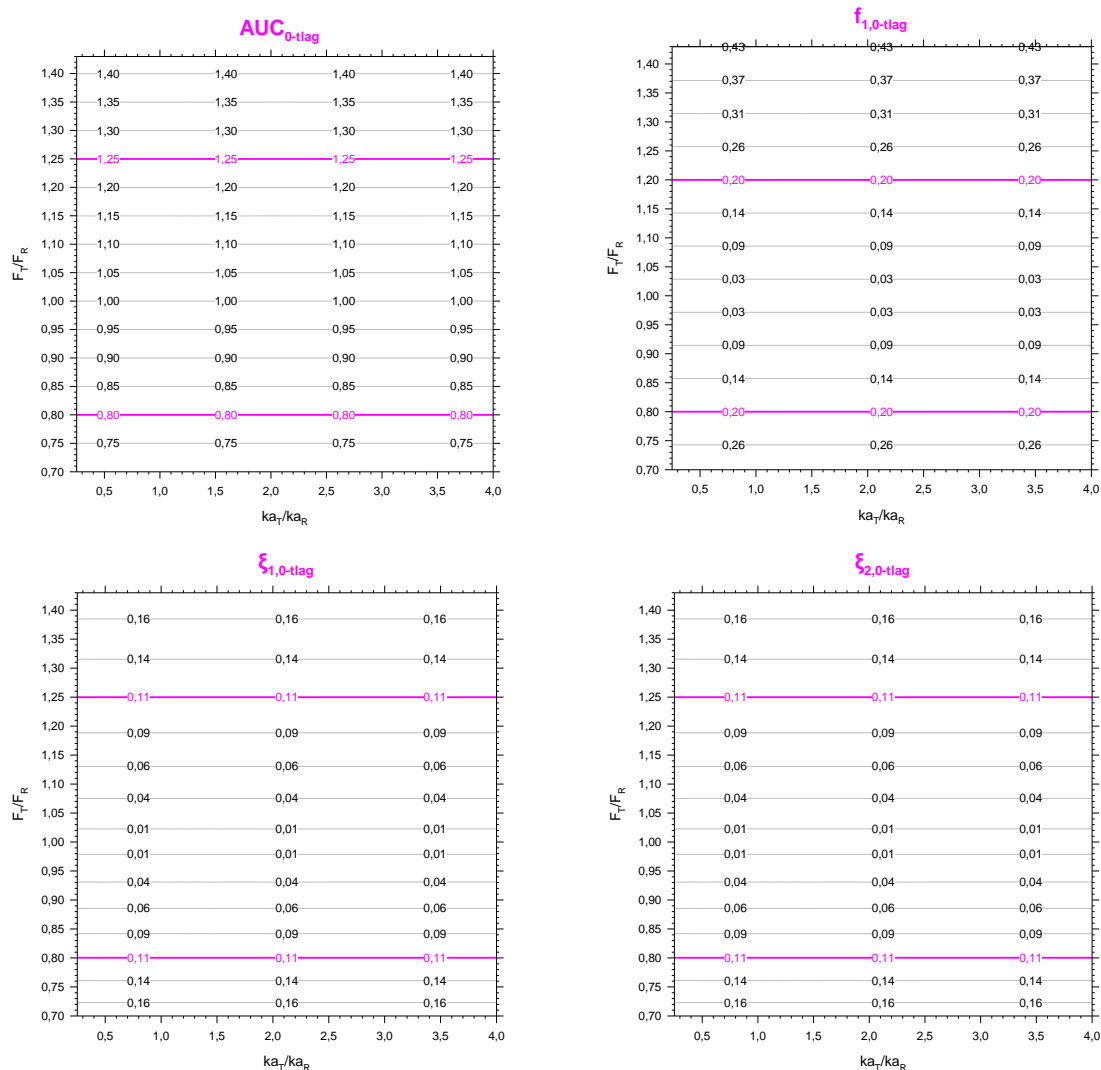
από τους άλλους δύο, ενώ ανάμεσα στους $f_{1,3-7}$ και $\xi_{1,3-7}$ αυστηρότερος εμφανίζεται ο $f_{1,3-7}$.



Σχήμα 3.15: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{7-12} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Σύμφωνα με το Σχήμα 3.15, στο διάστημα από $t = 7h$ έως $t = 12h$, η ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων F και k_a , επιδρούν στον τρόπο που μεταβάλλονται το AUC_{7-12} και οι δείκτες $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$. Γενικά παρατηρείται πιο έντονη επίδραση από τη μεταβολή του λόγου F_T/F_R . Η παράμετρος AUC_{7-12} , εμφανίζεται λιγότερο αυστηρή από τους δείκτες $f_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$, ενώ με τον δείκτη $\xi_{1,7-12}$ φαίνεται να

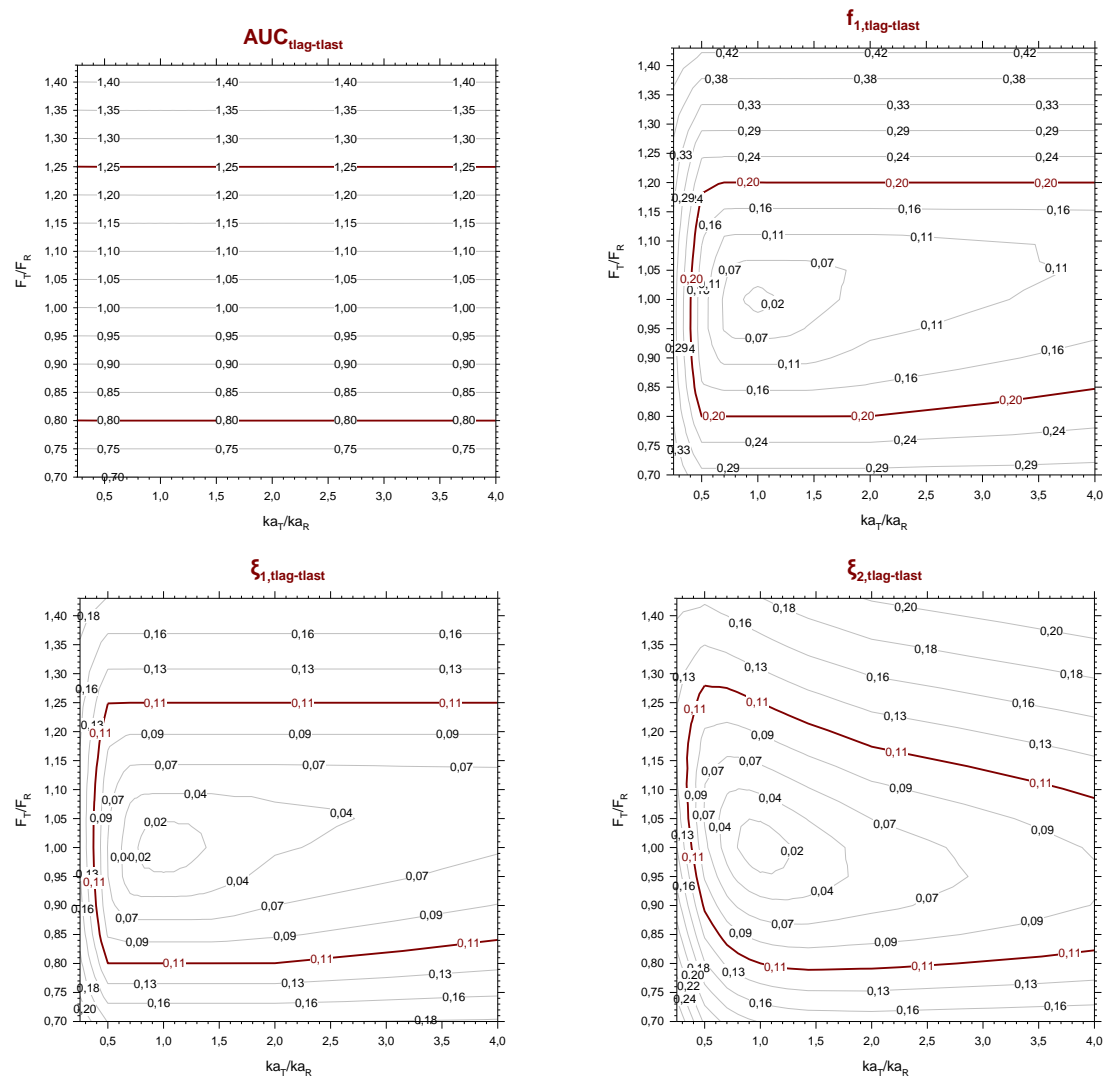
αντιστοιχούν παρόμοιες τιμές για τους λόγους F_T/F_R και k_{aT}/k_{aR} . Εξετάζοντας τους δείκτες μεταξύ τους, προκύπτει ότι ο $f_{1,0-tlag}$, είναι πιο αυστηρός για υψηλές τιμές του λόγου F_T/F_R , ενώ ο $\xi_{2,0-tlag}$ εμφανίζεται πιο αυστηρός για χαμηλές τιμές του λόγου F_T/F_R .



Σχήμα 3.16: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{0-tlag} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 3.16, τόσο η παράμετρος AUC_{0-tlag} όσο και οι δείκτες $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{2,0-tlag}$ εμφανίζουν όπως αναμενόταν ευαισθησία μόνο στη μεταβολή του λόγου F_T/F_R , ενώ δεν επηρεάζονται καθόλου από τη μεταβολή της πρωτοταξικής σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_{aT} , η οποία θα επηρέαζε για χρόνους όπου $t > t_{lag}$. Επομένως, προκύπτει ότι για $F_T/F_R=1.25$ και $F_T/F_R=0.8$, ο λόγος T/R της AUC_{0-tlag} , παίρνει τη μέγιστη (1.25) και την ελάχιστη (0.8) επιτρεπτή τιμή του, ενώ οι δείκτες

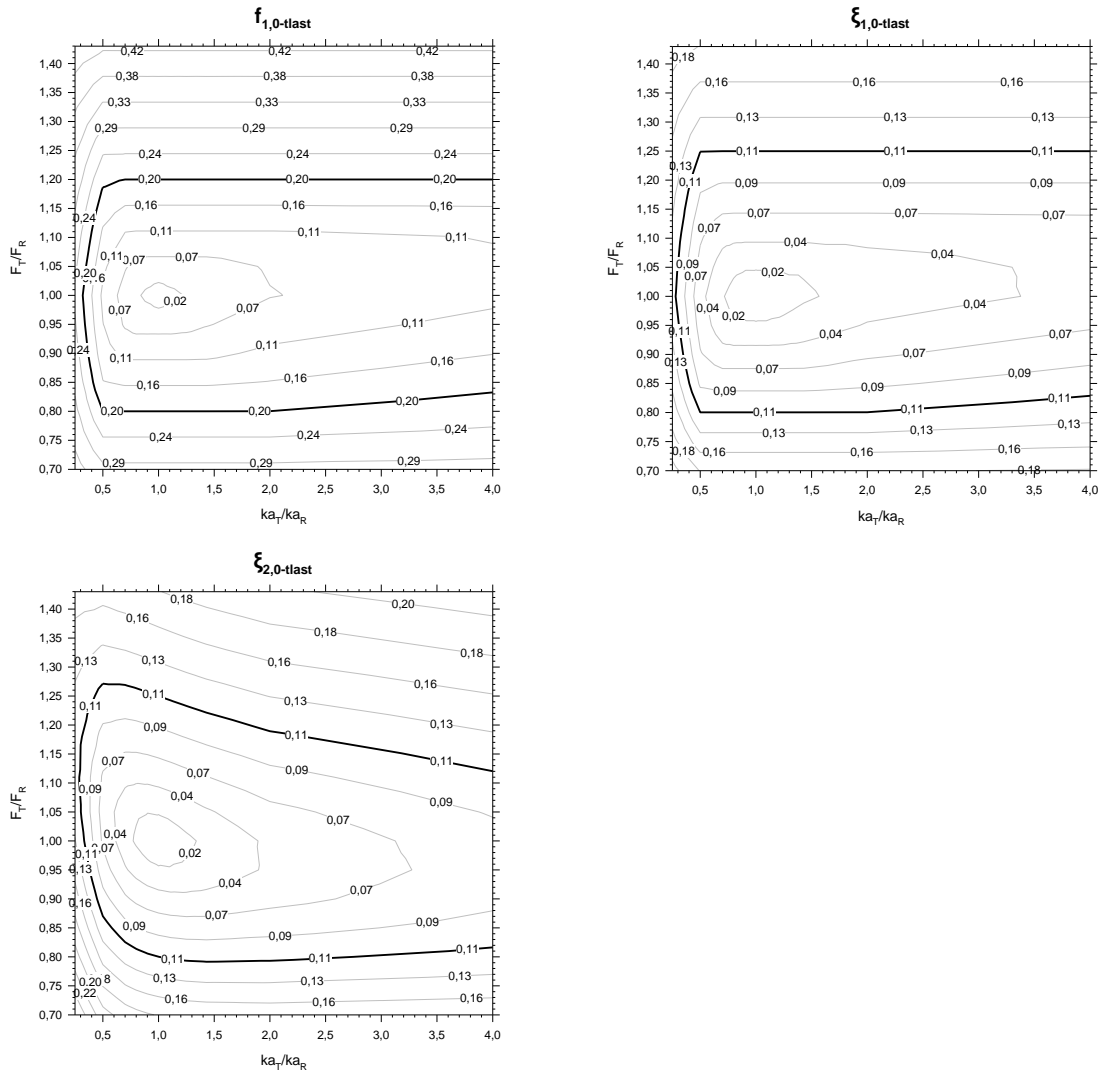
$\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{2,0-tlag}$ λαμβάνουν την τιμή 0.11. Τέλος ο δείκτης $f_{1,0-tlag}$ παίρνει την επιτρεπτή τιμή 0.20 όταν $F_T/F_R=1.20$ και $F_T/F_R=0.8$.



Σχήμα 3.17: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου $AUC_{tlag-tlast}$ ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Παρατηρώντας το Σχήμα 3.17 είναι προφανές ότι η παράμετρος $AUC_{tlag-tlast}$ επηρεάζεται μόνο από την μεταβολή του λόγου F_T/F_R . Αντίθετα οι $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$ εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι καθώς μεταβάλλεται η σχετική βιοδιαθεσιμότητα F, αλλά και για μικρές τιμές της σταθεράς k_a ($k_{aT}/k_{aR} < 1$). Συγκρίνοντας τα διαγράμματα των δεικτών $f_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{1,tlag-tlast}$, παρατηρείται ότι ο $\xi_{1,tlag-tlast}$ είναι πιο ελαστικός για υψηλές τιμές του λόγου F_T/F_R . Από την άλλη πλευρά,

ο $\xi_{2, \text{tlag-tlast}}$ εμφανίζεται αυστηρότερος από τους άλλους δύο για $k_{aT}/k_{aR} > 2$ και $k_{aT}/k_{aR} < 1$ με παράλληλη αύξηση ή μείωση του F_T , αντίστοιχα. Εμφανίζεται όμως πιο ανεκτικός στην αύξηση του F ($F_T/F_R > 1.25$) όταν υπάρχει ταυτόχρονη μείωση του λόγου k_{aT}/k_{aR} .



Σχήμα 3.18: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Τέλος, στο Σχήμα 3.18 εξετάζοντας τη συμπεριφορά των δεικτών $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$ και $\xi_{2,0-tlast}$ στο συνολικό διάστημα μελέτης της βιοϊσοδυναμίας από $t = 0h$ έως $t = t_{last}$, φαίνεται πως εμφανίζουν παρόμοια κινητική ευαισθησία με τους αντίστοιχους δείκτες, υπολογισμένους στο διάστημα από $t = t_{lag}$ έως $t = t_{last}$ (Σχήμα 3.17). Από τη σύγκριση των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-tlast}$ και $\xi_{1,0-tlast}$ φαίνεται πως ο

πρώτος είναι αυστηρότερος καθώς η μέγιστη επιτρεπτή τιμή του λόγου F_T/F_R είναι 1.20 έναντι του 1.25 που επιτρέπει ο $\xi_{1,0-tlast}$. Ο $\xi_{2,0-tlast}$ επιτρέπει ακόμα μεγαλύτερες αποκλίσεις στη μέγιστη τιμή του λόγου F_T/F_R κυρίως για τιμές του λόγου $k_{aT}/k_{aR} < 1$.

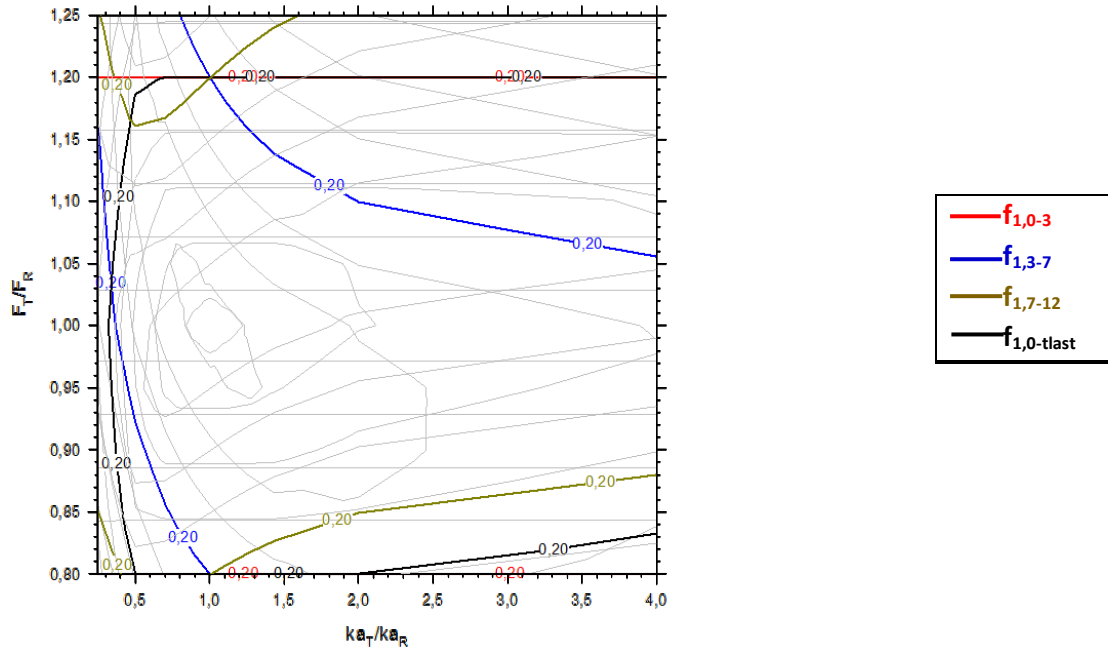
A) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Η συνδυασμένη απεικόνιση των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής, που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA για σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης αναφορικά με τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, για την προσομοίωση S2, φαίνεται στα Σχήματα 3.19, 3.20 και 3.21. Με βάση τα παρακάτω σχήματα, παρατηρούμε ότι δείκτες που καθορίζουν κυρίως το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας και επομένως τις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων F_T/F_R και k_{aT}/k_{aR} (δηλαδή την περιοχή αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας), είναι εκείνοι που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα από $t = 3h$ έως $t = 7h$ και από $t = 7h$ έως $t = 12h$. Οι δείκτες που υπολογίστηκαν στο διάστημα από 0 έως t_{last} , εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία για μικρές τιμές του λόγου $k_{aT}/k_{aR} (< 1)$, ενώ οι $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$ και $\xi_{2,0-3}$ δεν επηρεάζουν καθόλου το κριτήριο.

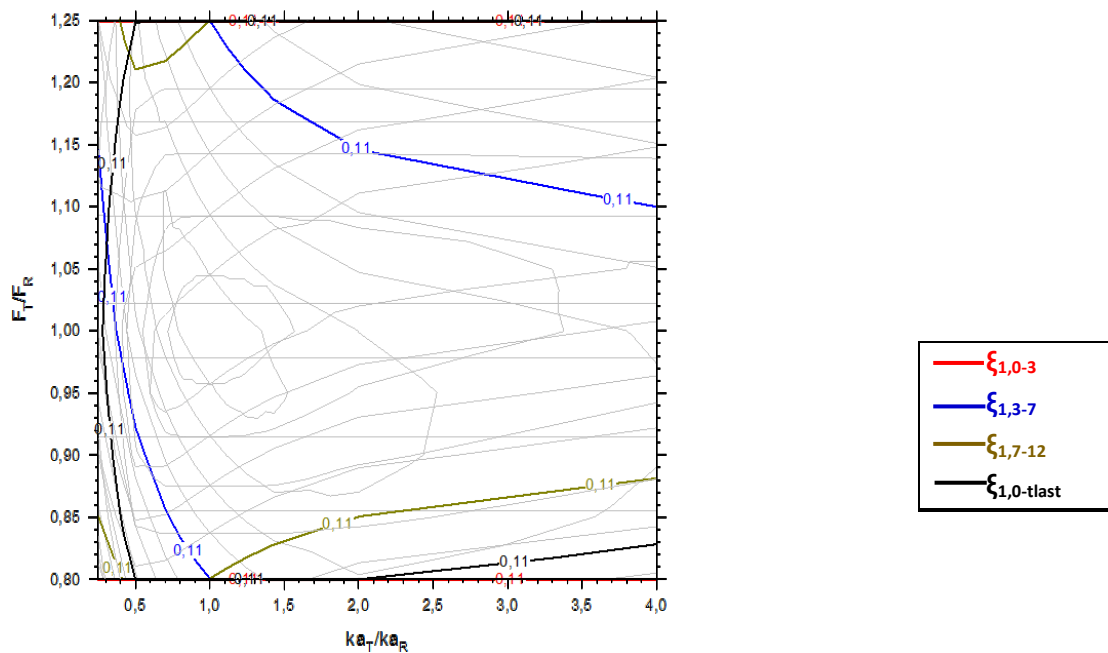
Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F , που επιτρέπουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στην προσομοίωση S2 είναι τα παρακάτω: Για τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (0.80, 1), (0.88, 4), (1.055, 4), (1.20, 1), (1.162, 0.5), (1.03, 0.35)$, για τον δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (0.80, 1), (0.88, 4), (1.10, 4), (1.25, 1), (1.22, 0.45), (1.07, 0.3)$ και για τον δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (0.80, 1), (0.88, 4), (1.02, 4), (1.25, 1), (1.24, 0.4), (1.13, 0.3)$. Μετά τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(F_T, k_{aT}) = (0.80, 1), (0.88, 4), (1.055, 4), (1.20, 1), (1.162, 0.5), (1.03, 0.35)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(F_T, k_{aT}) = (0.80, 1), (0.88, 4), (1.10, 4), (1.25, 1), (1.22, 0.45), (1.07, 0.3)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T, k_{aT}) = (0.80, 1), (0.88, 4), (1.02, 4), (1.25, 1), (1.24, 0.4), (1.13, 0.3)$.

Μελετώντας τα παραπάνω ακραία αποδεκτά σημεία των μεταβαλλόμενων παραμέτρων για κάθε δείκτη είναι προφανές πως το λιγότερο αυστηρό κριτήριο προκύπτει από τον

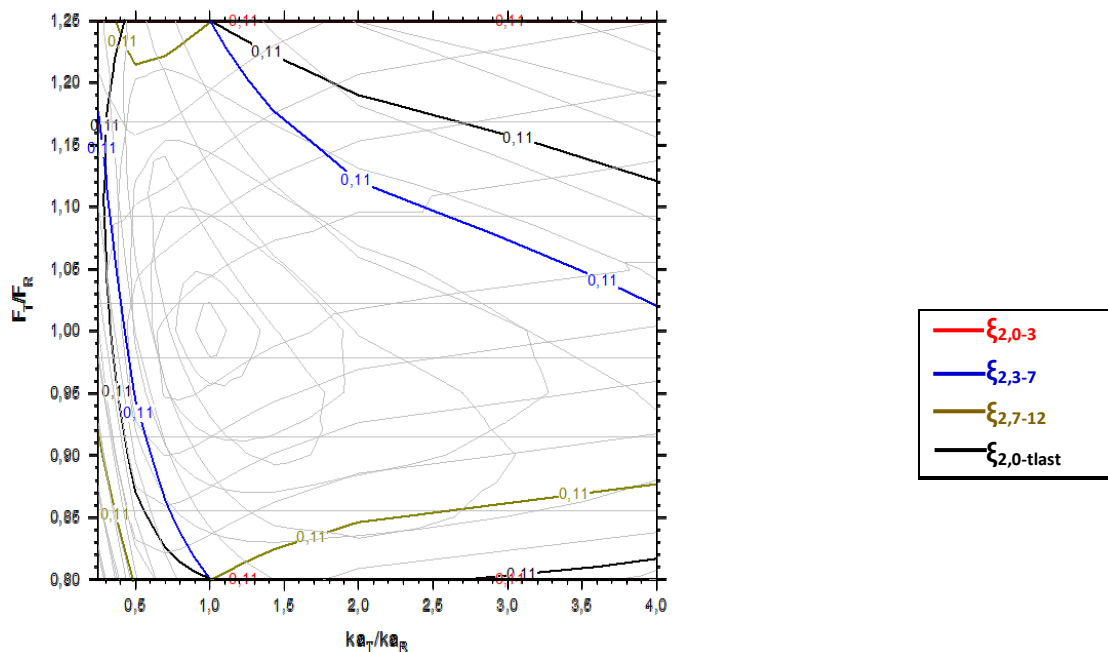
υπολογισμό του $\xi_{1,t1-t2}$. Όσον αφορά τους $f_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, παρατηρείται ότι ο $f_{1,t1-t2}$ είναι πιο αυστηρός για $k_{aT}/k_{aR} < 1$, και αντιθέτως ο $\xi_{2,t1-t2}$ εμφανίζεται αυστηρότερος για υψηλές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} .



Σχήμα 3.19: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-3}$, $f_{1,3-7}$, $f_{1,7-12}$ και $f_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $f_{1,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα έκδοση της οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.20: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{1,1-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα έκδοση της οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

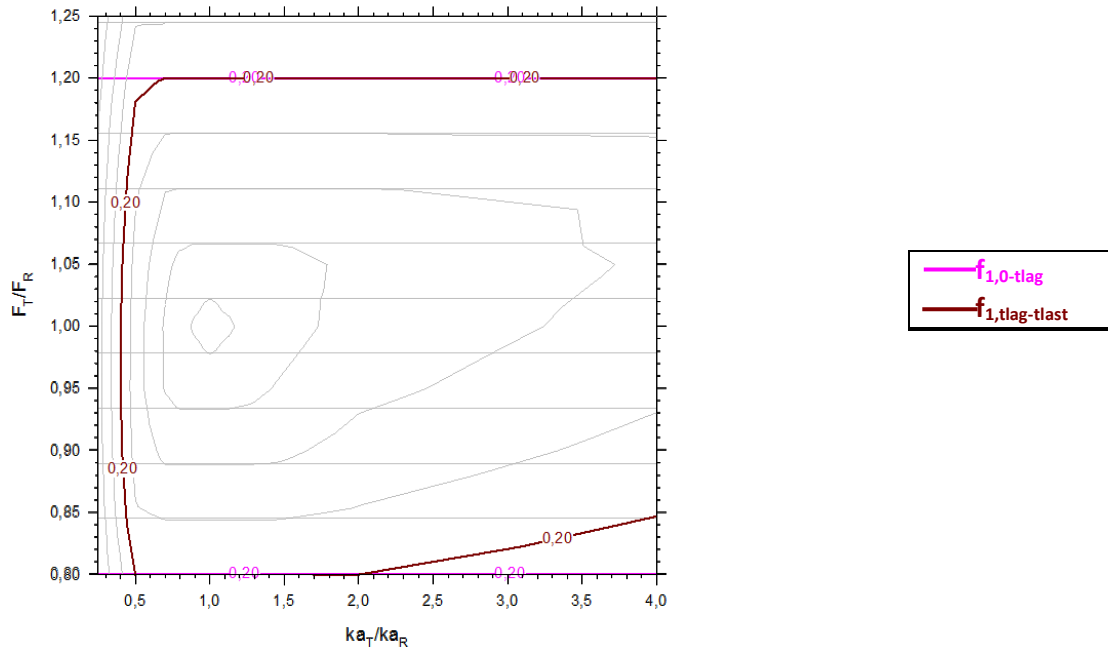


Σχήμα 3.21: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-3}$, $\xi_{2,3-7}$, $\xi_{2,7-12}$ και $\xi_{2,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{2,1-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα έκδοση της οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

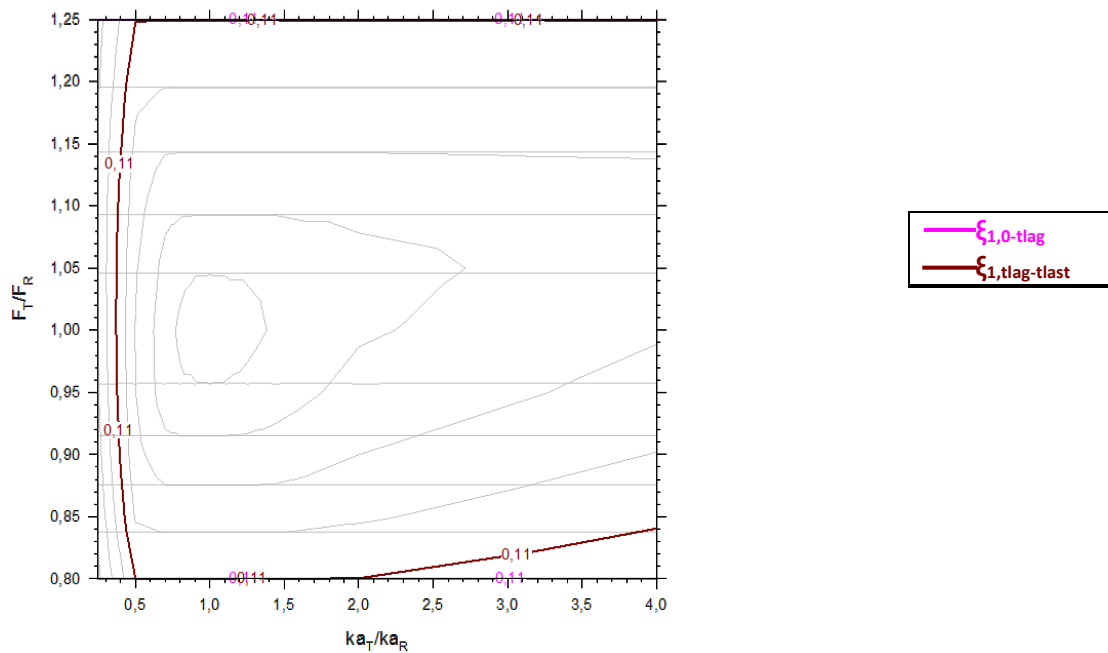
B) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του EMA.

Στα Σχήματα 3.22, 3.23 και 3.24 φαίνεται ο συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ για τα χρονικά διαστήματα από $t = 0h$ έως $t = t_{lag}$ και από $t = t_{lag}$ έως $t = t_{last}$, για την προσομοίωση S2. Παρατηρώντας τις παρακάτω απεικονίσεις, και οι τρεις δείκτες εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι κινητικά στο δεύτερο χρονικό διάστημα που ταυτίζεται με τη δεύτερη φάση της αποδέσμευσης. Ακόμη φαίνεται να παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά χωρίς μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ τους με εξαίρεση το δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$ που εμφανίζεται πιο αυστηρός στη γρήγορη απορρόφηση, για υψηλές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} .

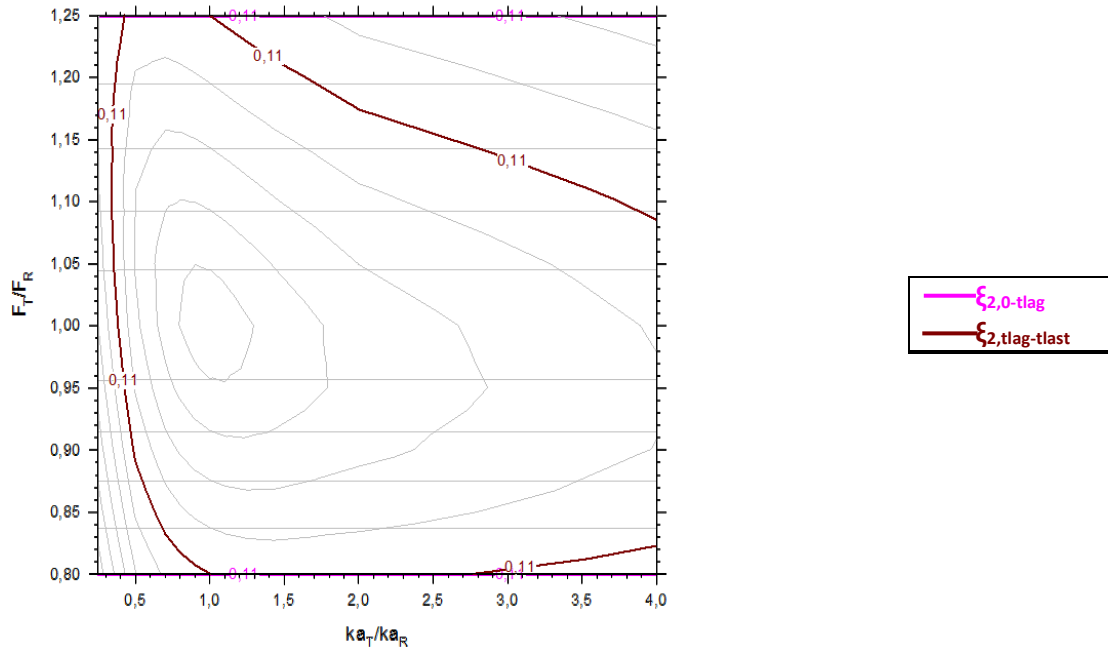
Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F , στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι τα παρακάτω: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (0.80, 0.5), (0.80, 2), (0.85, 4), (1.20, 4), (1.20, 0.7), (0.95, 0.4)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (0.80, 0.5), (0.80, 2.05), (0.84, 4), (1.25, 0.5), (1, 0.38)$ και για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (0.80, 1), (0.80, 2.80), (0.82, 4), (1.09, 4), (1.25, 0.4), (1.25, 1), (1.10, 0.35)$. Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: για τον $f_{1,t1-t2}$: $(F_T, k_{aT}) = (0.80, 0.5), (0.80, 2), (0.85, 4), (1.20, 4), (1.20, 0.7), (0.95, 0.4)$, για τον ξ_1 : $(F_T, k_{aT}) = (0.80, 0.5), (0.80, 2.05), (0.84, 4), (1.25, 0.5), (1, 0.38)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(F_T, k_{aT}) = (0.80, 1), (0.80, 2.80), (0.82, 4), (1.09, 4), (1.25, 0.4), (1.25, 1), (1.10, 0.35)$.



Σχήμα 3.22: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-tlag}$ και $f_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $f_{1,11-12}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.23: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{1,11-12}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.24: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-tlag}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Στην προσομοίωση S2, τα αποτελέσματα μεταβολής των τριών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, για διάφορους χρόνους αποκοπής, όπως ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, έδειξαν ότι ήταν πιο αυστηροί αναφορικά με τις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων των παραμέτρων των k_a και F , συγκριτικά με τους αντίστοιχους δείκτες, που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα, που ορίζει η οδηγία του EMA, για το συγκεκριμένο είδος σκευάσματος. Έτσι, όπως και στην προσομοίωση S1, διαπιστώνεται ότι, η εκτίμηση των δεικτών σε πολλαπλούς χρόνους αποκοπής έναντι ενός και συγκεκριμένα της χρονικής στιγμής που ξεκινάει η 2^η φάση βραδείας αποδέσμευσης, t_{lag} , αυξάνει την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας, περιορίζοντας τα όρια των τιμών των παραμέτρων για τη διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από το σκεύασμα υπό έλεγχο.

Γ) Συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και με βάση τις κλασσικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους

Γα) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Οι ακραίες τιμές των λόγων (T/R) των παραμέτρων για τη ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F, από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} και C_{max} , όπως προέκυψαν στην προσομοίωση S2 είναι $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (1.25, 0.4), (1.21, 0.5), (1.25, 1), (0.99, 4.0), (0.88, 4.0), (1.08, 0.25), (0.8, 1)$, ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν $(F_T, k_{aT}) = (1.25, 0.4), (1.21, 0.5), (1.25, 1), (0.99, 4.0), (0.88, 4.0), (1.08, 0.25), (0.8, 1)$ ¹⁰⁸. Συγκρίνοντας τις περιγραμμικές απεικονίσεις των $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$, $\xi_{2,t1-t2}$ και των παραμέτρων AUC και C_{max} , στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, εξάγονται τα εξής συμπεράσματα: Οι κρίσιμοι δείκτες που καθόρισαν το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας είναι κυρίως οι υπολογισμένοι από 3 έως 7 ώρες και από 7 έως 12 ώρες, ενώ επηρεάζουν λιγότερο οι δείκτες από 0 έως t_{last} . Στο κριτήριο που ορίζει ο FDA, οι σημαντικές παράμετροι είναι οι AUC_{7-12} και C_{max} . Επιπλέον και στις τρεις περιπτώσεις προσδιορισμού του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με χρήση των $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$, $\xi_{2,t1-t2}$, παρατηρείται ότι για χαμηλές τιμές της k_{aT} ($k_{aT}/k_{aR} < 1$) οι δείκτες είναι πιο αυστηροί από τις παραμέτρους AUC και C_{max} . Αντίθετα, στην ταχεία απορρόφηση, δηλαδή υψηλές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} , η C_{max} επιτρέπει μικρότερες αποκλίσεις στις ακραίες τιμές του F_T σε σχέση με τους $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$ ή $\xi_{2,3-7}$, με αποτέλεσμα στις περιπτώσεις αυτές να αποτελεί την παράμετρο που αυστηροποιεί το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας.

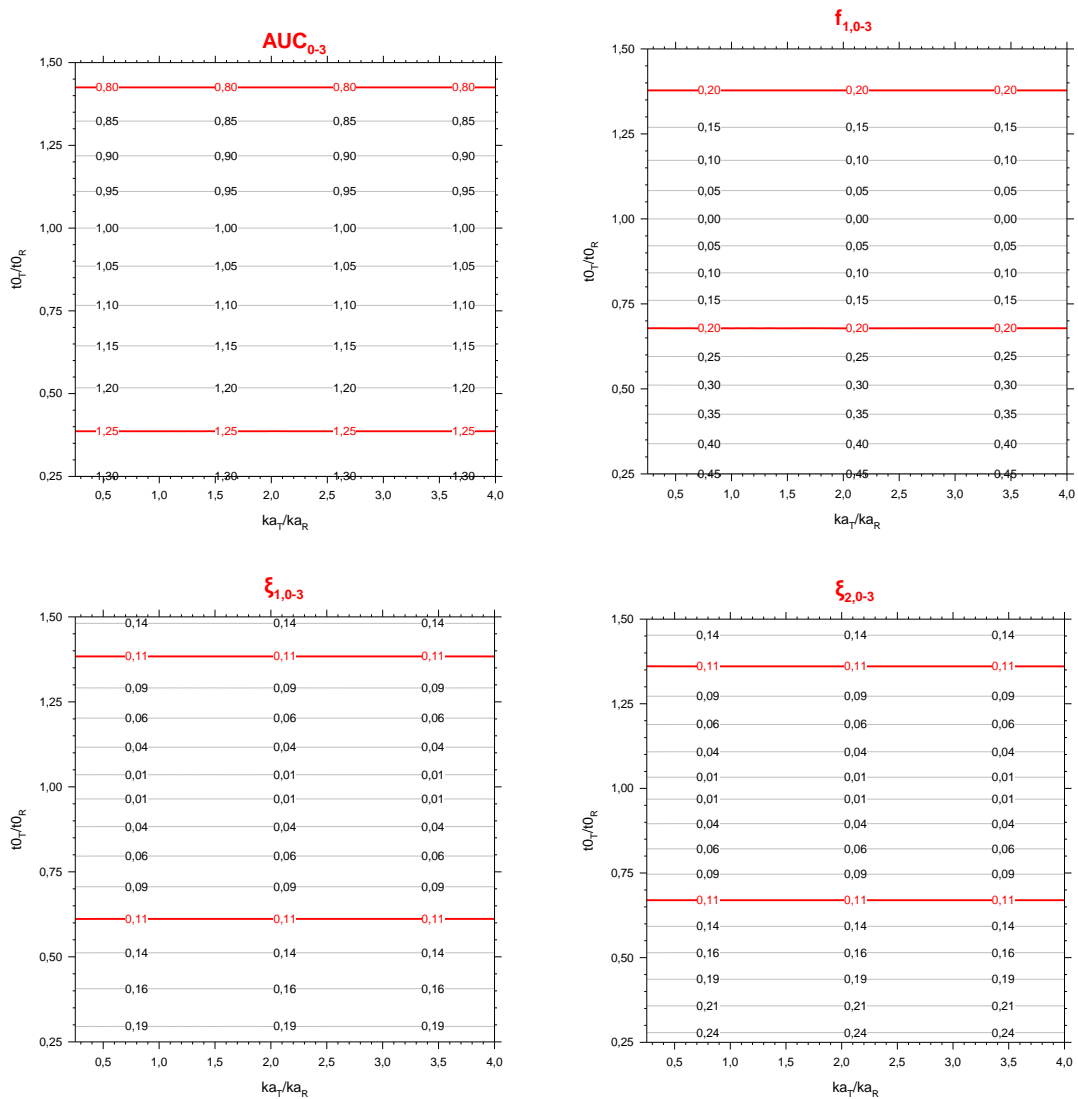
Γβ) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση την οδηγία του EMA.

Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-tlag} και $AUC_{tlag-tlast}$, C_{max1} και C_{max2} προέκυψαν οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για τη ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F και στην προσομοίωση S2 είναι $(F_T/F_R, k_{aT}/k_{aR}) = (1.25, 1), (0.99, 4), (0.80, 1), (1.21, 0.25)$ ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν $(F_T, k_{aT}) = (1.25, 1), (0.99, 4), (0.80, 1), (1.21, 0.25)$ ¹⁰⁸. Από τη σύγκριση των ακραίων επιτρεπτών τιμών των παραμέτρων F_T και k_{aT} , που προκύπτουν από τις περιγραμμικές

απεικονίσεις των σχημάτων 3.22, 3.23 και 3.24, με αυτά που μόλις παρατέθηκαν διαπιστώνεται ότι οι δείκτες περιορίζουν περισσότερο το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας από τις παραμέτρους AUC και C_{max} , όταν υπάρχει ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων F_T/F_R και k_{aT}/k_{aR} προς αντίθετες κατευθύνσεις. Όταν όμως υπάρχει παράλληλη αύξηση των λόγων F_T/F_R και k_{aT}/k_{aR} (> 2), καθώς και στην περίπτωση ταυτόχρονης μείωσης των προαναφερθέντων λόγων η μέγιστη συγκέντρωση της δεύτερης φάσης της αποδέσμευσης $C_{max,2}$ εμφανίζεται πιο αυστηρή σε σχέση με τους $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$ ή $\xi_{2,tlag-tlast}$, και στην ουσία αυτή καθορίζει την περιοχή αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας.

3.1.3 Προσομοίωση S3

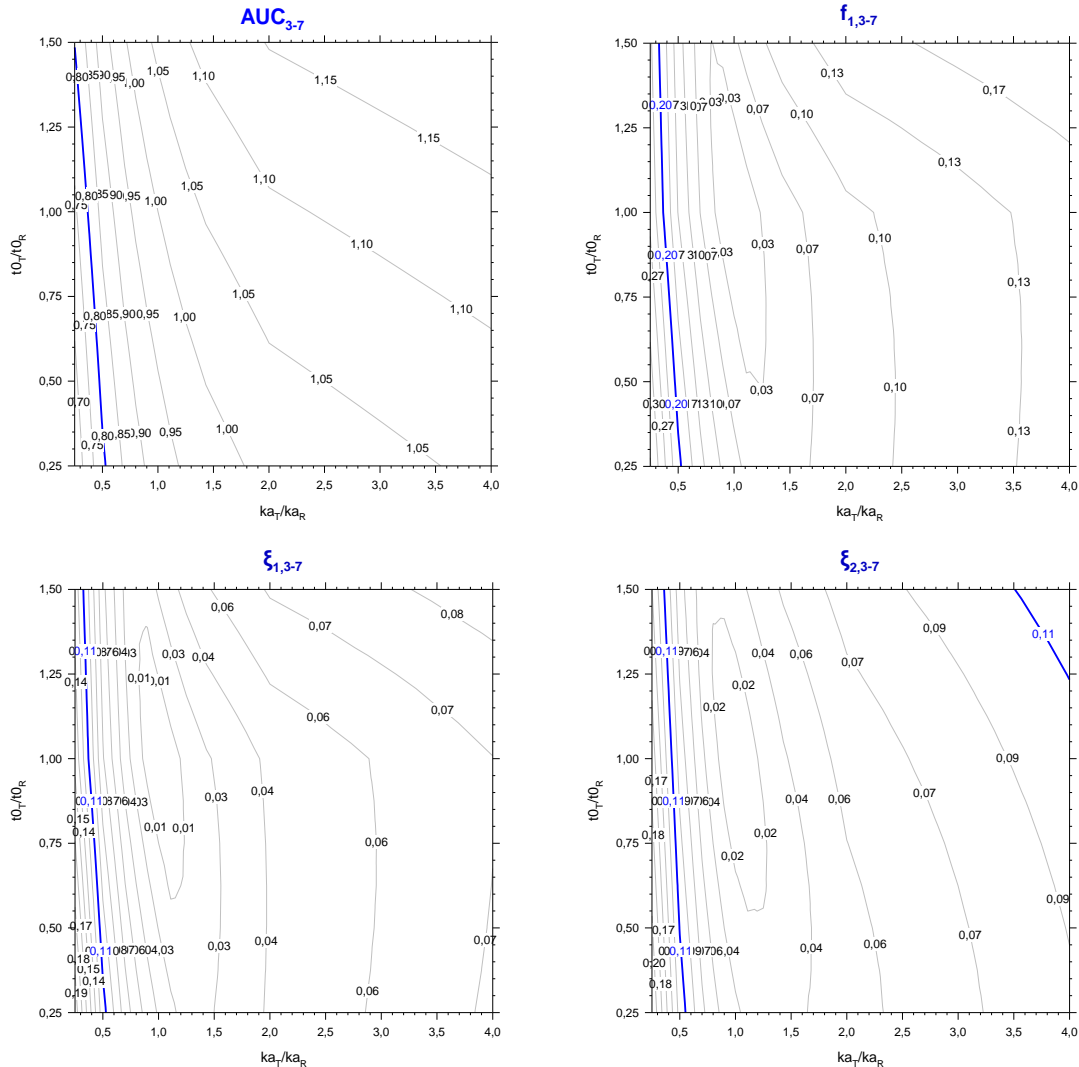
Στα Σχήματα από 3.25 έως 3.30 φαίνονται οι περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ που υπολογίστηκαν από την προσομοίωση S3 στην οποία λαμβάνει χώρα ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων k_a και t_0 (k_0). Ακόμη για λόγους σύγκρισης παρατίθενται οι απεικονίσεις των λόγων (T/R) της παραμέτρου AUC_{t1-t2} ¹⁰⁸ για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα.



Σχήμα 3.25: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{0-3} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I

Σύμφωνα με το σχήμα 3.25, φαίνεται ότι ο λόγος (T/R) της παραμέτρου AUC_{0-3} και οι δείκτες $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ δεν εμφανίζουν καμία ευαισθησία στην αλλαγή της πρωτοταξικής σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_a . Αυτό ήταν αναμενόμενο εφόσον η k_a αφορά τη δεύτερη φάση της απορρόφησης για χρόνους $t > t_{lag}$, όπου $t_{lag} = 4h$. Η παράμετρος AUC_{0-3} εμφανίζεται λιγότερο αυστηρή σε σχέση με τους δείκτες καθώς καταλαμβάνει την ελάχιστη επιτρεπτή τιμή της (0.8) για $t_{0T}/t_{0R} = 1.425$ και τη μέγιστη επιτρεπτή τιμή της (1.25) για $t_{0T}/t_{0R} = 0.375$. Παρατηρώντας τις απεικονίσεις των δεικτών, πιο αυστηροί εμφανίζονται οι $f_{1,0-3}$ και $\xi_{2,0-3}$, οι οποίοι καταλαμβάνουν τις

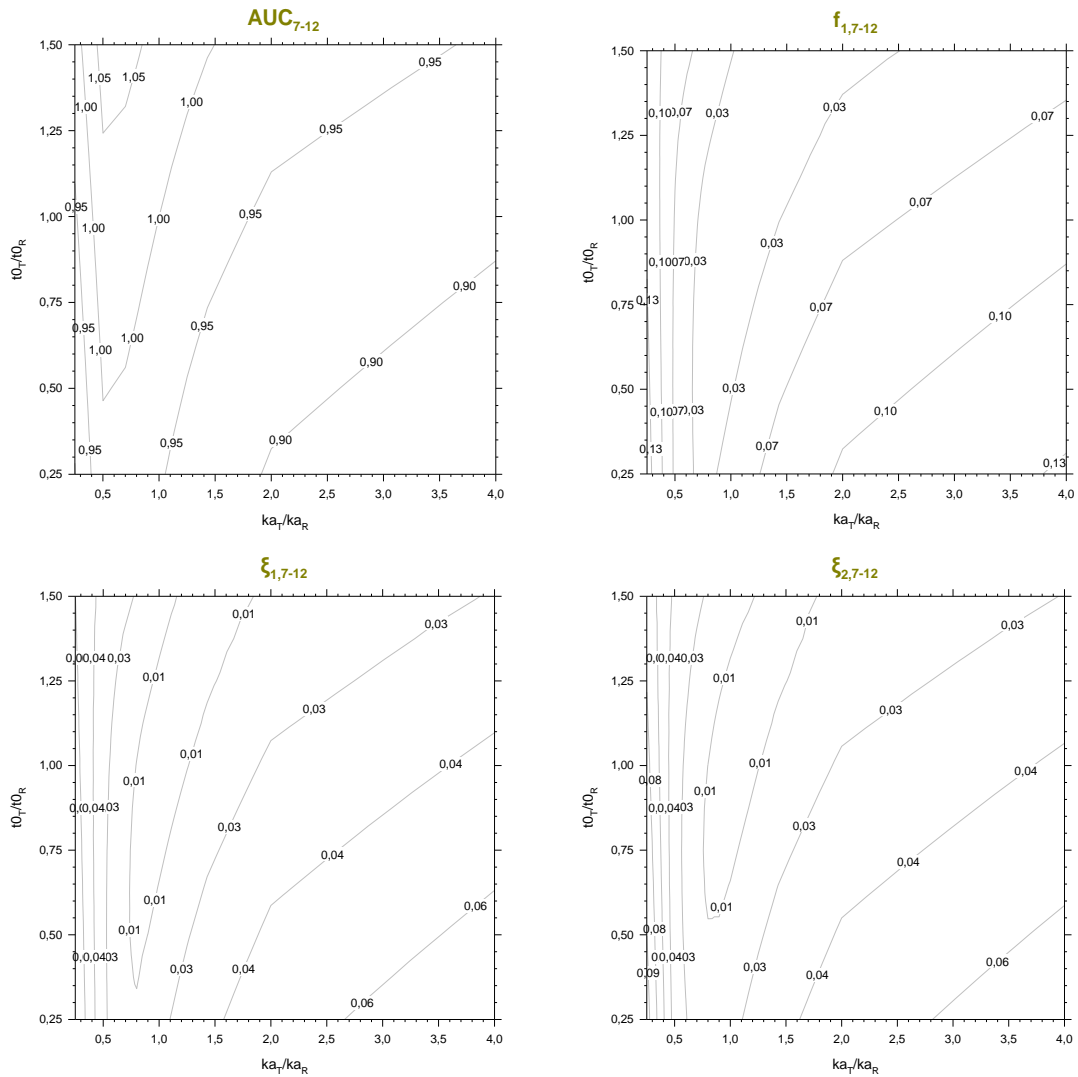
επιτρεπτές τιμές τους 0.20 και 0.11 αντίστοιχα, για $t_{0T}/t_{0R} = 1.37$ και $t_{0T}/t_{0R} = 0.67$ περίπου, συγκριτικά με τον $\xi_{1,0-3}$, ο οποίος παίρνει την επιτρεπτή τιμή του για $t_{0T}/t_{0R} = 1.38$ και $t_{0T}/t_{0R} = 0.61$.



Σχήμα 3.26: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{3-7} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I

Παρατηρώντας το Σχήμα 3.26, διαπιστώνεται πως υπάρχει ευαισθησία της παραμέτρου και των δεικτών, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} . Μάλιστα, τόσο η παράμετρος AUC_{3-7} , όσο και οι δείκτες, για μικρές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} (< 0.5) δείχνουν να εξαρτώνται σχεδόν αποκλειστικά από τη φαρμακοκινητική παράμετρο του ρυθμού απορρόφησης k_a . Και σε αυτή την περίπτωση η παράμετρος AUC_{3-7} δείχνει

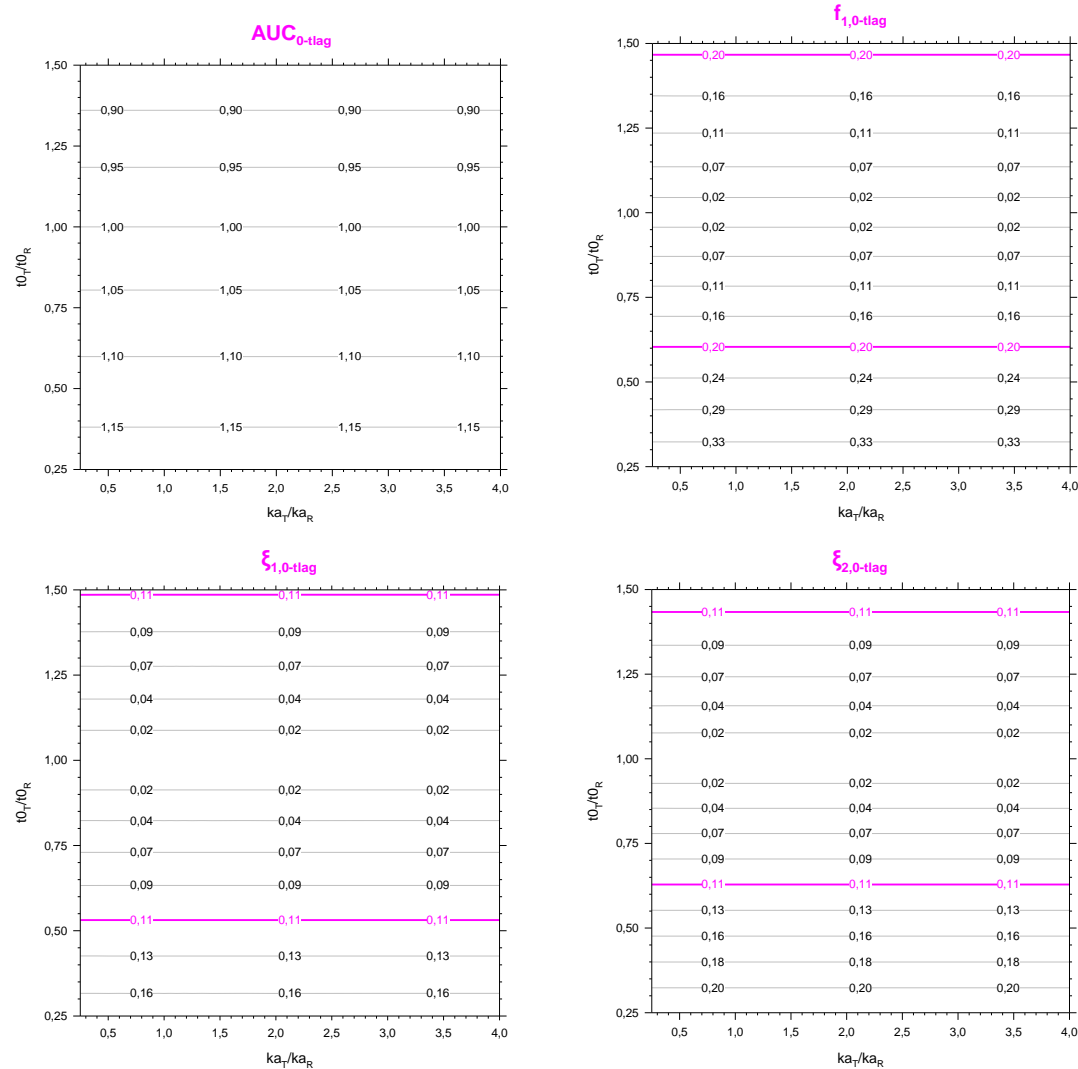
λιγότερο αυστηρή από τους τρεις δείκτες. Από τις απεικονίσεις των δεικτών, ο $\xi_{1,3-7}$ φαίνεται πιο ελαστικός, ενώ ο $\xi_{2,3-7}$ εμφανίζεται λίγο περισσότερο αυστηρός από τον $f_{1,3-7}$, καθώς περιορίζει τις τιμές k_{aT}/k_{aR} που αντιστοιχούν στην επιτρεπτή τιμή του δείκτη (0.11).



Σχήμα 3.27: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{7-12} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Από το Σχήμα 3.27, προκύπτει ότι η παράμετρος AUC_{7-12} και οι δείκτες $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ παρουσιάζουν ευαισθησία στις αλλαγές των παραμέτρων t_0 και k_a του μοντέλου αλλά όχι σε βαθμό που, για μεν την παράμετρο AUC_{7-12} ο λόγος (T/R) να είναι εκτός των τιμών 0.8 - 1.25, για δε τους δείκτες, οι τιμές τους να είναι μεγαλύτερες από 0.20

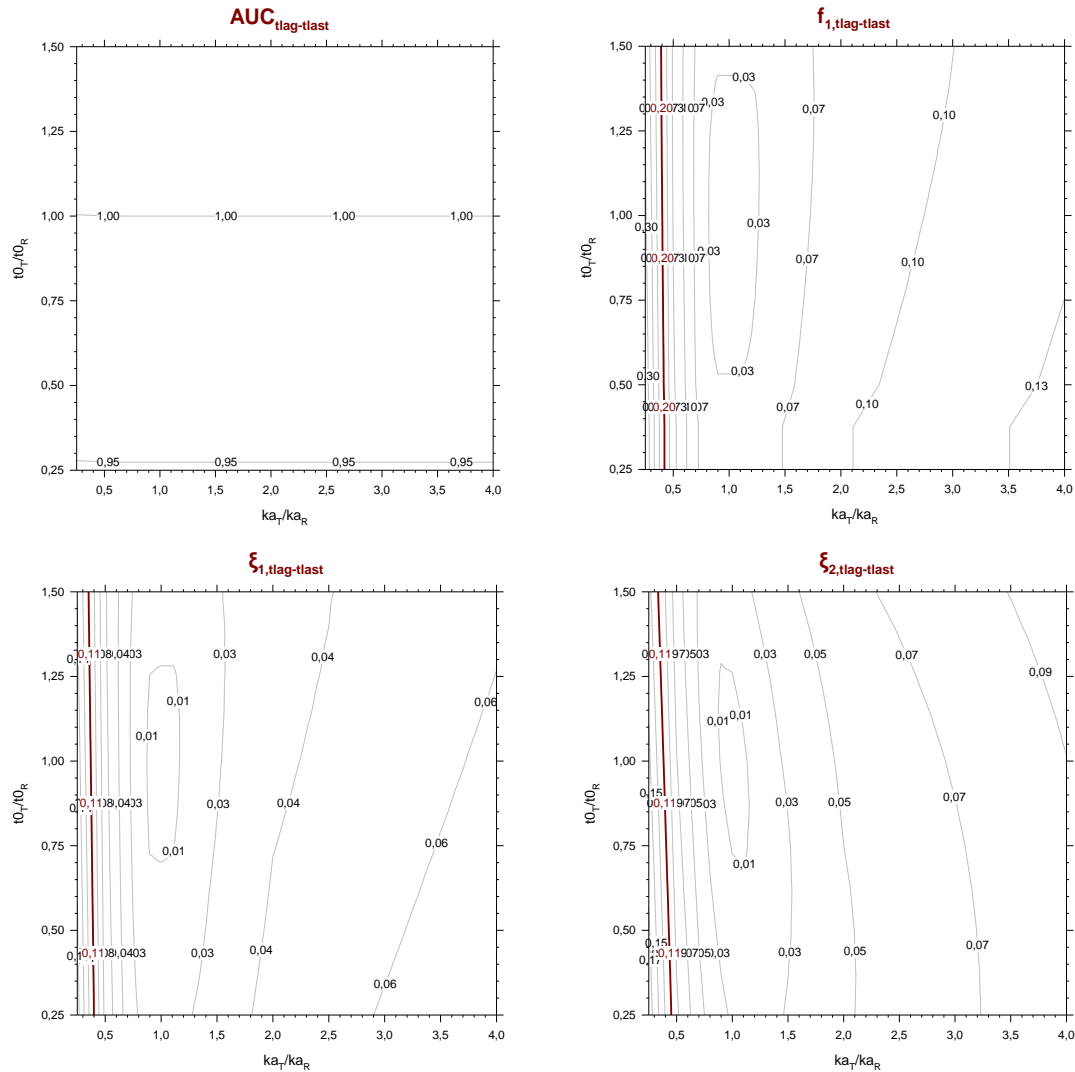
για τον $f_{1,7-12}$ και από 0.11 για τους $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$. Επιπλέον, όσον αφορά τους δείκτες φαίνεται να εξαρτώνται σχεδόν αποκλειστικά από τη μεταβολή της σταθεράς k_a , για μικρές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} (< 0.5).



Σχήμα 3.28: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου AUC_{0-tlag} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Μελετώντας το Σχήμα 3.28 με τις περιγραμμικές απεικονίσεις του λόγου (T/R) της AUC_{0-tlag} , και των $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$ όπου $t_{lag} = 4h$, σε συνάρτηση με τους λόγους k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} , είναι προφανές ότι δεν εμφανίζουν ευαισθησία στην αλλαγή της πρωτοταξικής σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_a , καθώς η μεταβολή της επηρεάζει για χρόνους $t > t_{lag}$. Οι τιμές του λόγου (T/R) της AUC_{0-tlag} βρίσκονται μέσα

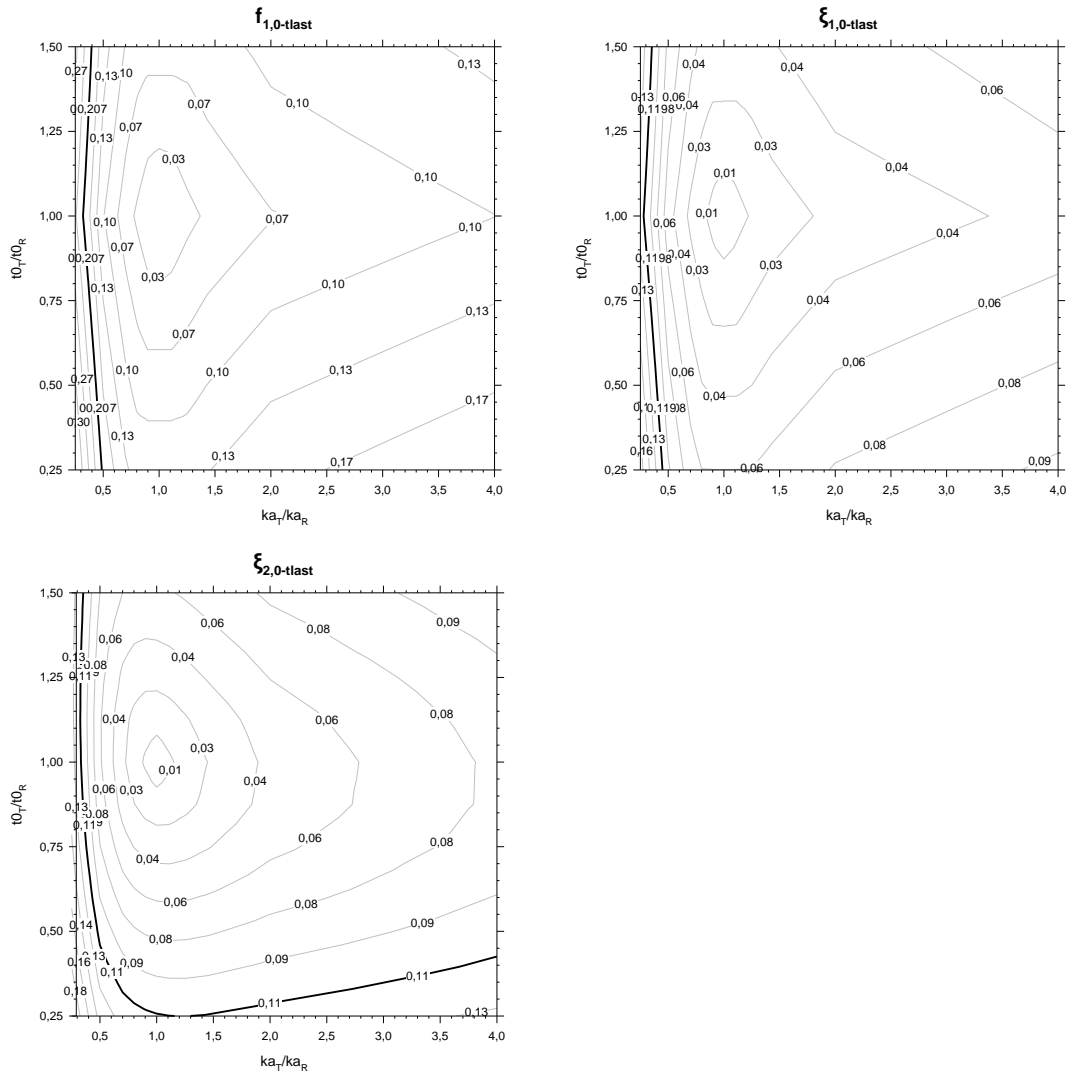
στα επιτρεπτά όρια για κάθε τιμή των παραμέτρων k_{aT} και t_{0T} . Συγκρίνοντας τις απεικονίσεις των δεικτών, πιο αυστηρός εμφανίζεται ο $\xi_{2,0-tlag}$, ο οποίος παίρνει την επιτρεπτή τιμή 0.11, για $t_{0T}/t_{0R} = 1.43$ και $t_{0T}/t_{0R} = 0.675$ περίπου, ενώ ο $\xi_{1,0-tlag}$ ως λιγότερο αυστηρός παίρνει την επιτρεπτή τιμή του για $t_{0T}/t_{0R} = 1.48$ και $t_{0T}/t_{0R} = 0.58$.



Σχήμα 3.29: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου (T/R) της παραμέτρου $AUC_{tlag-tlast}$ ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Στο χρονικό διάστημα από $t = t_{lag}$ έως $t = t_{last}$, και με βάση το Σχήμα 3.29, φαίνεται ότι ο λόγος (T/R) της AUC εξαρτάται μόνο από την αλλαγή του χρόνου t_0 και λαμβάνει τιμές μέσα στα επιτρεπτά όρια βιοϊσοδυναμίας για κάθε τιμή που πήραν οι μεταβλητές t_{0T} και k_{aT} στην συγκεκριμένη προσομοίωση. Σε αντίθεση με την $AUC_{tlag-tlast}$, οι δείκτες

$f_{1,\text{tag-}t_{\text{last}}}$, $\xi_{1,\text{tag-}t_{\text{last}}}$ και $\xi_{2,\text{tag-}t_{\text{last}}}$ παρουσιάζουν παρόμοια κινητική ευαισθησία, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} και μάλιστα, για μικρές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} (<0.5) δείχνουν να εξαρτώνται σχεδόν αποκλειστικά από τη σταθερά k_a . Συγκρίνοντας τις απεικονίσεις τους, ο $f_{1,\text{tag-}t_{\text{last}}}$ εμφανίζεται λίγο πιο αυστηρός.



Σχήμα 3.30: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-t_{\text{last}}}$, $\xi_{1,0-t_{\text{last}}}$, $\xi_{2,0-t_{\text{last}}}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} . Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I.

Σύμφωνα με το Σχήμα 3.30, στο συνολικό διάστημα από $t = 0h$ έως $t = t_{\text{last}} = 48h$, προέκυψαν τα παραπάνω διαγράμματα για τους δείκτες f_1 , ξ_1 , ξ_2 με ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} , από τα οποία μπορεί να διαπιστωθεί η ευαισθησία των δεικτών στις αλλαγές των μεταβλητών t_{0T} και k_{aT} . Παρατηρώντας τις απεικονίσεις των δεικτών και τις περιοχές που εσωκλείουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας, ο

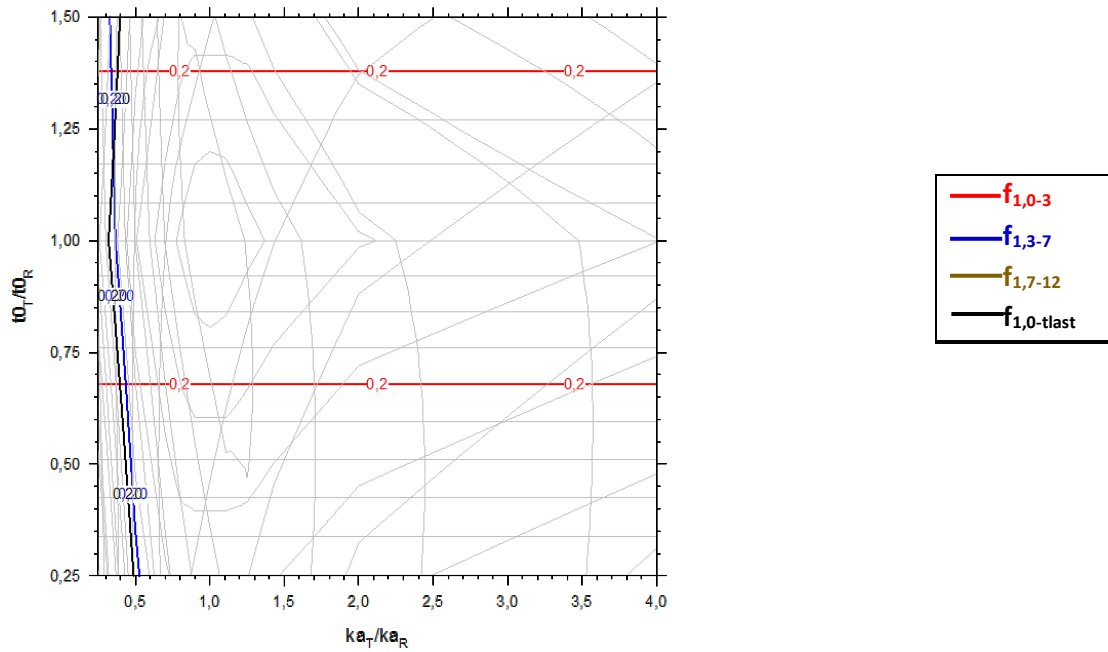
$\xi_{1,0-t_{last}}$ φαίνεται κάπως πιο ελαστικός από τους άλλους δύο δείκτες, ενώ ο $\xi_{2,0-t_{last}}$ εμφανίζεται αυστηρότερος από τον $f_{1,0-t_{last}}$, καθώς περιορίζει τις ακραίες αποδεκτές τιμές του λόγου t_{0T}/t_{0R} στο όριο βιοϊσοδυναμίας του δείκτη (0.11).

A) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

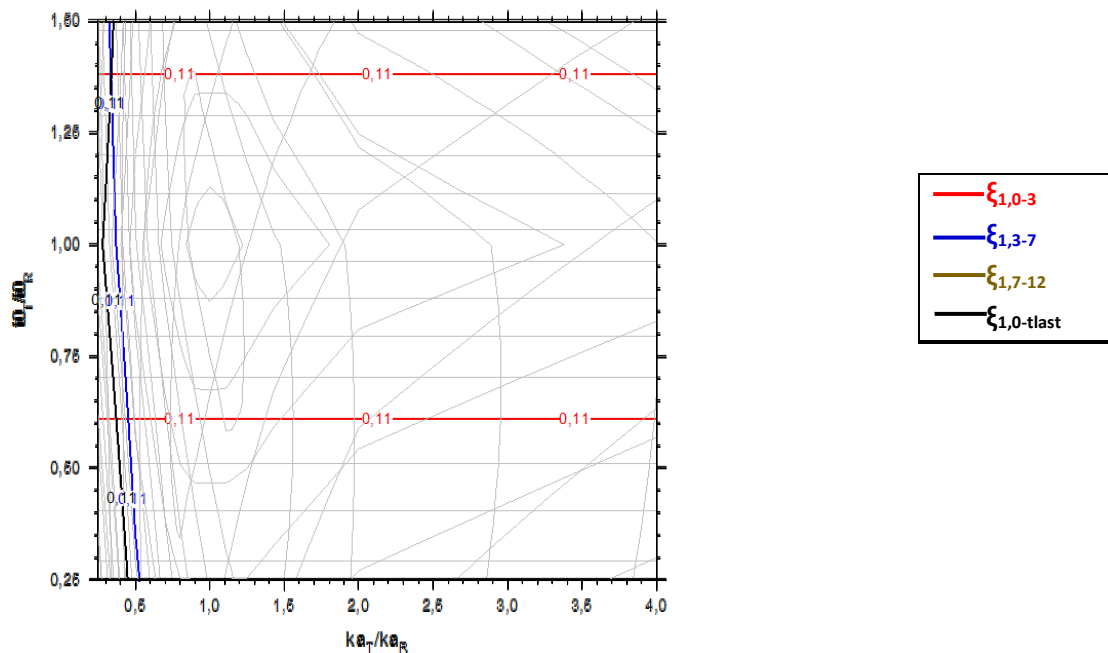
Στα Σχήματα 3.31, 3.32 και 3.33 φαίνεται η συνδυασμένη απεικόνιση των δεικτών f_1 , ξ_1 και ξ_2 στους χρόνους αποκοπής, που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA για τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, για την προσομοίωση S3 και με βάση τα όρια βιοϊσοδυναμίας των μελετώμενων δεικτών. Μελετώντας τα παρακάτω σχήματα, διαπιστώνεται ότι δείκτες που προσφέρουν στην ευαισθησία του κριτηρίου, είναι αυτοί που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα από 0 έως 3 ώρες και από 3 έως 7 ώρες. Από την άλλη πλευρά, οι $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ δεν εμφανίζουν τα αποδεκτά όρια βιοϊσοδυναμίας τους στο εύρος των τιμών που μεταβάλλονται οι παράμετροι k_{aT} και t_{0T} , επομένως δε συνεισφέρουν τίποτε στη διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από τα σκευάσματα υπό έλεγχο.

Πιο συγκεκριμένα, οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και t_0 , που επιτρέπουν τα αποδεκτά όρια των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στην προσομοίωση S3 είναι τα παρακάτω: για τον $f_{1,t1-t2}$: (k_{aT}/k_{aR} , t_{0T}/t_{0R}) = (0.41, 0.68), (4, 0.68), (4, 1.38), (0.38, 1.38), (0.32, 1.17), για τον $\xi_{1,t1-t2}$: (k_{aT}/k_{aR} , t_{0T}/t_{0R}) = (0.45, 0.61), (4, 0.61), (4, 1.38), (0.32, 1.38) και για τον $\xi_{2,t1-t2}$: (k_{aT}/k_{aR} , t_{0T}/t_{0R}) = (0.45, 0.67), (4, 0.67), (4, 1.24), (3.75, 1.31), (0.38, 1.31).

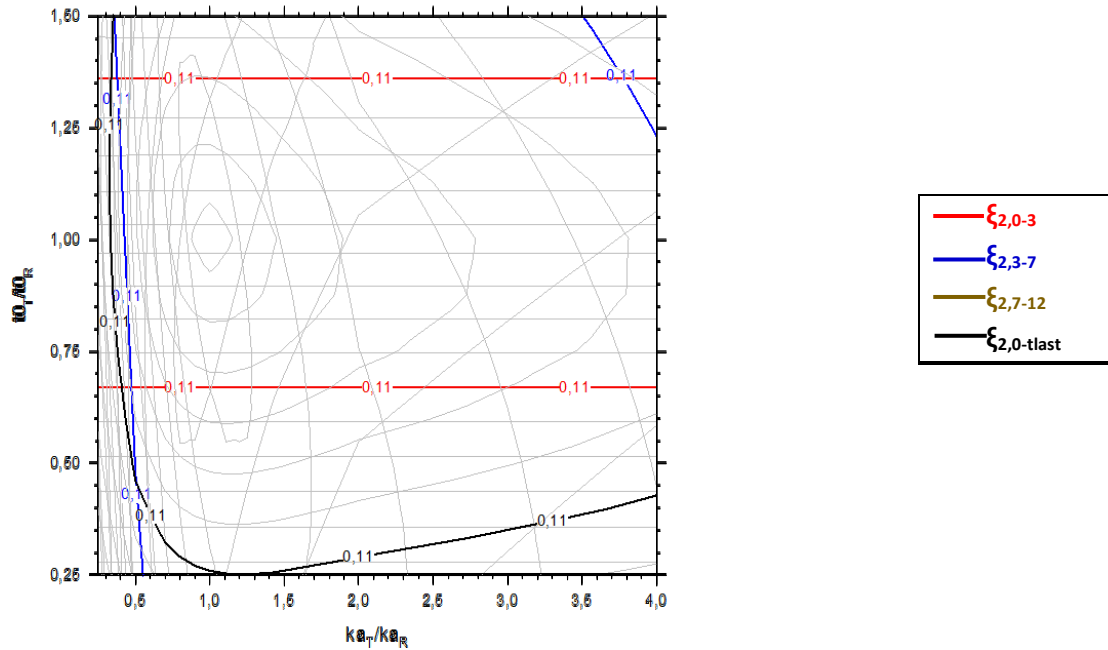
Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: (k_{aT} , t_{0T}) = (0.41, 1.36), (4, 1.36), (4, 2.76), (0.38, 2.76), (0.32, 2.34), για τον $\xi_{1,t1-t2}$: (k_{aT} , t_{0T}) = (0.45, 1.22), (4, 1.22), (4, 2.76), (0.32, 2.76) και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: (k_{aT} , t_{0T}) = (0.45, 1.34), (4, 1.34), (4, 2.48), (3.75, 2.62), (0.38, 2.62). Από τη σύγκριση των παραπάνω σημείων φαίνεται ότι ο $\xi_{1,0-3}$, επιτρέπει μεγαλύτερο εύρος αποδεκτών τιμών του χρόνου της πρώτης φάσης (ταχείας) αποδέσμευσης t_{0T} , ενώ ο $\xi_{2,0-3}$ με τον $\xi_{2,3-7}$ στενεύουν αρκετά τα όρια των αποδεκτών τιμών του λόγου t_{0T}/t_{0R} , κάνοντας έτσι πιο αυστηρό το κριτήριο.



Σχήμα 3.31: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-3}$, $f_{1,3-7}$, $f_{1,7-12}$ και $f_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $f_{1,1-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα οδηγία του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I.



Σχήμα 3.32: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{1,1-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα οδηγία του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I.



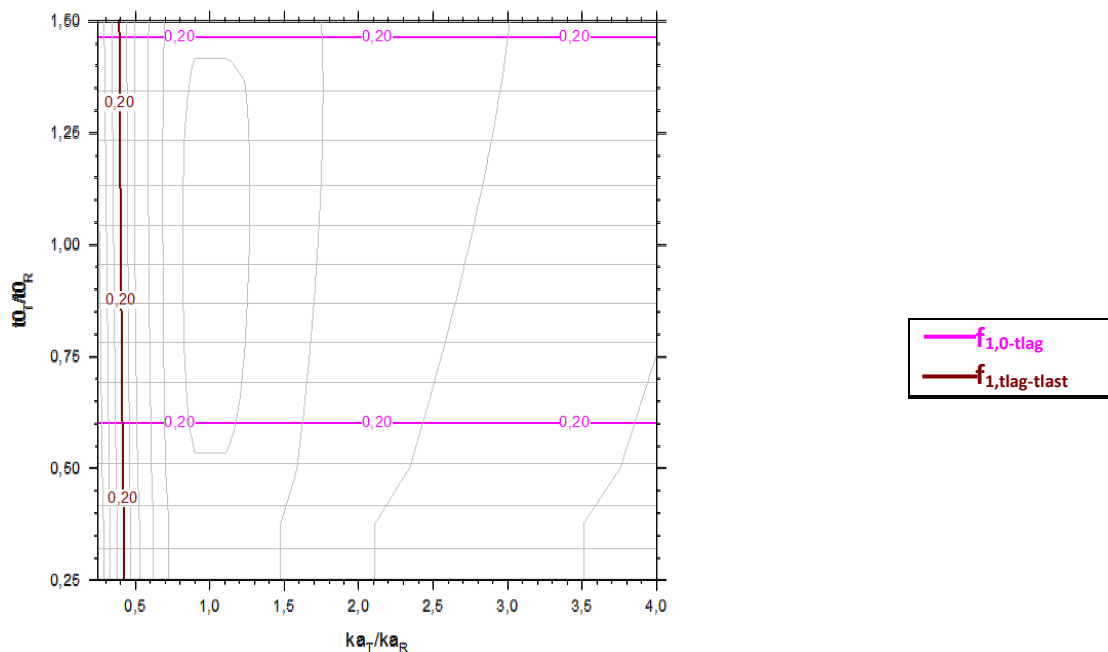
Σχήμα 3.33: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-3}$, $\xi_{2,3-7}$, $\xi_{2,7-12}$ και $\xi_{2,0-tlast}$ που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{2,i1-i2}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα οδηγία του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς I.

B) Κριτήριο Βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του EMA

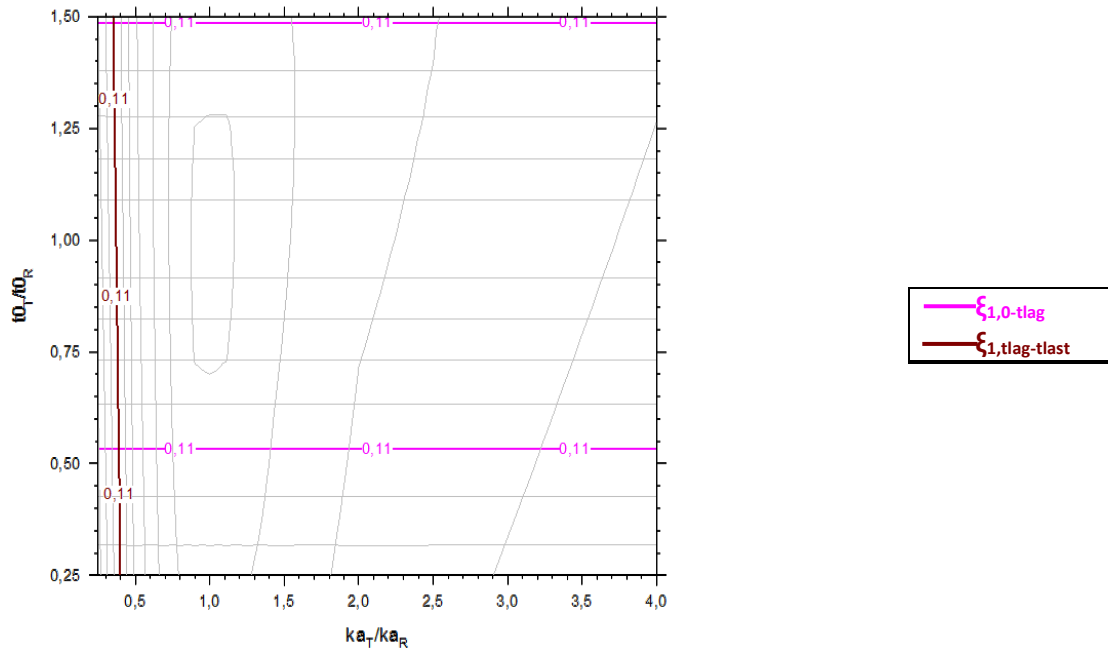
Στα Σχήματα 3.34, 3.35 και 3.36 φαίνεται ο συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,i1-i2}$, $\xi_{1,i1-i2}$ και $\xi_{2,i1-i2}$, για τα χρονικά διαστήματα από 0 έως t_{lag} και από t_{lag} έως t_{last} , για την προσομοίωση S3, με βάση τα όρια βιοϊσοδυναμίας των παραπάνω δεικτών. Μελετώντας τις παρακάτω απεικονίσεις, είναι προφανές ότι οι $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, και $\xi_{2,0-tlag}$ όπου $t_{lag} = 4h$, όντας ανεξάρτητοι στις μεταβολές της σταθεράς k_{aT} , καθορίζουν τις ακραίες αποδεκτές τιμές του χρόνου μηδενολογικής αποδέσμευσης t_{0T} . Από την άλλη πλευρά, οι $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$ εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι κινητικά στην ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων των παραμέτρων k_a και t_0 , όμως για μικρές τιμές του λόγου της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_{aT}/k_{aR} , φαίνονται ανεξάρτητοι της μεταβολής του χρόνου μηδενολογικής αποδέσμευσης t_{0T} .

Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και t_0 , που επιτρέπουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στην προσομοίωση S3 είναι τα παρακάτω: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.4, 0.60)$, $(4, 0.60)$, $(4, 1.47)$, $(0.4, 1.47)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.4, 0.53)$, $(4, 0.53)$, $(4, 1.48)$, $(0.35, 1.48)$ και για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.41, 0.675)$, $(4, 0.675)$, $(4, 1.43)$, $(0.35, 1.43)$.

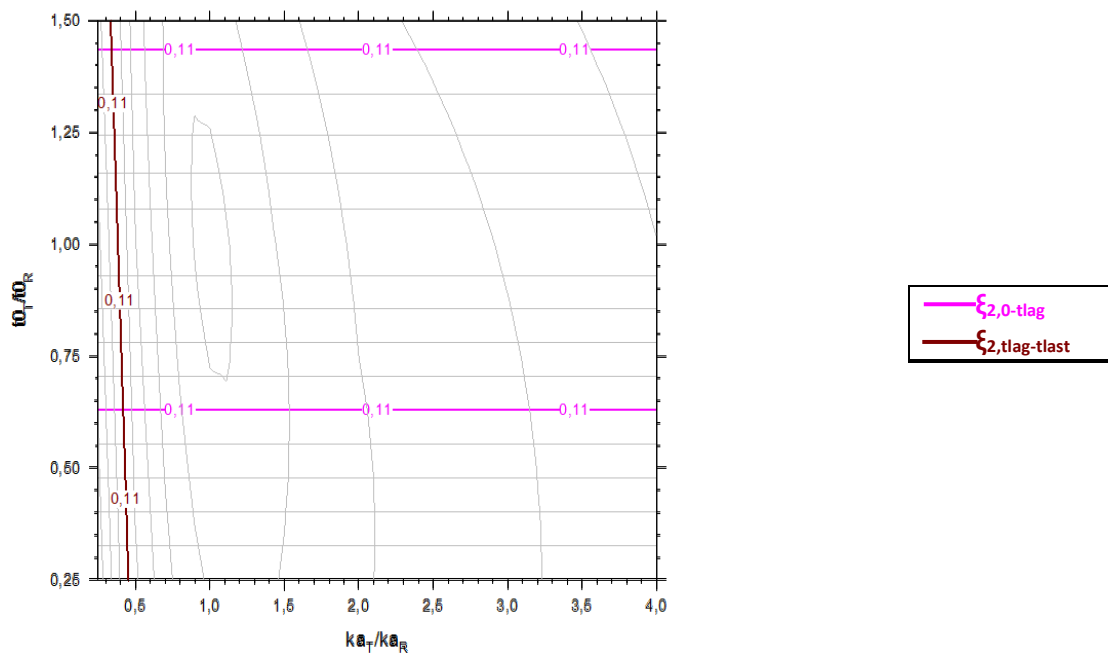
Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.4, 1.20)$, $(4, 1.20)$, $(4, 2.94)$, $(0.4, 2.94)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.4, 1.06)$, $(4, 1.06)$, $(4, 2.96)$, $(0.35, 2.96)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.41, 1.35)$, $(4, 1.35)$, $(4, 2.86)$, $(0.35, 2.86)$. Από τη σύγκριση των παραπάνω ακραίων αποδεκτών σημείων, μπορεί να διαπιστωθεί ότι ο $\xi_{2,t1-t2}$ είναι ο πιο αυστηρός δείκτης, στενεύοντας τα επιτρεπτά όρια του λόγου t_{0T}/t_{0R} . Ο $f_{1,t1-t2}$ εμφανίζει ελάχιστη μειωμένη ευαισθησία, ενώ ο $\xi_{1,t1-t2}$ είναι ο πιο χαλαρός.



Σχήμα 3.34: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-tlag}$ και $f_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $f_{1,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα I.



Σχήμα 3.35: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα I.



Σχήμα 3.36: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-tlag}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (4h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα I.

Συμπερασματικά, στην προσομοίωση S3, τα αποτελέσματα μεταβολής των τριών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, για διάφορους χρόνους αποκοπής, όπως ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, για τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, έδειξαν ότι ήταν πιο αυστηροί αναφορικά με τις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων (T/R) των παραμέτρων k_a και t_0 , συγκριτικά με τις αντίστοιχες ακραίες τιμές που προέκυψαν από τους ίδιους δείκτες, μετά τον υπολογισμό τους στις χρονικές περιόδους, που ορίζει η οδηγία του EMA, για το συγκεκριμένο είδος σκευάσματος. Το πιο αυστηρό κριτήριο βιοϊσοδυναμίας προήλθε από τους δείκτες $\xi_{2,t1-t2}$ και $f_{1,t1-t2}$, όταν υπολογίστηκαν για πολλαπλούς χρόνους αποκοπής, σύμφωνα με την οδηγία του FDA. Επομένως, η εκτίμηση των δεικτών σε πολλαπλούς χρόνους αποκοπής έναντι της χρονικής στιγμής που ξεκινάει η δεύτερη φάση (βραδείας) αποδέσμευσης, t_{lag} , αυξάνει την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας, για τη διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από τα σκευάσματα υπό έλεγχο.

Γ) Συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και με βάση τις κλασσικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους

Γα) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} , και C_{max} και τα αποδεκτά όρια βιοϊσοδυναμίας τους προέκυψαν οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για τη ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και t_0 . Στην προσομοίωση S3 είναι $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.5, 0.39), (4.0, 0.39), (4.0, 0.9), (3.1, 1.425)$ και $(0.4, 1.425)$ και μετά τις αναγωγές έγιναν $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.5, 0.78), (4.0, 0.78), (4.0, 1.8), (3.1, 2.85)$ και $(0.4, 2.85)$ ¹⁰⁸. Συγκρίνοντας τις περιγραμμικές απεικονίσεις και τα ακραία αποδεκτά σημεία των $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$, $\xi_{2,t1-t2}$ και των παραμέτρων AUC και C_{max} , στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, συμπεραίνεται για τη συγκεκριμένη προσομοίωση ότι η χρήση τόσο της παραμέτρου AUC_{7-12} όσο και των $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ δεν προσέφεραν τίποτα στη διαφοροποίηση των σκευασμάτων. Αντίθετα με τη χρήση της παραμέτρου AUC_{3-7} και των $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, και $\xi_{2,3-7}$ φαίνεται να υπάρχει ελαφρώς υψηλότερη κινητική ευαισθησία θέτοντας εκτός κριτηρίου τους συνδυασμούς για τιμές $k_{aT}/k_{aR} < 0.5$. Επιπλέον παρατηρείται ότι για

υψηλές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} (> 3) και καθώς αυξάνεται ο λόγος t_{0T}/t_{0R} (από περίπου 1 έως 1.4), οι δείκτες εμφανίζονται πιο ελαστικοί από τις κλασσικές παραμέτρους, γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη κινητική ευαισθησία της μέγιστης συγκέντρωσης C_{max} και όχι σε κάποια υπολογισμένη επιφάνεια. Γενικά, με εξαίρεση την προαναφερθείσα περίπτωση, διαπιστώνεται ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας βασισμένο στις κλασσικές παραμέτρους AUC_{t1-t2} και C_{max} εμφανίζεται πιο χαλαρό σε σχέση με το αντίστοιχο των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$.

Γβ) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση την οδηγία του EMA.

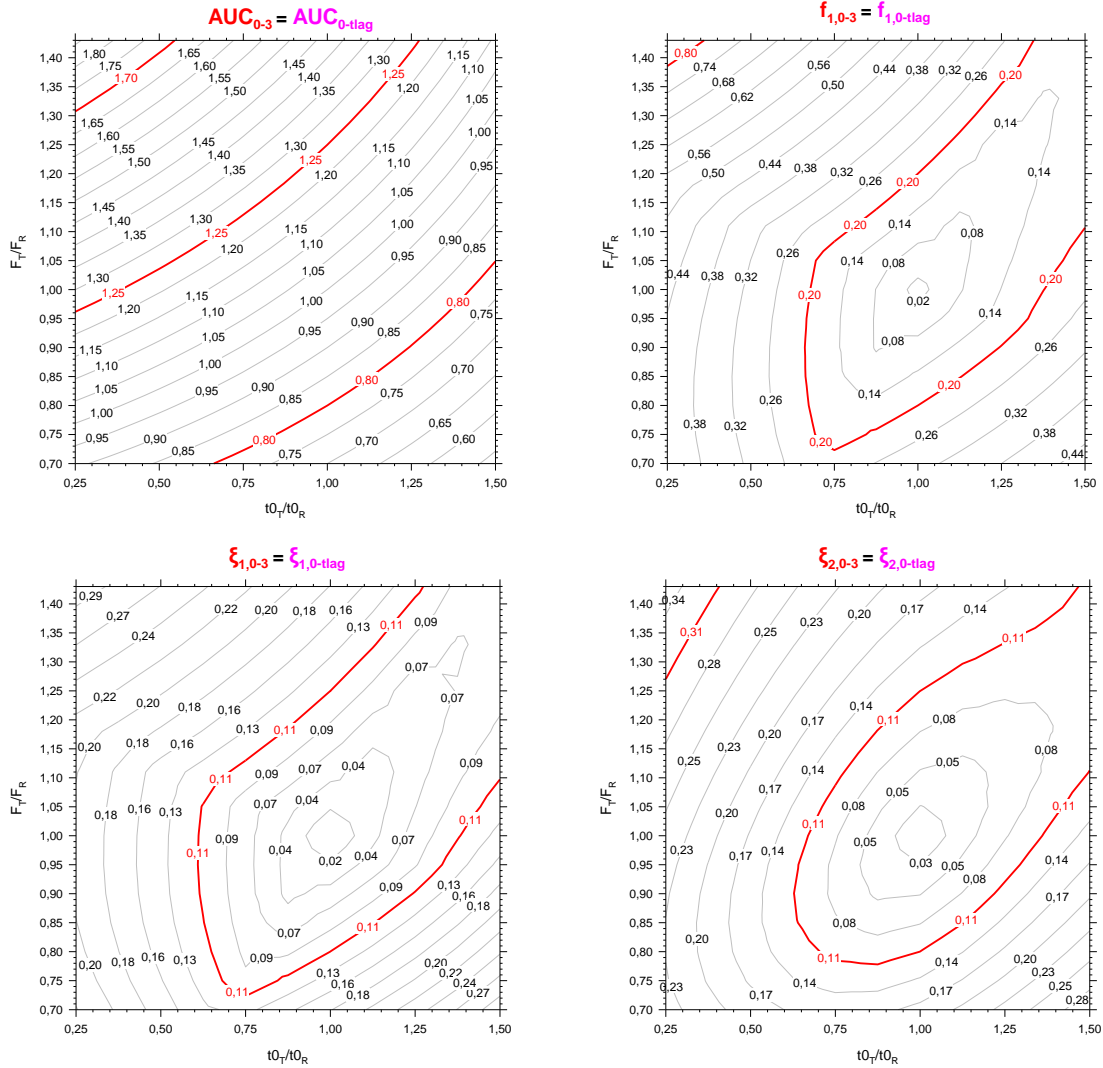
Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-tlag} και $AUC_{tlag-tlast}$, C_{max1} και C_{max2} προέκυψαν οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για τη ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και t_0 , ως εξής: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.55, 0.25)$, $(0.4, 1.5)$, $(2.9, 1.5)$, $(4, 0.9)$ και $(4.0, 0.25)$, όπου μετά τις αναγωγές έγιναν $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.55, 0.5)$, $(0.4, 3)$, $(2.9, 3)$, $(4, 1.8)$ και $(4, 0.5)$ ¹⁰⁸. Εξετάζοντας τις απεικονίσεις και τις ακραίες επιτρεπτές τιμές των παραμέτρων t_{0T} και k_{aT} , που προήλθαν από τις περιγραμμικές απεικονίσεις των σχημάτων 3.34, 3.35 και 3.36, με αυτές που μόλις παρατέθηκαν, φαίνεται ότι συνολικά οι δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ συνεισφέρουν περισσότερο στην ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας σε σχέση με τις AUC_{0-tlag} και $AUC_{tlag-tlast}$, με εξαίρεση, τη μέγιστη συγκέντρωση της δεύτερης φάσης της αποδέσμευσης $C_{max,2}$ η οποία εμφανίζεται πιο αυστηρή από τους δείκτες για τιμές του λόγου $k_{aT}/k_{aR} > 3$ και $0.90 < t_{0T}/t_{0R} < 1.50$.

3.2 Ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στις μεταβολές του φαρμακοκινητικού προφίλ για το σκεύασμα Π

Η ευαισθησία των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, στο να αντανακλούν μεταβολές στο φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου και κατ' επέκταση, μεταβολές στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης, μελετήθηκαν με τη βοήθεια περιγραμμικών και τρισδιάστατων απεικονίσεων. Στη συνέχεια παρατίθενται οι περιγραμμικές απεικονίσεις που προέκυψαν για τις μεταβολές των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, που υπολογίστηκαν για κάθε σειρά προσομοιώσεων που έγιναν για το σκεύασμα Π (αναφοράς, R) που προσομοιώνει το πρότυπο προϊόν Concerta®. Οι τρισδιάστατες απεικονίσεις δίνονται στο Παράρτημα II.

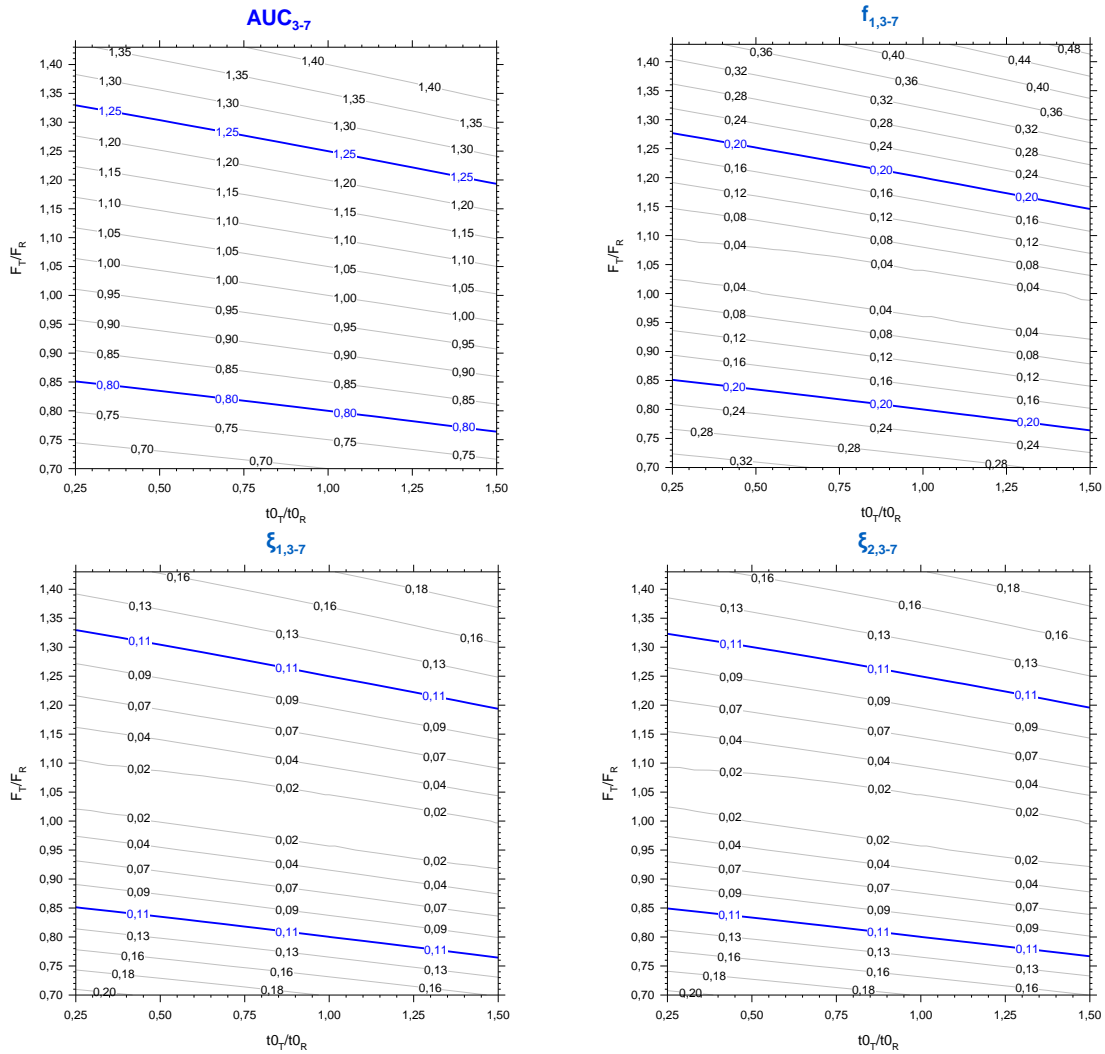
3.2.1 Προσομοίωση S1

Στα Σχήματα 3.37 έως και 3.41 που ακολουθούν, φαίνονται οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, που υπολογίστηκαν από την προσομοίωση S1, στην οποία για τα σκεύασμα υπό έλεγχο (T) λαμβάνει χώρα ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων t_0 (k_0) και F. Ακόμη για λόγους σύγκρισης, στα Σχήματα 3.37 έως 3.40, παρατίθενται οι απεικονίσεις των λόγων (T/R) της παραμέτρου AUC_{t1-t2} ¹⁰⁸, για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα, που υπολογίστηκαν και οι $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$. Με έντονη γραμμή δίνονται στα σχήματα τα όρια αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας, δηλαδή 0.80 και 1.25 για την φαρμακοκινητική παράμετρο AUC_{t1-t2} , 0.20 για τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$ και 0.11 για τους δείκτες $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$.



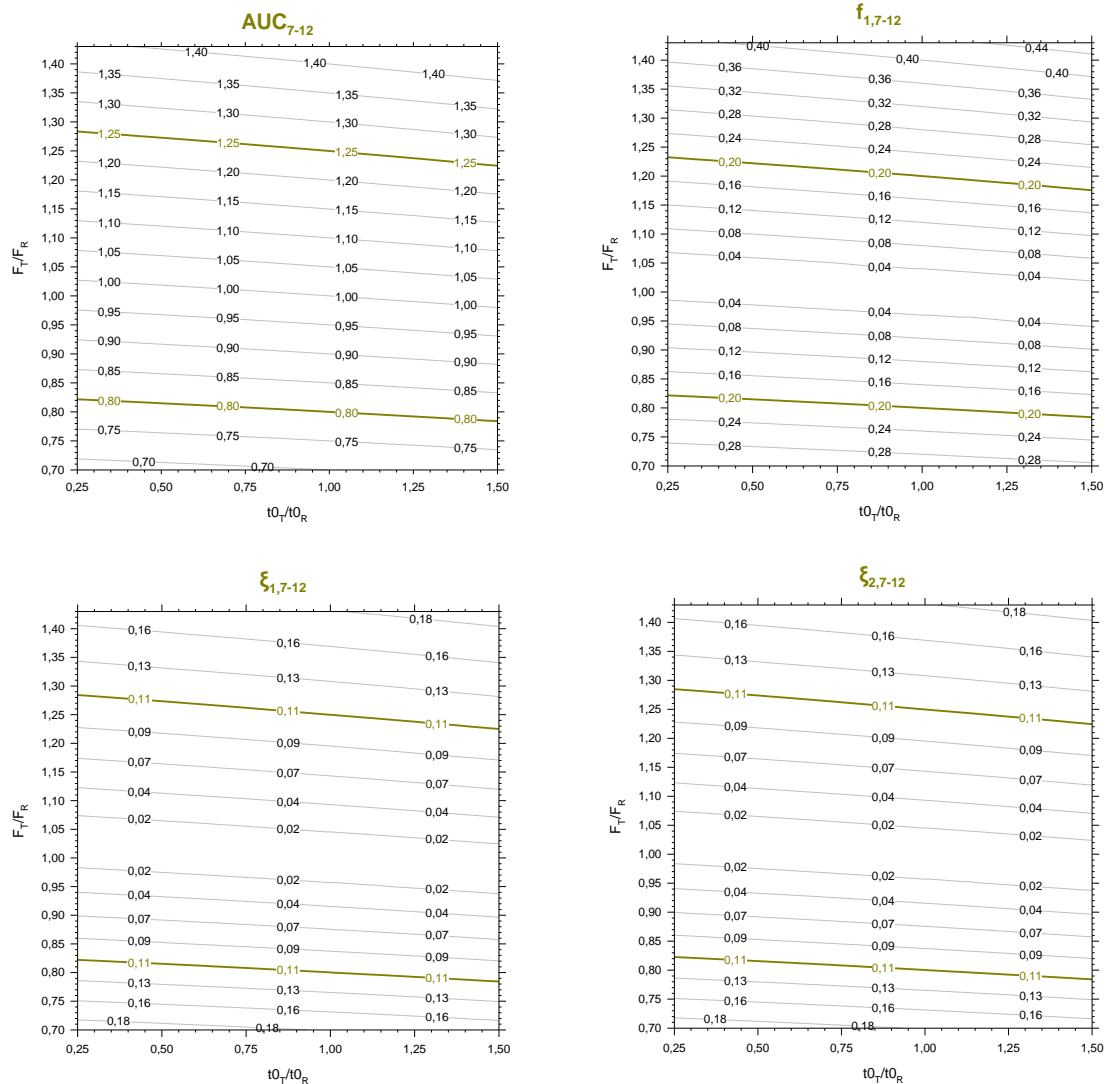
Σχήμα 3.37: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-3}$ ($=f_{1,0-tlag}$), $\xi_{1,0-3}$ ($=\xi_{1,0-tlag}$), $\xi_{2,0-3}$ ($=\xi_{2,0-tlag}$) ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{0-3} ($=AUC_{0-tlag}$)¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 3.37, τόσο η παράμετρος AUC_{0-3} όσο και οι δείκτες $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ εμφανίζουν ευαισθησία στις αλλαγές των λόγων T/R των παραμέτρων F και t_0 . Γενικά οι δείκτες εμφανίζονται αυστηρότεροι, σε σχέση με την AUC_{0-3} , με βάση την επιφάνεια που εσωκλείουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας των δεικτών. Ακόμη, συγκρίνοντας τους δείκτες μεταξύ τους, περισσότερο αυστηρός εμφανίζεται ο $\xi_{2,0-3}$ από τον $f_{1,0-3}$ και ο τελευταίος πιο αυστηρός από τον $\xi_{1,0-3}$. Να σημειωθεί ότι, η AUC_{0-3} και οι $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ ταυτίζονται με την AUC_{0-tlag} , και τους $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$ αντίστοιχα για το συγκεκριμένο σκεύασμα αφού έχει θεωρηθεί $t_{lag} = 3h$.



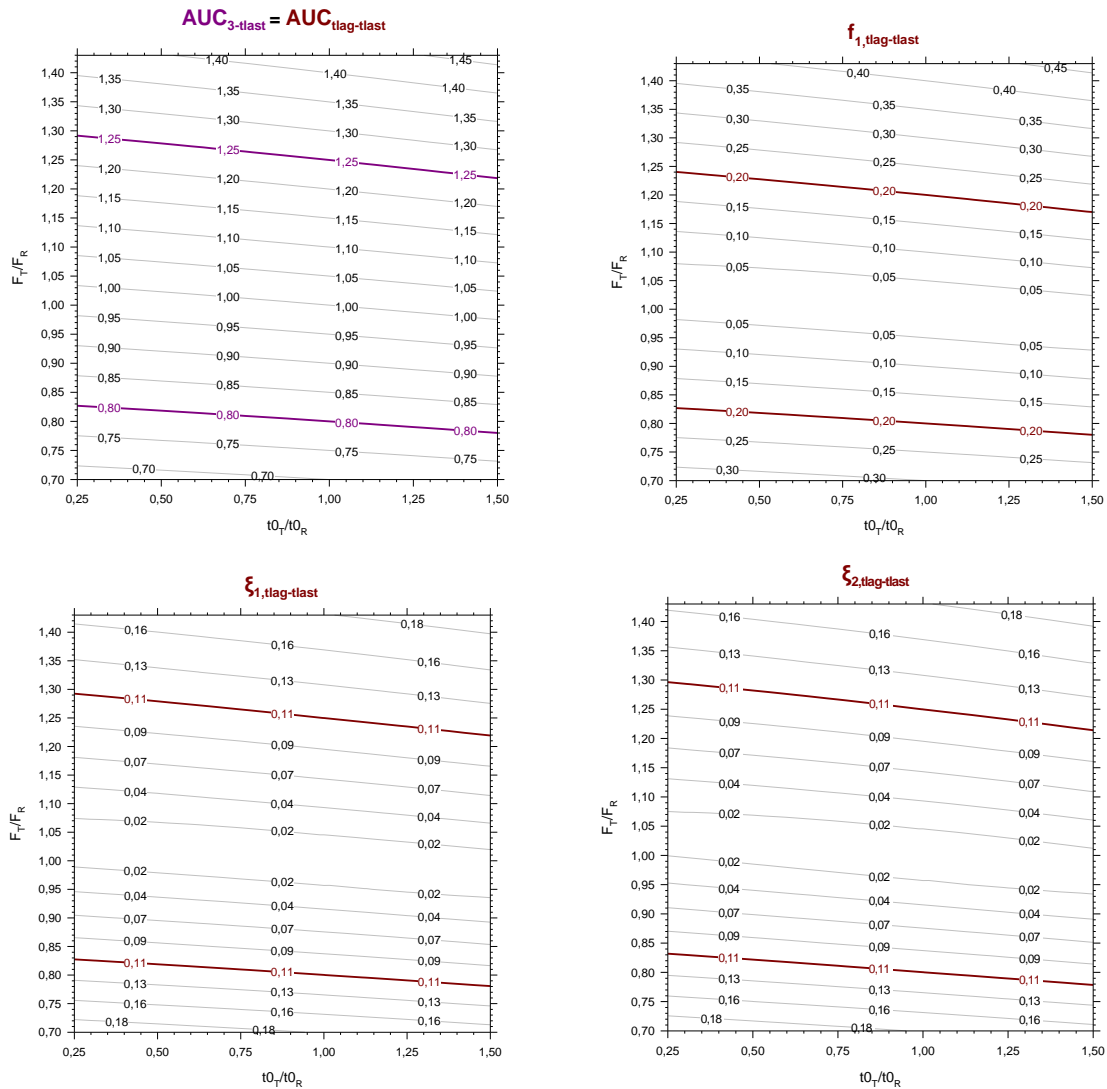
Σχήμα 3.38: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{3-7} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς II.

Σύμφωνα με το Σχήμα 3.38 παρατηρείται κινητική ευαισθησία της AUC_{3-7} και των δεικτών, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι F_T/F_R και t_{0T}/t_{0R} . Μάλιστα, η επίδραση της μεταβολής του συντελεστή σχετικής βιοδιαθεσιμότητας F σε όλες τις περιπτώσεις, φαίνεται πιο έντονη από την επίδραση της μεταβολής του χρόνου μηδενοταξικής αποδέσμευσης t_0 . Τόσο η παράμετρος AUC_{3-7} όσο και οι $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$, παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά, με μικρές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, η AUC_{3-7} και ο $\xi_{1,3-7}$ είναι το ίδιο χαλαροί και συγκρίνοντάς τους με τους άλλους δύο δείκτες, επιτρέπουν μεγαλύτερες αποκλίσεις του λόγου F_T/F_R στα όρια βιοϊσοδυναμίας τους, ενώ αυστηρότερος μεταξύ των δεικτών εμφανίζεται ο $f_{1,3-7}$.



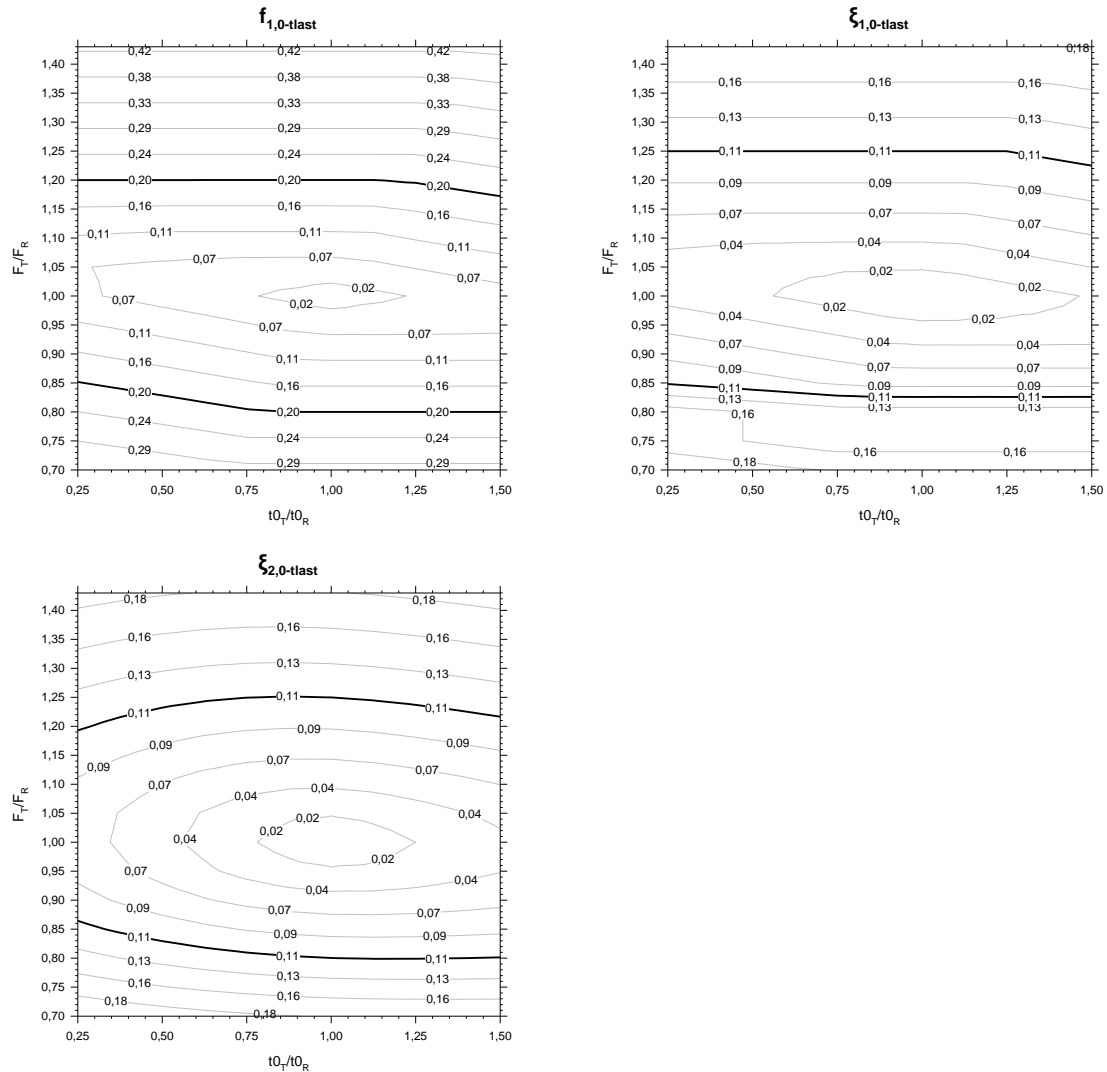
Σχήμα 3.39: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_0/t_{0R} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{7-12} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Μελετώντας το Σχήμα 3.39, φαίνεται ότι τόσο ο λόγος της AUC_{7-12} όσο και οι δείκτες $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ παρουσιάζουν την ίδια κινητική ευαισθησία στις ταυτόχρονες αλλαγές των παραμέτρων F και t_0 , με αρκετά πιο έντονη την επίδραση της αλλαγής του λόγου F_T/F_R . Μάλιστα ο λόγος T/R της AUC_{7-12} και οι $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ φαίνονται, να επιτρέπουν σχεδόν τις ίδιες αποκλίσεις, ενώ εξετάζοντας τους δείκτες μεταξύ τους, παρατηρείται ότι ο $f_{1,7-12}$ είναι λίγο πιο αυστηρός από τους άλλους δύο.



Σχήμα 3.40: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων $t_{0,T}/t_{0,R}$ και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου $AUC_{3-tlast}$ ($=AUC_{tlag-tlast}$)¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς II.

Στο Σχήμα 3.40 είναι εμφανές ότι οι δείκτες δείχνουν ευαισθησία στις μεταβολές των παραμέτρων, η οποία όμως είναι εντονότερη καθώς μεταβάλλεται η σχετική βιοδιαθεσιμότητα F για το υπό μελέτη σκεύασμα. Συγκρίνοντας τα παραπάνω διαγράμματα μεταξύ τους, διαπιστώνεται ότι η $AUC_{tlag-tlast}$ είναι σχεδόν το ίδιο ελαστική με τους δείκτες $\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$, ενώ ο $f_{1,tlag-tlast}$ φαίνεται λίγο πιο ασταθής. Να σημειωθεί ότι, η $AUC_{3-tlast}$ ταυτίζεται με την $AUC_{tlag-tlast}$ για το σκεύασμα αναφοράς II αφού έχει θεωρηθεί $t_{lag} = 3h$.



Σχήμα 3.41: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και F_T/F_R . Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς II.

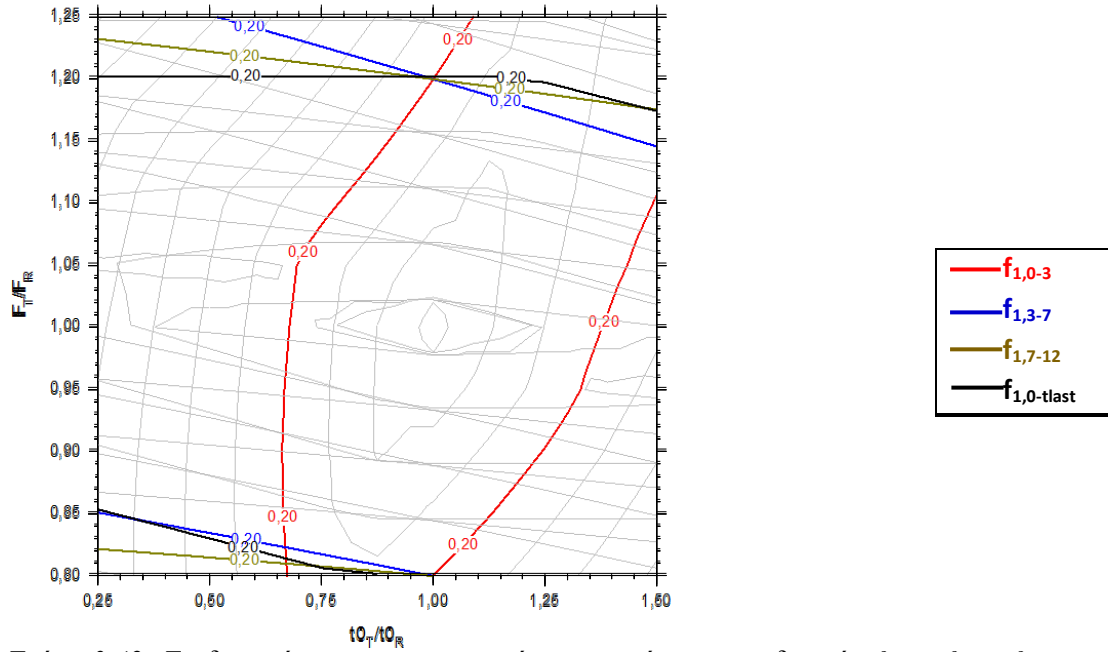
Τέλος στο Σχήμα 3.41, το οποίο περιλαμβάνει τις περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$, φαίνεται ότι επηρεάζονται με ταυτόχρονη αλλαγή των F και t_0 , ξεκινώντας από μηδενική τιμή για $F_T/F_R=1$ και $t_{0T}/t_{0R}=1$ και αυξανόμενοι προς κάθε κατεύθυνση. Βέβαια πιο έντονη επίδραση παρατηρείται καθώς μεταβάλλεται ο λόγος T/R του συντελεστή F . Συγκρίνοντας τις επιφάνειες των απεικονίσεων, που περικλείουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας των δεικτών, προκύπτει ότι όλοι είναι περίπου το ίδιο αυστηροί με μικρές διαφορές μεταξύ τους.

A) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

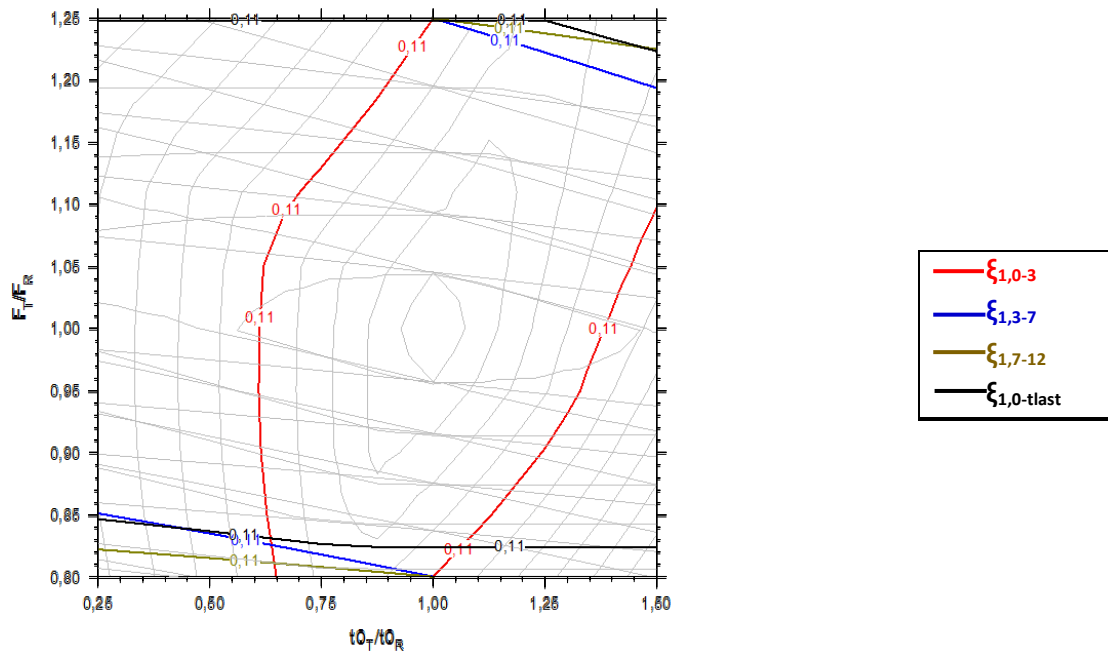
Η συνδυασμένη απεικόνιση των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής, που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA για τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, για την προσομοίωση S1, φαίνεται στα Σχήματα 3.42, 3.43 και 3.44. Εξετάζοντας αυτά τα σχήματα είναι προφανές ότι ο υπολογισμός των $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ δεν προσέφερε τίποτα στο κριτήριο για διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από τα ελεγχόμενα. Αντίθετα ως πιο ευαίσθητοι δείκτες στη συγκεκριμένη προσομοίωση εμφανίζονται οι $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$, οι $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$ καθώς και ο $\xi_{1,0-tlast}$.

Πιο συγκεκριμένα, τα ακραία σημεία τα οποία θέτουν τα όρια των παραμέτρων t_0 και F είναι τα εξής: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(t_0T/t_0R, F_T/F_R) = (0.67, 0.82), (1, 0.80), (1.50, 1.105), (1.50, 1.145), (1, 1.20), (0.66, 0.90)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(t_0T/t_0R, F_T/F_R) = (0.64, 0.83), (1.07, 0.828), (1.50, 1.095), (1.50, 1.19), (1, 1.25), (0.62, 0.95)$ και για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(t_0T/t_0R, F_T/F_R) = (0.67, 0.82), (1, 0.80), (1.50, 1.11), (1.50, 1.195), (1, 1.25), (0.625, 0.90)$. Μετά τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(t_0T, F_T) = (1.34, 0.82), (2, 0.80), (3, 1.105), (3, 1.145), (2, 1.20), (1.32, 0.90)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(t_0T, F_T) = (1.28, 0.83), (2.14, 0.828), (3, 1.095), (3, 1.19), (2, 1.25), (1.24, 0.95)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(t_0T, F_T) = (1.34, 0.82), (2, 0.80), (3, 1.11), (3, 1.195), (2, 1.25), (1.25, 0.90)$.

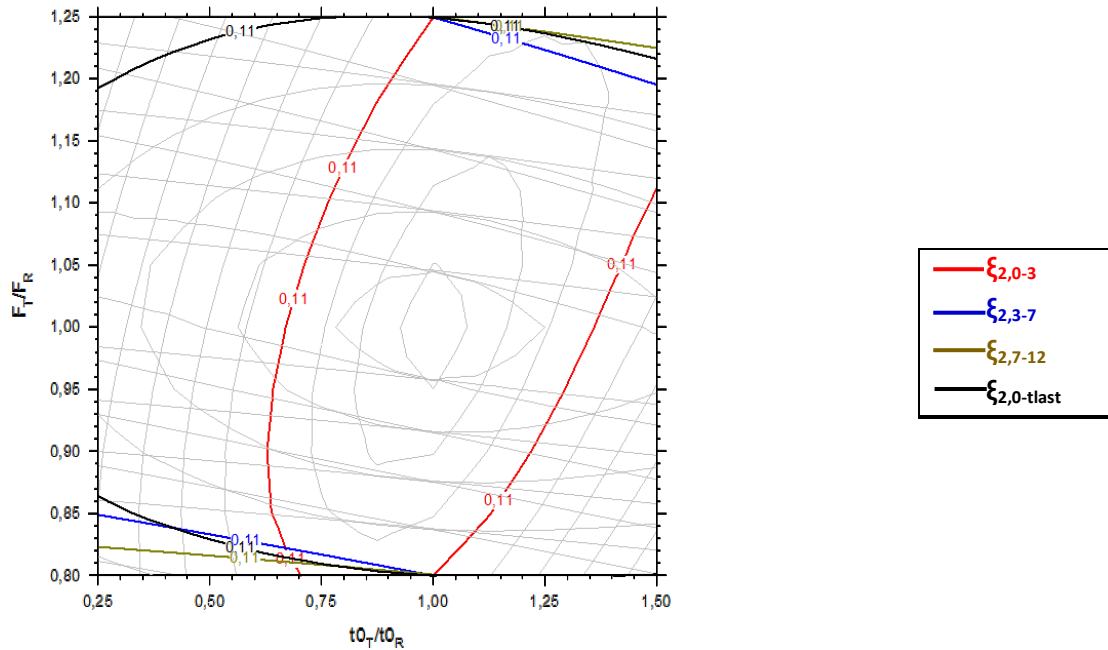
Επιπλέον, από την εξέταση των παραπάνω ακραίων σημείων προκύπτει ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας υπολογισμένο στους χρόνους που ορίζει ο FDA με το δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ θέτει πιο χαλαρά κριτήρια, ενώ οι $f_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ εμφανίζονται πιο αυστηροί. Ο $f_{1,t1-t2}$ ως προς τις ακραίες αποδεκτές τιμές του συντελεστή σχετικής βιοδιαθεσιμότητας F_T και ο $\xi_{2,t1-t2}$ ως προς τις ακραίες αποδεκτές τιμές του χρόνου μηδενολογικής απορρόφησης t_0T κατά την πρώτη φάση (ταχείας) αποδέσμευσης του φαρμάκου. Αυστηρότερος όλων, εμφανίζεται συνολικά ο $f_{1,t1-t2}$.



Σχήμα 3.42: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-3}$, $f_{1,3-7}$, $f_{1,7-12}$ και $f_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $f_{1,i-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.43: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{1,i-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.44: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-3}$, $\xi_{2,3-7}$, $\xi_{2,7-12}$ και $\xi_{2,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{2,i1-i2}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση SI για το σκεύασμα αναφοράς II.

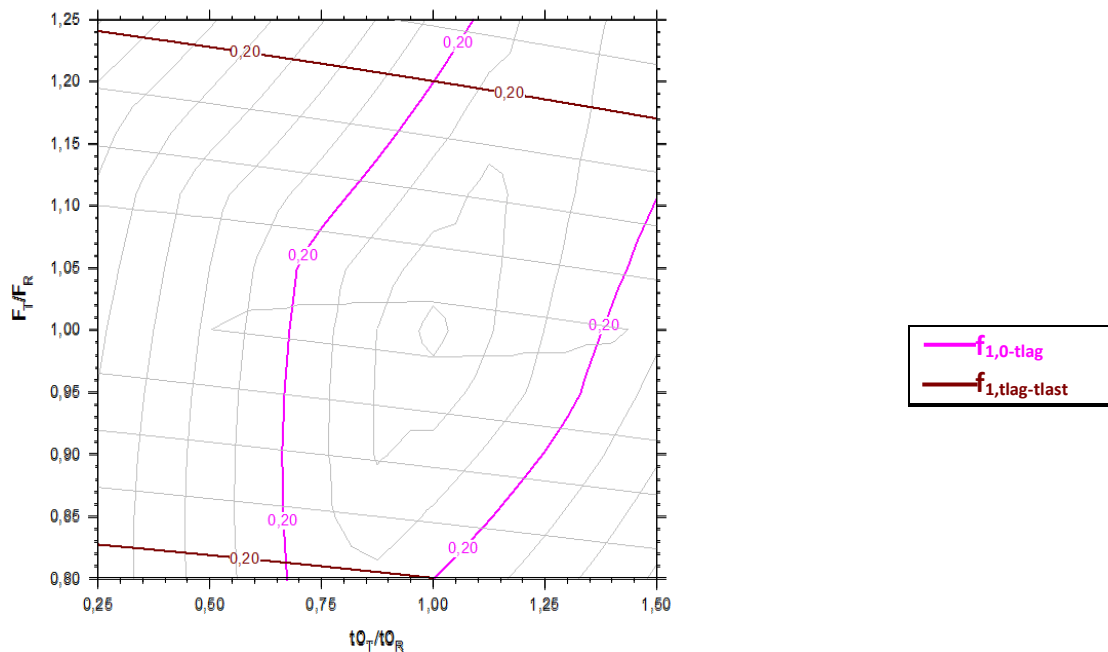
B) Κριτήριο Βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του EMA

Στα Σχήματα 3.45, 3.46 και 3.47 φαίνεται ο συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,i1-i2}$, $\xi_{1,i1-i2}$ και $\xi_{2,i1-i2}$ για τα χρονικά διαστήματα από 0 έως t_{lag} και από t_{lag} έως t_{last} , όπου $t_{lag} = 3$ ώρες. Παρατηρώντας τα παρακάτω σχήματα, φαίνεται ότι οι δείκτες της δεύτερης (βραδείας) φάσης αποδέσμευσης, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$ και $f_{1,tlag-tlast}$ δεν θέτουν αυστηρά όρια στο κριτήριο βιοϊσοδυναμίας, με εξαίρεση τον $f_{1,tlag-tlast}$ που δείχνει μεγαλύτερη ευαισθησία. Συνολικά, στα δύο διαστήματα υπολογισμού των τριών δεικτών πιο αυστηρός εμφανίζεται ο $f_{1,i1-i2}$.

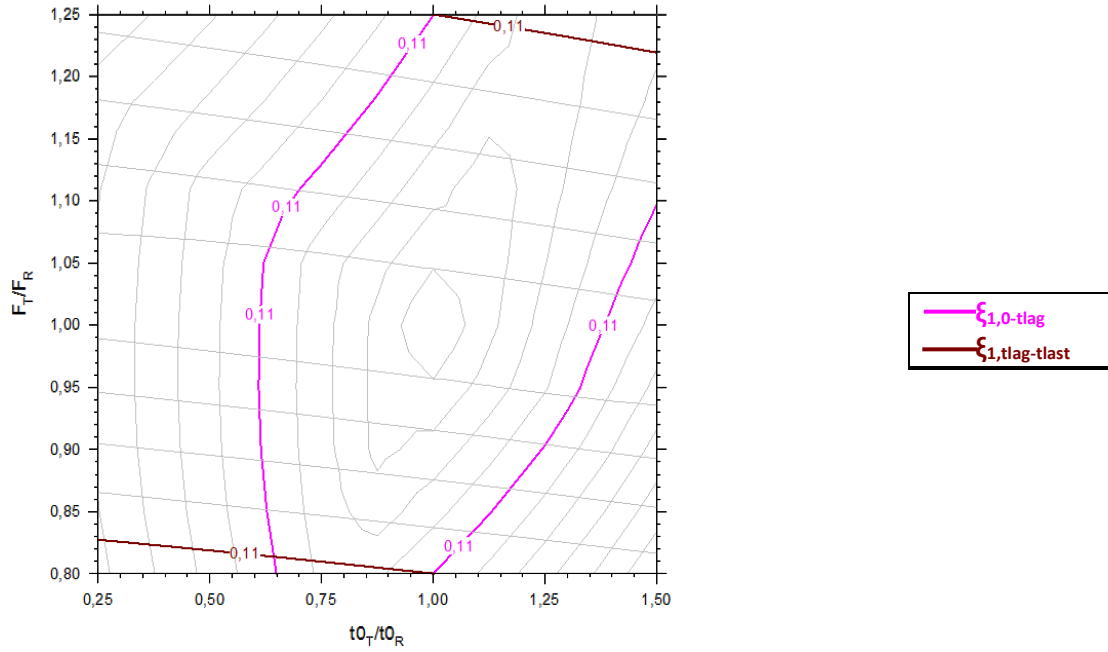
Τα ακραία σημεία τα οποία θέτουν τα όρια των παραμέτρων t_0 και F στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι τα εξής: Για τον $f_{1,i1-i2}$: $(t_{0T}/t_{0R}, F_T/F_R) = (0.67, 0.81)$, $(1, 0.80)$, $(1.50, 1.105)$, $(1.50, 1.17)$, $(1, 1.20)$, $(0.66, 0.90)$, για τον $\xi_{1,i1-i2}$: $(t_{0T}/t_{0R}, F_T/F_R) = (0.64, 0.81)$, $(1, 0.80)$, $(1.50, 1.095)$, $(1.50, 1.22)$, $(1, 1.25)$, $(0.62, 0.95)$ και για τον $\xi_{2,i1-i2}$:

$(t_{0T}/t_{0R}, F_T/F_R) = (0.67, 0.81), (1, 0.80), (1.50, 1.11), (1.50, 1.21), (1, 1.25), (0.635, 0.90)$.

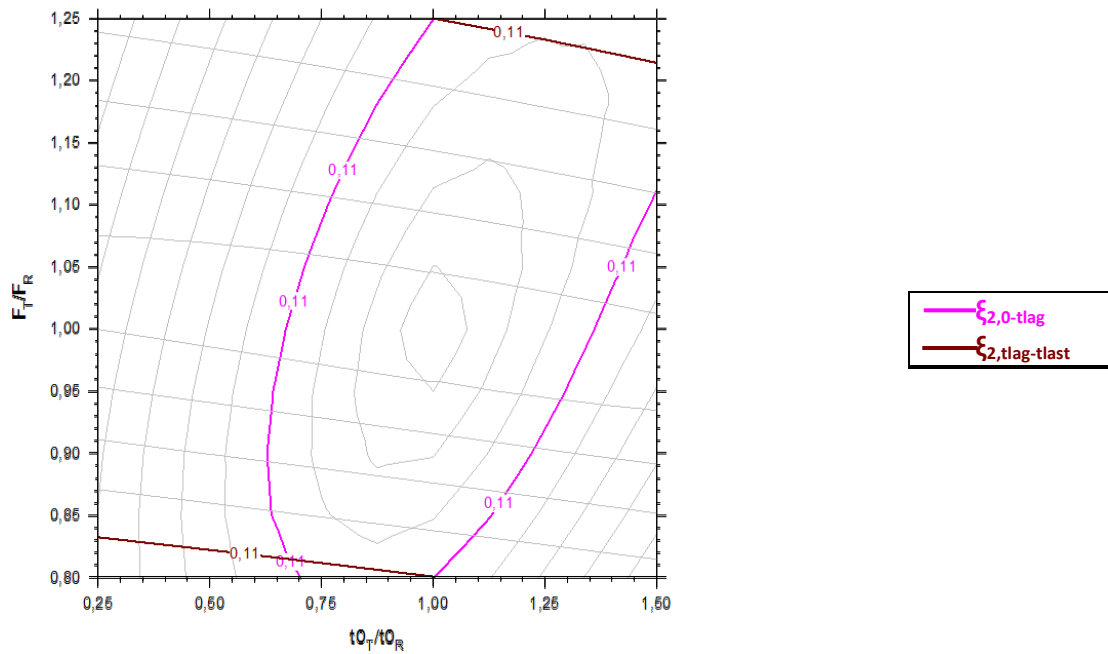
Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(t_{0T}, F_T) = (1.34, 0.81), (2, 0.80), (3, 1.105), (3, 1.17), (2, 1.20), (1.32, 0.90)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(t_{0T}, F_T) = (1.28, 0.81), (2, 0.80), (3, 1.095), (3, 1.22), (2, 1.25), (1.24, 0.95)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(t_{0T}, F_T) = (1.34, 0.81), (2, 0.80), (3, 1.11), (3, 1.21), (2, 1.25), (1.27, 0.90)$.



Σχήμα 3.45: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-tlag}$ και $f_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.46: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.47: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-tlag}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S1 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ από την προσομοίωση S1, με ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων των παραμέτρων t_0 και F , δεν έδειξαν μεγάλες διαφορές μεταξύ ενός κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας βασισμένου στους πολλαπλούς χρόνους αποκοπής που ορίζει το νέο προσχέδιο της οδηγίας του FDA σε σχέση με έναν χρόνο αποκοπής t_{lag} , σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Εξετάζοντας τις επιφάνειες που περικλείουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας για κάθε δείκτη και τις τιμές των παραμέτρων t_{0T} και F_T , για ακραίες αποδεκτές καμπύλες, που διαφοροποιούνται ανάλογα με τους χρόνους αποκοπής που υπολογίστηκαν, προκύπτει ότι οι δείκτες στα Σχήματα 3.45 έως 3.47, εμφανίζονται πιο ελαστικοί από τους αντίστοιχους στα Σχήματα 3.42 έως 3.44. Αυτό οφείλεται στο ότι οι $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$ εμφανίζουν λίγο μεγαλύτερη ευαισθησία από τους $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$ και $f_{1,tlag-tlast}$. Αξίζει να σημειωθεί ότι το διάστημα 3-7 ώρες αντιστοιχεί στην έναρξη της δεύτερης φάσης της αποδέσμευσης μέχρι περίπου το $T_{max2,R}$ (= 6.36 h) του σκευάσματος αναφοράς. Το πιο αυστηρό κριτήριο προήλθε από τον $f_{1,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει ο FDA, για αυτό το είδος σκευάσματος μεθυλφαινιδάτης.

Γ) Συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας υπολογισμένο από δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και από τις κλασσικές παραμέτρους μελέτης βιοϊσοδυναμίας

Γα) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} , και C_{max} προέκυψαν οι ακραίες τιμές των λόγων παραμέτρων t_0 και F , όπου στην προσομοίωση S1 είναι $(t_{0T}/t_{0R}, F_T/F_R) = (0.25, 0.85), (0.25, 0.96), (1.0, 1.25), (1.5, 1.05), (1.5, 1.19)$ και $(1.0, 0.80)$, ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν $(F_T, t_{0T}) = (0.5, 0.85), (0.5, 0.96), (2, 1.25), (3, 1.05), (3, 1.19)$ και $(2, 0.80)$ ¹⁰⁸. Συγκρίνοντας τις περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών και των παραμέτρων AUC και C_{max} , στους ίδιους χρόνους αποκοπής, είναι προφανές πως η AUC_{7-12} και οι $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ δεν προσφέρουν τίποτε στην ευαισθησία του κριτηρίου για τη διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από τα ελεγχόμενα. Επιπλέον και στις δύο περιπτώσεις, οι δείκτες και οι επιφάνειες που υπολογίστηκαν από 0 έως 3 ώρες και από 3 έως 7 ώρες, είναι αυτοί που θέτουν τα όρια των αποδεκτών τιμών F_T και t_{0T} . Από την άλλη πλευρά

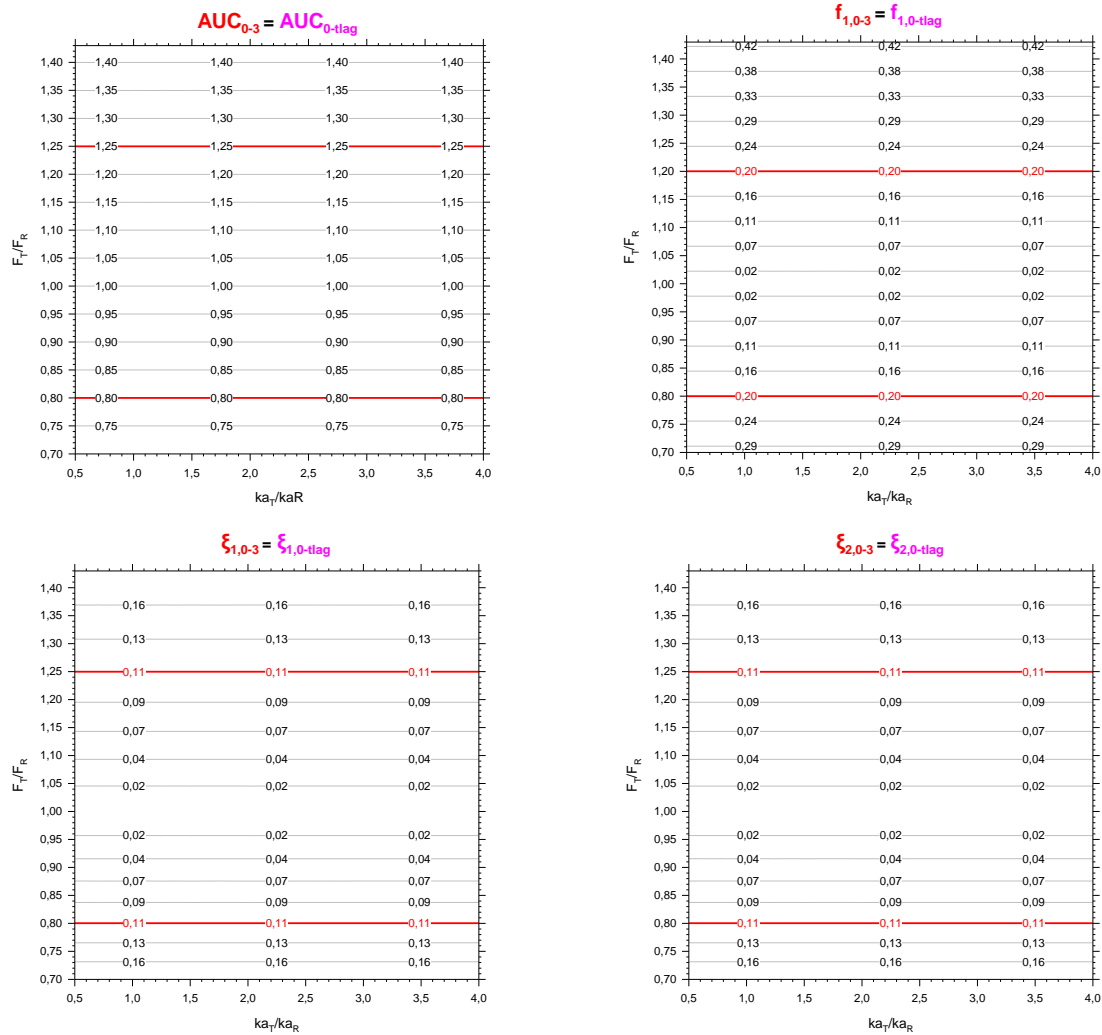
οι $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$ και $\xi_{2,0-3}$ εμφανίζονται αρκετά πιο ευαίσθητοι από την AUC_{0-3} , γεγονός που συνολικά καθιστά τους δείκτες πιο αυστηρούς από τις κλασσικές παραμέτρους AUC και C_{max} .

Γβ) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση την οδηγία του EMA.

Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-tlag} και $AUC_{tlag-tlast}$, C_{max1} και C_{max2} με ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων των παραμέτρων t_0 και F προέκυψαν τα παρακάτω ακραία σημεία: $(t_{0T}/t_{0R}, F_T/F_R) = (0.25, 0.83), (0.25, 0.96), (1.0, 1.25), (1.5, 1.05), (1.5, 1.22),$ και $(1.0, 0.80)$, ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν $(F_T, t_{0T}) = (0.5, 0.83), (0.5, 0.96), (2, 1.25), (3, 1.05), (3, 1.22)$ και $(2, 0.80)$ ¹⁰⁸. Από τη σύγκριση των παραπάνω σημείων με τα αντίστοιχα των $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, στο χρόνο αποκοπής $t_{lag} = 3$ h, που έχουμε θεωρήσει σύμφωνα με την οδηγία του EMA, προκύπτει κι εδώ, πως οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών είναι περισσότερο αυστηροί από τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, καθώς στενεύουν αρκετά τα αποδεκτά όρια των μεταβαλλόμενων παραμέτρων για τη συγκεκριμένη προσομοίωση. Συγκεκριμένα οι διαφορές εντοπίζονται κυρίως στο γεγονός ότι οι $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{2,0-tlag}$ εμφανίζονται αρκετά πιο ευαίσθητοι από την AUC_{0-tlag} , καθώς επίσης στον $f_{1,tlag-tlast}$ ο οποίος περιορίζει περισσότερο τις ακραίες τιμές των παραμέτρων που μεταβάλλονται σε σχέση με τη C_{max2} .

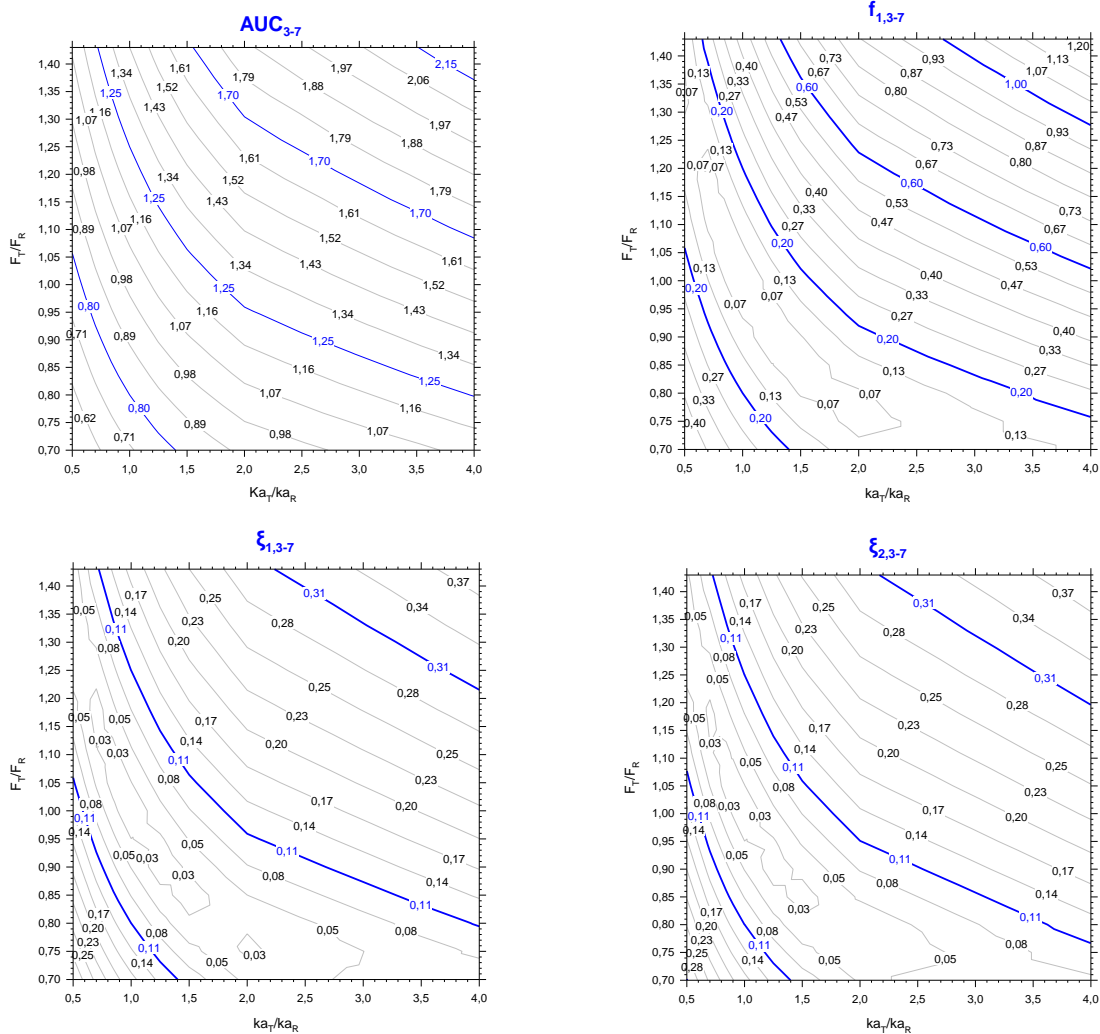
3.2.2 Προσομοίωση S2

Στα Σχήματα 3.48 έως 3.52, φαίνονται οι δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ που υπολογίστηκαν από την προσομοίωση S2 στην οποία λαμβάνει χώρα ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων k_a και F . Ακόμη για λόγους σύγκρισης, στα Σχήματα 3.48 έως και 3.51, παρατίθενται οι απεικονίσεις των λόγων (T/R) της παραμέτρου AUC_{t1-t2} ¹⁰⁸, για τα ίδια χρονικά διαστήματα που υπολογίστηκαν και οι $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$.



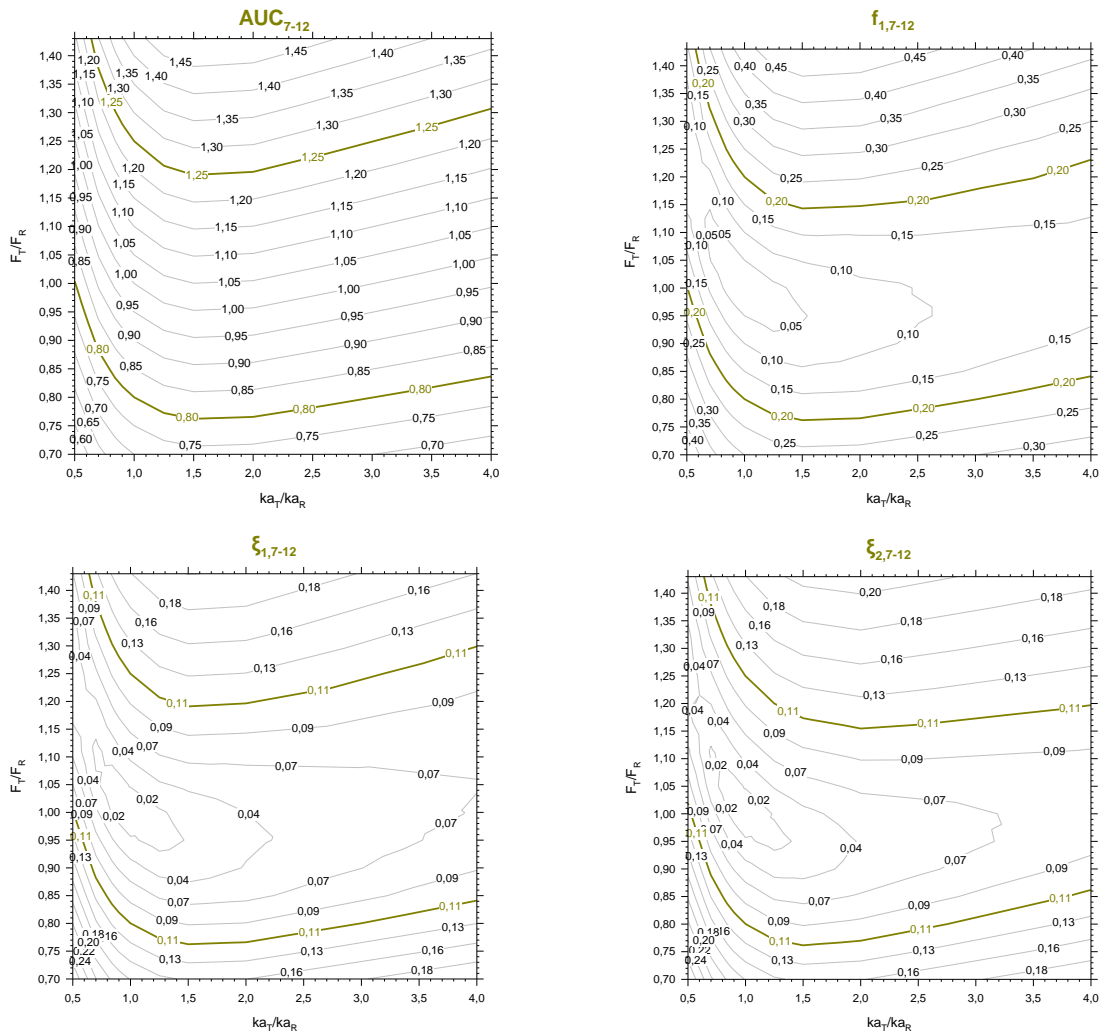
Σχήμα 3.48: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-3}$ ($= f_{1,0-tlag}$), $\xi_{1,0-3}$ ($= \xi_{1,0-tlag}$), $\xi_{2,0-3}$ ($= \xi_{2,0-tlag}$) ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{0-3} ($= AUC_{0-tlag}$)¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 3.48, τόσο η παράμετρος AUC_{0-3} όσο και οι δείκτες $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ εμφανίζουν ευαισθησία μόνο στη μεταβολή του συντελεστή σχετικής βιοδιαθεσιμότητας F , ενώ δεν επηρεάζονται καθόλου από τη μεταβολή της πρωτοταξικής σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_a , καθώς η παράμετρος αυτή δεν υπεισέρχεται στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης για χρόνους μικρότερους από το χρόνο υστέρησης της αποδέσμευσης t_{lag} . Επομένως, παρατηρείται ότι η AUC_{0-3} και οι $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ είναι λιγότερο αυστηροί από τον $f_{1,0-3}$. Να σημειωθεί ότι, η παράμετρος AUC_{0-3} και οι δείκτες $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ ταυτίζονται με τη παράμετρο AUC_{0-tlag} και τους δείκτες $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$ αντίστοιχα, για το συγκεκριμένο σκεύασμα αφού $t_{lag}=3h$.



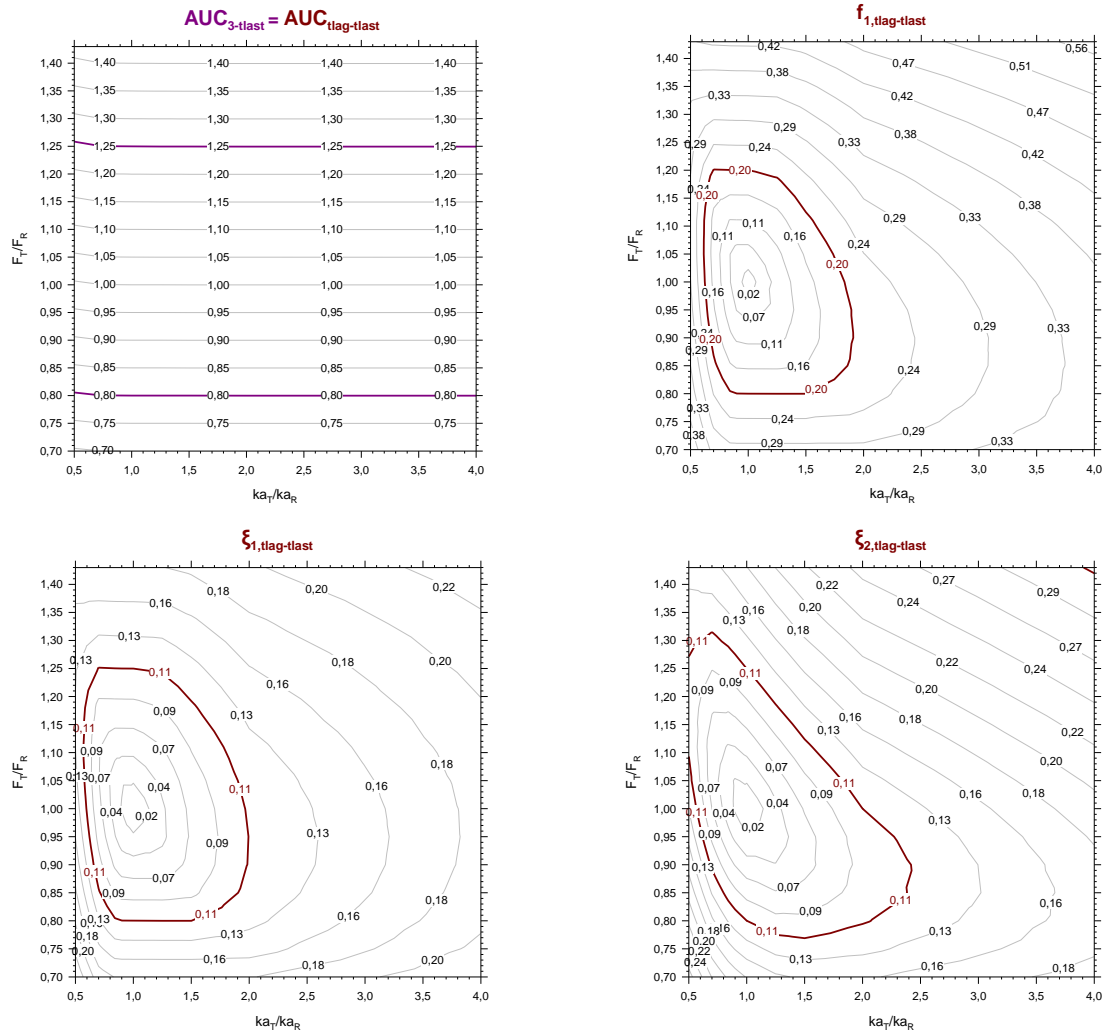
Σχήμα 3.49: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{3-7} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Από το Σχήμα 3.49 παρατηρούμε πως υπάρχει ευαισθησία της παραμέτρου και των δεικτών, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι F_T/F_R και k_{aT}/k_{aR} . Μάλιστα η παράμετρος AUC_{3-7} εμφανίζεται λιγότερο αυστηρή σε σχέση με τους $f_{1,3-7}$ και $\xi_{2,3-7}$, ενώ φαίνεται το ίδιο αυστηρή με τον $\xi_{1,3-7}$. Από την άλλη πλευρά συγκρίνοντας τους δείκτες μεταξύ τους, ο $f_{1,3-7}$ εμφανίζεται πιο αυστηρός από τον $\xi_{2,3-7}$, ενώ και οι δύο αυτοί δείκτες είναι αυστηρότεροι από τον $\xi_{1,3-7}$.



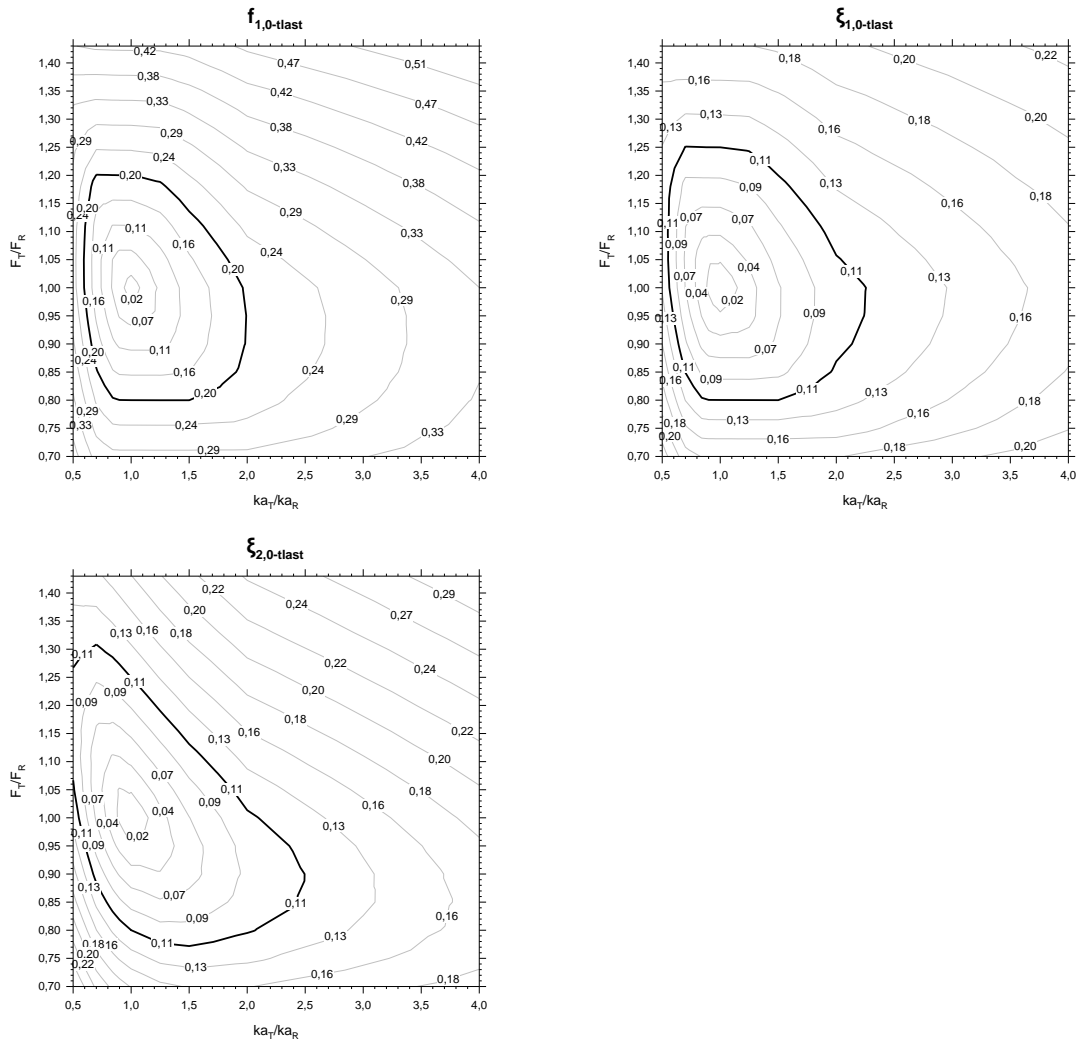
Σχήμα 3.50: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{7-12} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Σύμφωνα με το Σχήμα 3.50, στο διάστημα από $t = 7h$ έως $t = 12h$, η ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων F και k_a , επιδρούν στον τρόπο που μεταβάλλονται η παράμετρος AUC και οι δείκτες $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$. Γενικά παρατηρείται πιο έντονη η επίδραση από τη μεταβολή του λόγου F_T/F_R . Πιο ειδικά η παράμετρος AUC_{7-12} , εμφανίζεται λιγότερο αυστηρή από τους δείκτες, σε αυτό το χρονικό διάστημα. Εξετάζοντας τους δείκτες μεταξύ τους, διαπιστώνεται ότι ο $\xi_{2,7-12}$, είναι πιο αυστηρός από τους άλλους δύο, ενώ ανάμεσα στον $f_{1,7-12}$ και τον $\xi_{1,7-12}$, αυστηρότερος εμφανίζεται ο πρώτος.



Σχήμα 3.51: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου $AUC_{3-tlast}$ ($=AUC_{tlag-tlast}$)¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Από τις περιγραμμικές απεικονίσεις του Σχήματος 3.51, η παράμετρος $AUC_{tlag-tlast}$ εμφανίζει ευαισθησία μόνο στην μεταβολή του λόγου F_T/F_R . Αντιθέτως, οι $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$ εμφανίζουν ευαισθησία στην ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων των παραμέτρων F και k_a . Παρατηρώντας τα διαγράμματα, είναι προφανές ότι η $AUC_{tlag-tlast}$ είναι αρκετά πιο ελαστική συγκριτικά με τις υπόλοιπες απεικονίσεις. Όσον αφορά τους δείκτες, ο $\xi_{2,tlag-tlast}$ εμφανίζεται ως ο λιγότερο αυστηρός, ενώ μελετώντας τις απεικονίσεις των άλλων δύο, διαπιστώνεται πως ο $f_{1,tlag-tlast}$ είναι πιο αυστηρός από τον $\xi_{1,tlag-tlast}$. Να σημειωθεί ότι, η παράμετρος $AUC_{3-tlast}$ ταυτίζεται με την παράμετρο $AUC_{tlag-tlast}$, για το συγκεκριμένο σκεύασμα αφού έχει θεωρηθεί $t_{lag} = 3h$.



Σχήμα 3.52: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.

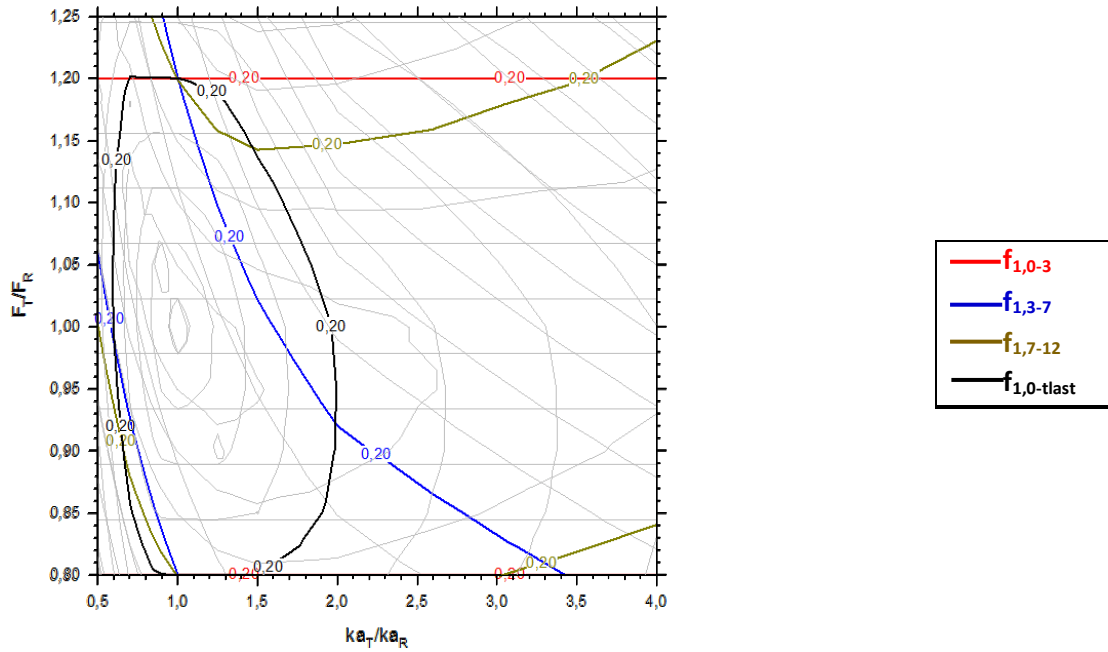
Από το Σχήμα 3.52, φαίνεται ότι οι $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$ και $\xi_{2,0-tlast}$, εμφανίζουν ευαισθησία, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι T/R των παραμέτρων F και k_a . Συγκρίνοντας τις περιγραμμικές απεικονίσεις και τις επιφάνειες που εσωκλείουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας κάθε δείκτη, προκύπτει ότι ο $\xi_{2,0-tlast}$ εμφανίζεται πιο ελαστικός από τους άλλους δύο επιτρέποντας αποκλίσεις του λόγου $F_T/F_R > 1.25$ και $F_T/F_R < 0.80$, ενώ ο $f_{1,0-tlast}$ είναι εμφανώς πιο αυστηρός από τον $\xi_{1,0-tlast}$.

A) Κριτήριο Βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

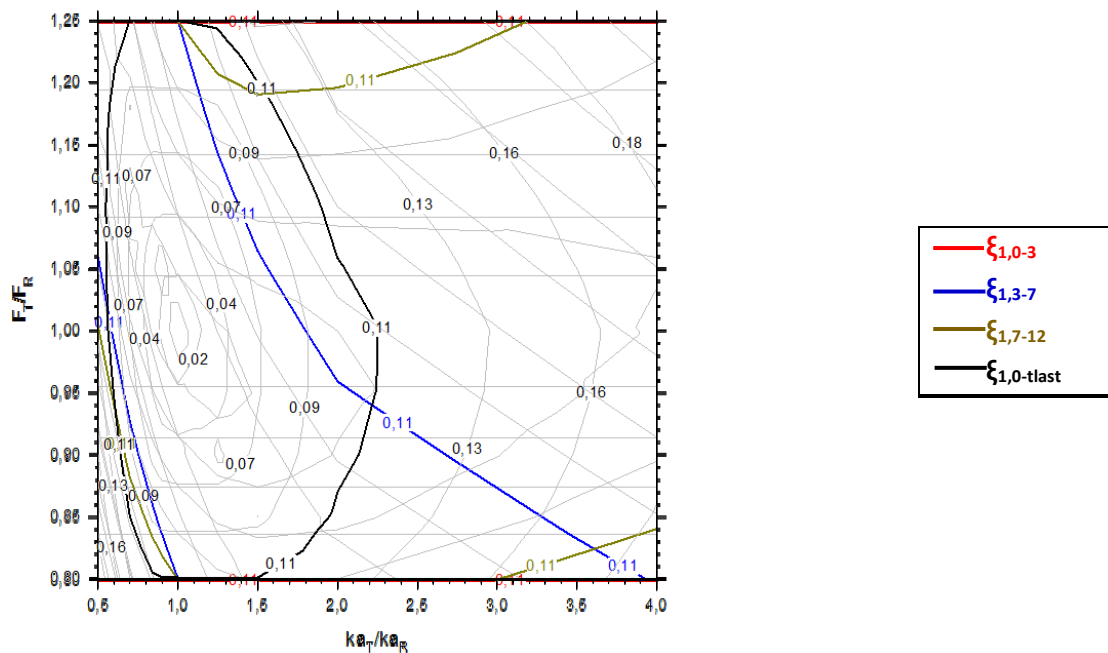
Η συνδυασμένη απεικόνιση των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής, που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA για τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας AUC και C_{max} , για την προσομοίωση S2, και με βάση τα όρια βιοϊσοδυναμίας κάθε δείκτη, φαίνεται στα Σχήματα 3.53, 3.54 και 3.55. Παρατηρώντας τα παρακάτω σχήματα, φαίνεται πως οι δείκτες που καθορίζουν τις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων F_T/F_R και k_{aT}/k_{aR} , είναι εκείνοι που υπολογίστηκαν στα χρονικά διαστήματα από 0 έως 3, από 3 έως 7 ώρες και από 0 έως $t_{last} = 48$ ώρες. Αντίθετα οι $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{2,7-12}$ δε δείχνουν να προσφέρουν κάτι στο κριτήριο για τη διαφοροποίηση των σκευασμάτων.

Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F , που επιτρέπουν τα αποδεκτά όρια των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι τα παρακάτω: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, F_T/F_R) = (1, 0.80), (1.5, 0.80), (2, 0.92), (1, 1.20), (0.70, 1.20), (0.6, 0.985)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, F_T/F_R) = (1, 0.80), (1.5, 0.80), (2.2, 0.94), (1, 1.25), (0.7, 1.25), (0.55, 1.10), (0.58, 1.01)$ και για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, F_T/F_R) = (1, 0.80), (2.1, 0.80), (2.48, 0.91), (2.5, 0.89), (1.2, 1.17), (0.85, 1.25)$ και $(0.5, 1.25)$.

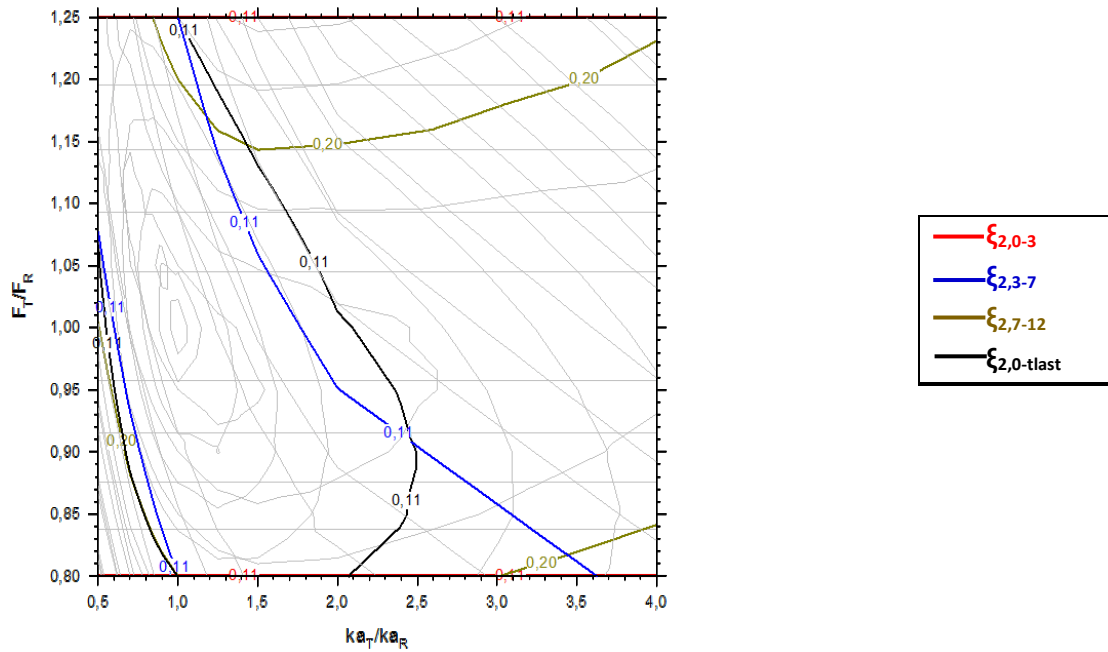
Μετά τις αναγωγές προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, F_T) = (0.25, 0.80), (0.375, 0.80), (0.5, 0.92), (0.25, 1.20), (0.175, 1.20), (0.15, 0.985)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, F_T) = (0.25, 0.80), (0.375, 0.80), (0.55, 0.94), (0.25, 1.25), (0.175, 1.25), (0.1375, 1.10), (0.145, 1.01)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}, F_T) = (0.25, 0.80), (0.525, 0.80), (0.62, 0.91), (0.625, 0.89), (0.3, 1.17), (0.2125, 1.25)$ και $(0.125, 1.25)$. Όπως προκύπτει από τα ανωτέρω ακραία σημεία των περιγραμμικών απεικονίσεων και συγκρίνοντας τις επιφάνειες των τριών διαγραμμάτων μεταξύ τους, διαπιστώνεται ότι ο δείκτης $f_{1,t1-t2}$ εμφανίζεται ως ο πιο αυστηρός, κυρίως εξαιτίας του $f_{1,0-tlast}$ ο οποίος σε συνδυασμό με τον $f_{1,0-3}$ και τον $f_{1,3-7}$, δεν επιτρέπει μεγάλες αποκλίσεις στις τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} ($0.6 < k_{aT}/k_{aR} < 2$), ενώ ο δείκτης $\xi_{2,t1-t2}$ δείχνει πιο ελαστικός από τον $\xi_{1,t1-t2}$.



Σχήμα 3.53: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-3}$, $f_{1,3-7}$, $f_{1,7-12}$ και $f_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $f_{1,11-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.54: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{1,11-12}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.



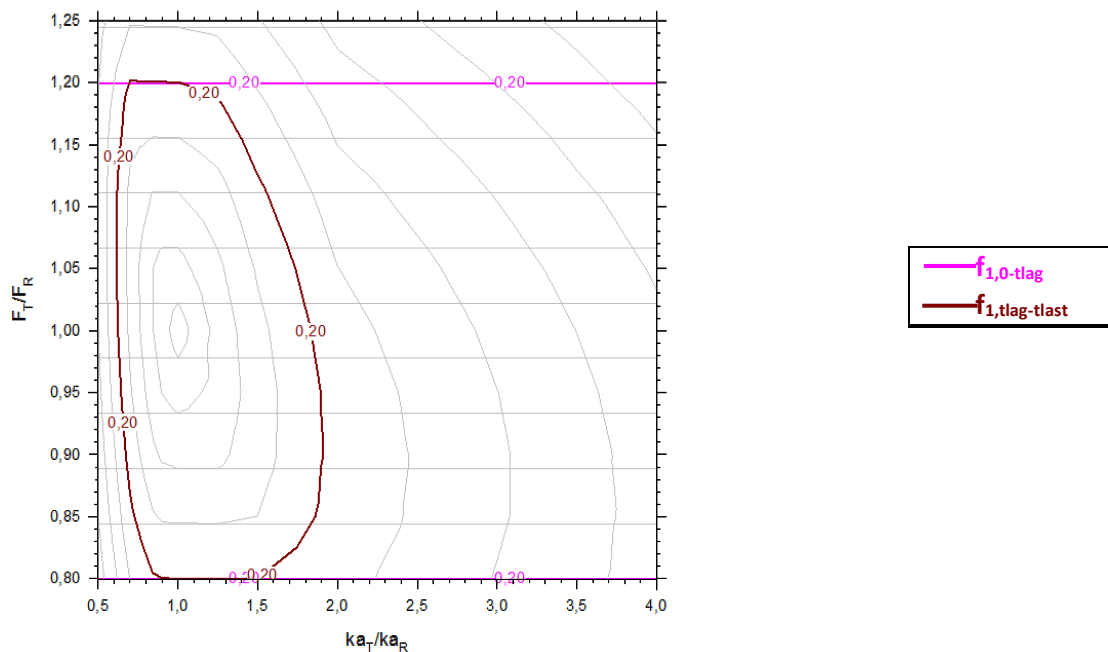
Σχήμα 3.55: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-3}$, $\xi_{2,3-7}$, $\xi_{2,7-12}$ και $\xi_{2,0-tlast}$ που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{2,i1-i2}$ στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.

B) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του EMA

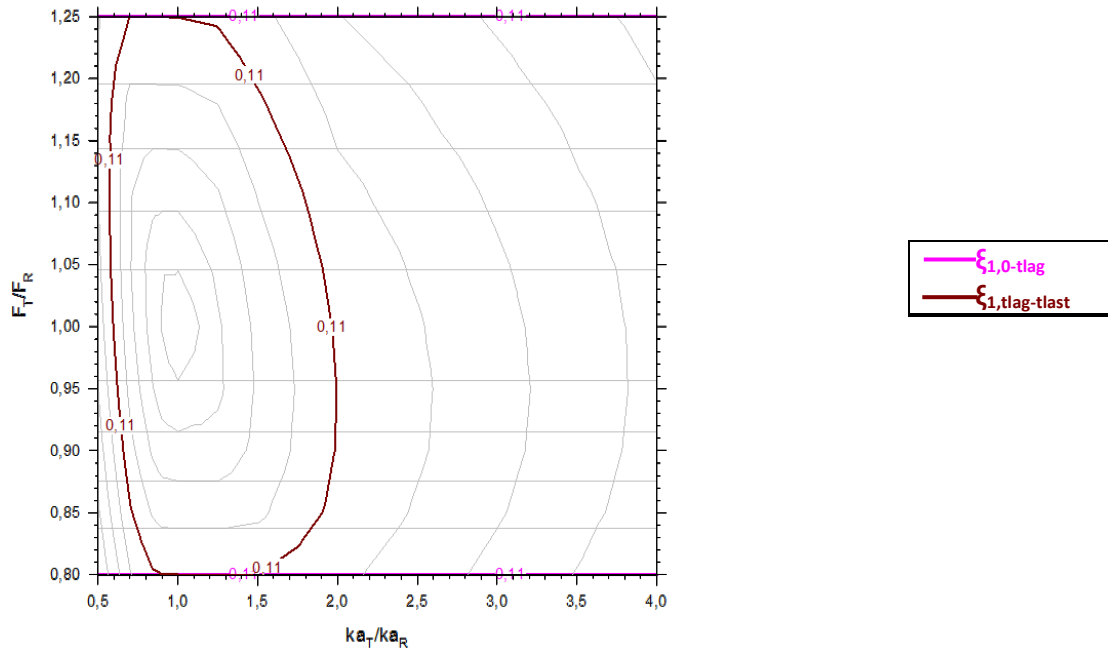
Στα Σχήματα 3.56, 3.57 και 3.58 φαίνεται ο συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,i1-i2}$, $\xi_{1,i1-i2}$ και $\xi_{2,i1-i2}$ για τα χρονικά διαστήματα από $t = 0h$ έως $t = t_{lag}$ και από $t = t_{lag}$ έως $t = t_{last}$, για την προσομοίωση S2 και με βάση τα όρια βιοϊσοδυναμίας κάθε δείκτη. Παρατηρώντας τις παρακάτω απεικονίσεις, και οι τρεις δείκτες εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι κινητικά στο δεύτερο χρονικό διάστημα που ταυτίζεται με τη δεύτερη (βραδεία) φάση της αποδέσμευσης. Μάλιστα ο $\xi_{2,t_{lag}-t_{last}}$ στον άξονα μεταβολής του λόγου k_{aT}/k_{aR} επιτρέπει τιμές από 0.5 έως 2.5, ενώ ο πιο αυστηρός $f_{1,t_{lag}-t_{last}}$, στενεύει τις αποδεκτές τιμές από 0.6 έως 1.5, περίπου. Ακόμη, είναι προφανές ότι, οι $\xi_{1,0-t_{lag}}$ και $\xi_{2,0-t_{lag}}$ είναι πιο χαλαροί καθώς επιτρέπουν τιμές του λόγου F_T/F_R από 0.80 έως 1.25, ενώ ο $f_{1,0-t_{lag}}$ περιορίζει μέχρι 1.20.

Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F , στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι οι παρακάτω: Για τον δείκτη f_1 : $(k_{aT}/k_{aR}, F_T/F_R) = (0.9, 0.80), (1.5, 0.80), (1.9, 0.90), (1.05, 1.20), (0.7, 1.20), (0.62, 1.05)$, για τον δείκτη ξ_1 : $(k_{aT}/k_{aR}, F_T/F_R) = (0.9, 0.80), (1.5, 0.80), (2, 0.95), (1, 1.25), (0.7, 1.25), (0.55, 1.10)$ και για τον δείκτη ξ_2 : $(k_{aT}/k_{aR}, F_T/F_R) = (1, 0.80), (2.1, 0.80), (2.43, 0.90), (1, 1.25), (0.5, 1.09)$ και $(0.5, 1.25)$.

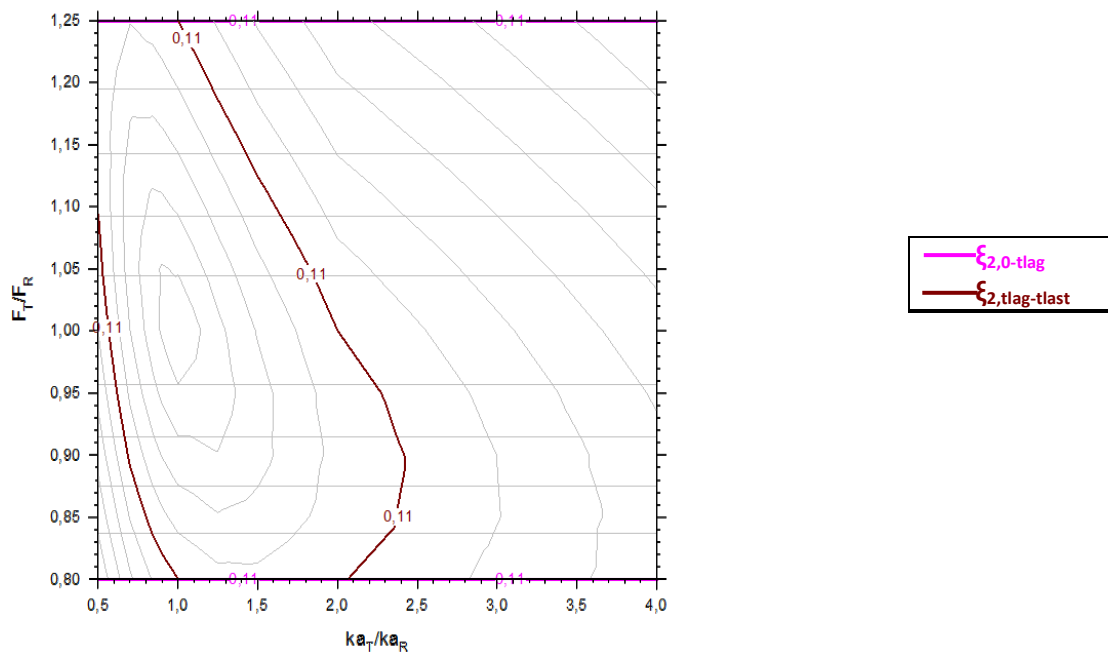
Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον δείκτη f_1 : $(k_{aT}, F_T) = (0.225, 0.80), (0.375, 0.80), (0.475, 0.90), (0.263, 1.20), (0.175, 1.20), (0.155, 1.05)$, για τον δείκτη ξ_1 : $(k_{aT}, F_T) = (0.225, 0.80), (0.375, 0.80), (0.5, 0.95), (0.25, 1.25), (0.175, 1.25), (0.1375, 1.10)$ και τέλος για τον δείκτη ξ_2 : $(k_{aT}, F_T) = (0.25, 0.80), (0.525, 0.80), (0.6075, 0.90), (0.25, 1.25), (0.125, 1.09)$ και $(0.125, 1.25)$.



Σχήμα 3.56: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-tlag}$ και $f_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.57: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.58: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-tlag}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$ στο χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h) σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S2 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Εάν συγκριθούν τα αποτελέσματα των σχημάτων 3.53, 3.54 και 3.55 με τα αυτά των σχημάτων 3.56, 3.57 και 3.58 αντιστοίχως για κάθε δείκτη, για την προσομοίωση S2 με ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων k_a και F , μπορεί να διαπιστωθεί ότι η εκτίμηση των δεικτών σε πολλαπλούς χρόνους αποκοπής, αντί της εκτίμησής τους σε έναν χρόνο αποκοπής t_{lag} , που ταυτίζεται με την έναρξη της δεύτερης φάσης αποδέσμευσης του φαρμάκου, απέφερε κάποιες διαφορές στις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων k_{aT}/k_{aR} και F_T/F_R . Από τη σύγκριση των επιφανειών που περικλείουν οι ακραίες αποδεκτές καμπύλες των δεικτών, παρατηρούμε ότι οι δείκτες που υπολογίστηκαν σύμφωνα με τους χρόνους αποκοπής που ορίζει η νέα οδηγία του FDA εμφανίζονται πιο αυστηροί από αυτούς, που υπολογίστηκαν σε δύο χρονικές περιόδους σύμφωνα με τις φάσεις αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας, όπως ορίζει η οδηγία του EMA. Η διαφοροποίηση που παρατηρείται οφείλεται στην επιτρεπτή καμπύλη κάθε δείκτη που υπολογίστηκε στο χρονικό διάστημα από $t = 3h$ έως $t = 7h$. Αξίζει να σημειωθεί ότι το χρονικό αυτό διάστημα αντιστοιχεί στην έναρξη της δεύτερης φάσης της αποδέσμευσης μέχρι περίπου τον χρόνο που παρατηρείται η μέγιστη συγκέντρωση της φάσης αυτής για το σκεύασμα αναφοράς ($T_{max2,R} = 6.34 h$).

Γ) Συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και με βάση τις κλασσικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους

Γα) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Οι ακραίες τιμές των λόγων (T/R) των παραμέτρων για τη ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F , από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} και C_{max} , όπως προέκυψαν στην προσομοίωση S2 είναι (k_{aT}/k_{aR} , F_T/F_R)= (0.5, 1.11), (3.1, 0.80), (3.5, 0.82), (1.0, 0.80), (1.0, 1.25) και (0.5, 1.25), ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν (k_{aT} , F_T)= (0.125, 1.11), (0.775, 0.8), (0.875, 0.82), (0.25, 0.80), (0.25, 1.25) και (0.125, 1.25)¹⁰⁸. Από τις περιγραμμικές απεικονίσεις παρατηρείται ότι τόσο στους δείκτες όσο και στις κλασσικές παραμέτρους, ο υπολογισμός τους στο διάστημα 7 έως 12 ώρες είχε αμελητέα συνεισφορά στην ευαισθησία του κριτηρίου. Κατά συνέπεια οι σημαντικοί δείκτες για τον καθορισμό των ακραίων αποδεκτών τιμών των k_{aT} και F_T είναι οι δείκτες που υπολογίζονται για τα διαστήματα 0-3, 3-7 ώρες και 0- t_{last} . Αντίστοιχα σημαντικές παράμετροι για το

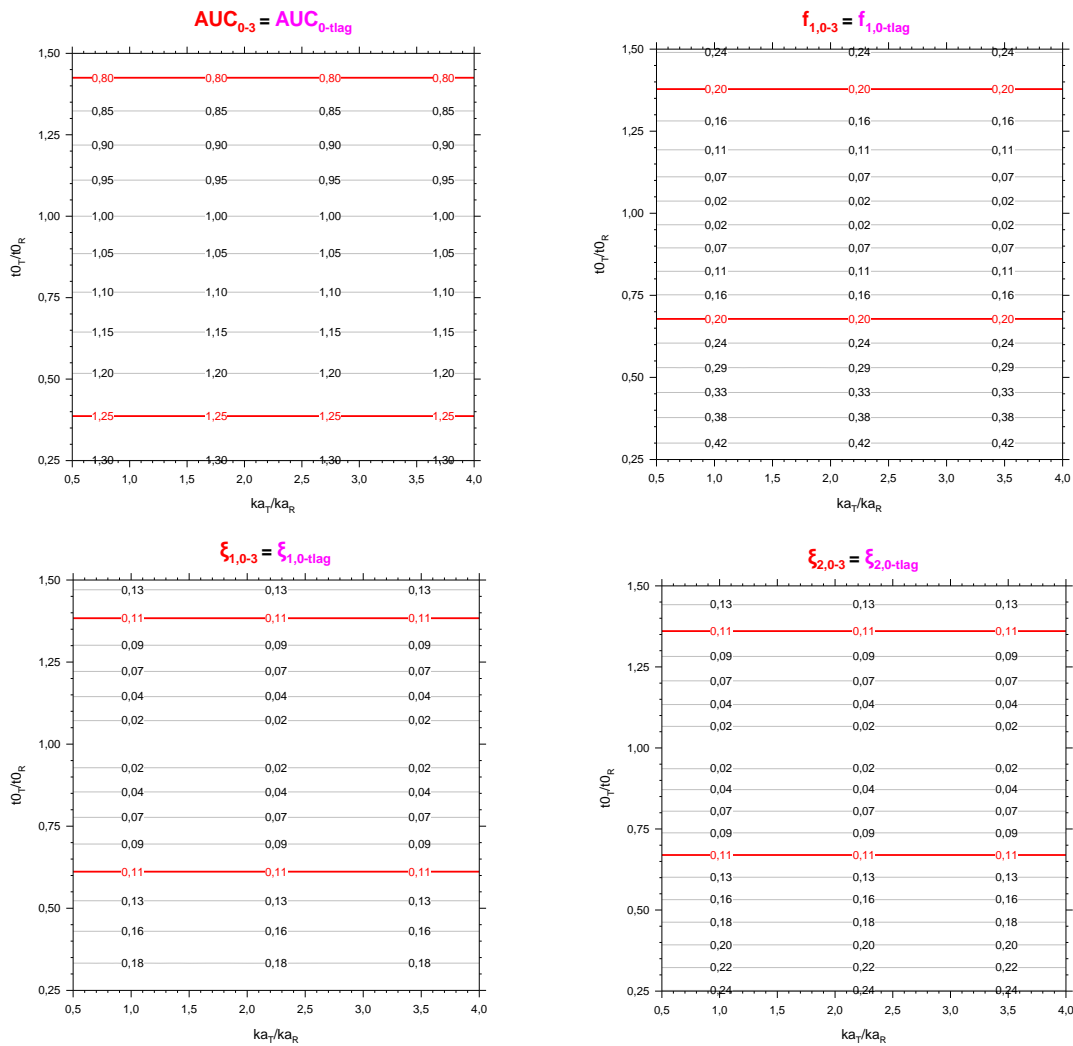
κριτήριο του FDA είναι η AUC_{0-3} , $AUC_{0-tlast}$ και η C_{max} (αντί της AUC_{3-7}). Μετά από σύγκριση επιφανειών και ακραίων αποδεκτών σημείων των δεικτών και των παραμέτρων AUC και C_{max} , στους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, προκύπτει ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας που υπολογίστηκε με βάση τους $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ είναι αυστηρότερο από αυτό που βασίστηκε στις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας, AUC και C_{max} .

Γβ) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση την οδηγία του EMA.

Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-tlag} , $AUC_{tlag-tlast}$, C_{max1} και C_{max2} προέκυψαν οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για τη ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και F και στην προσομοίωση S2 είναι $(k_{aT}/k_{aR}, F_T/F_R) = (0.5, 1.11)$, $(3.8, 0.80)$, $(1.0, 0.80)$ και $(1.0, 1.25)$, ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν $(k_{aT}, F_T) = (0.125, 1.11)$, $(0.95, 0.8)$, $(0.25, 0.80)$ και $(0.25, 1.25)$ ¹⁰⁸. Από τη σύγκριση των επιφανειών αλλά και των ακραίων επιτρεπτών τιμών των παραμέτρων F_T και k_{aT} , που προκύπτουν από τις περιγραμμικές απεικονίσεις των σχημάτων 3.22, 3.23 και 3.24, με αυτά που μόλις παρατέθηκαν παρατηρείται ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας βασισμένο στους δείκτες είναι πιο αυστηρό σε σχέση με αυτό των AUC και C_{max} . Αυτό οφείλεται κυρίως στους $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$ οι οποίοι περιορίζουν αρκετά τα αποδεκτά όρια των τιμών της πρωτοταξικής σταθεράς k_{aT} για μικρές τιμές του F_T συγκριτικά με τη $C_{max,2}$. Εξαιρεση αποτελούν δύο πολύ μικρές περιοχές που ορίζονται από ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων F_T και k_{aT} προς την ίδια κατεύθυνση (αύξηση ή μείωση). Αξίζει να τονιστεί ότι οι μικρές αυτές περιοχές βρίσκονται εκτός των ορίων που καθορίζει η παράμετρος $C_{max,2}$ και όχι κάποια μερική επιφάνεια.

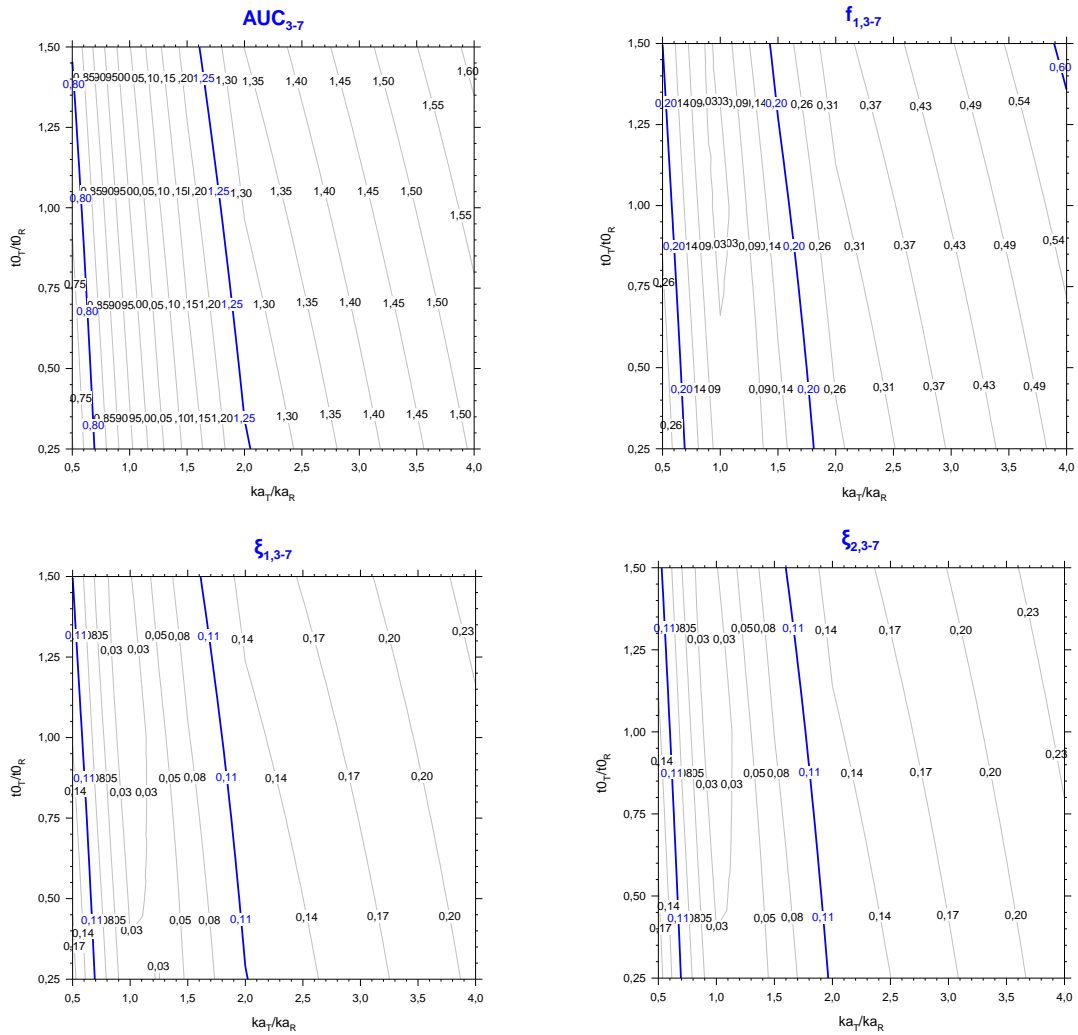
3.2.3 Προσομοίωση S3

Στα Σχήματα από 3.59 έως 3.63 φαίνονται οι περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ που υπολογίστηκαν από την προσομοίωση S3 στην οποία λαμβάνει χώρα ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων k_a και t_0 (k_0). Ακόμη για λόγους σύγκρισης στα Σχήματα 3.59 έως 3.62, παρατίθενται οι απεικονίσεις των λόγων (T/R) της παραμέτρου AUC_{t1-t2} ¹⁰⁸ για τα ίδια χρονικά διαστήματα που υπολογίστηκαν και οι $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$.



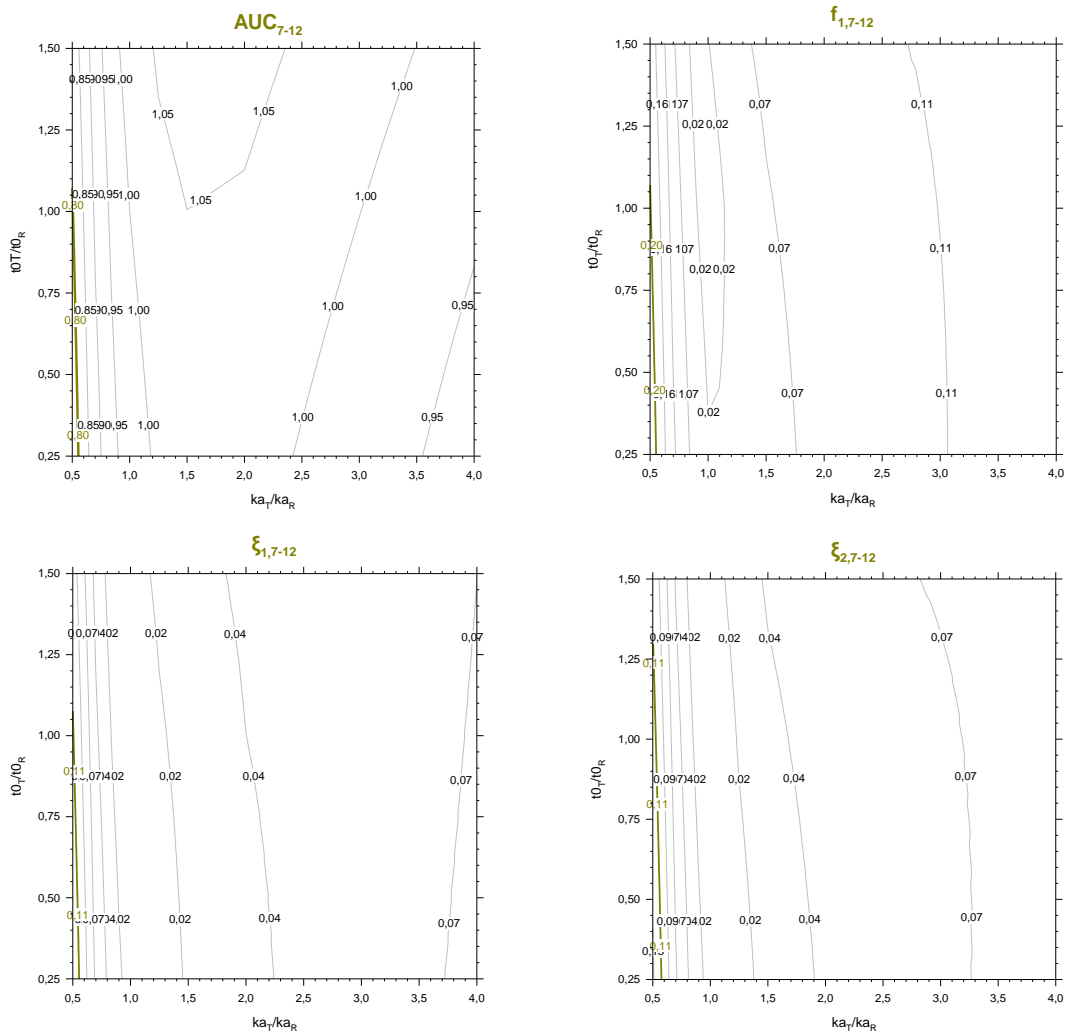
Σχήμα 3.59: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-3}$ ($= f_{1,0-tlag}$), $\xi_{1,0-3}$ ($= \xi_{1,0-tlag}$) και $\xi_{2,0-3}$ ($= \xi_{2,0-tlag}$) ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{0-3} ($= AUC_{0-tlag}$)¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Με βάση το Σχήμα 3.59, το οποίο περιλαμβάνει τις περιγραμμικές απεικονίσεις του λόγου (T/R) της AUC_{0-3} ($= AUC_{0-tlag}$), και των δεικτών $f_{1,0-3}$ ($= f_{1,0-tlag}$), $\xi_{1,0-3}$ ($= \xi_{1,0-tlag}$) και $\xi_{2,0-3}$ ($= \xi_{2,0-tlag}$) σε συνάρτηση με τους λόγους k_{aT}/k_{aR} και t_{0T}/t_{0R} , διαπιστώνεται ότι, τόσο η μερική επιφάνεια όσο και οι δείκτες, δεν εμφανίζουν καμία ευαισθησία στην αλλαγή της πρωτοταξικής σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_a . Αυτό ήταν αναμενόμενο εφόσον η k_a αφορά τη δεύτερη φάση της αποδέσμευσης για χρόνους $t > t_{lag}$. Ακόμη η AUC_{0-3} εμφανίζεται λιγότερο αυστηρή σε σχέση με τους δείκτες, ενώ παρατηρώντας τις απεικονίσεις των δεικτών, λιγότερο αυστηρός φαίνεται ο $\xi_{1,0-3}$. Ανάμεσα στους $f_{1,0-3}$ και $\xi_{2,0-3}$, ο δεύτερος δείχνει ελάχιστα πιο αυστηρός.



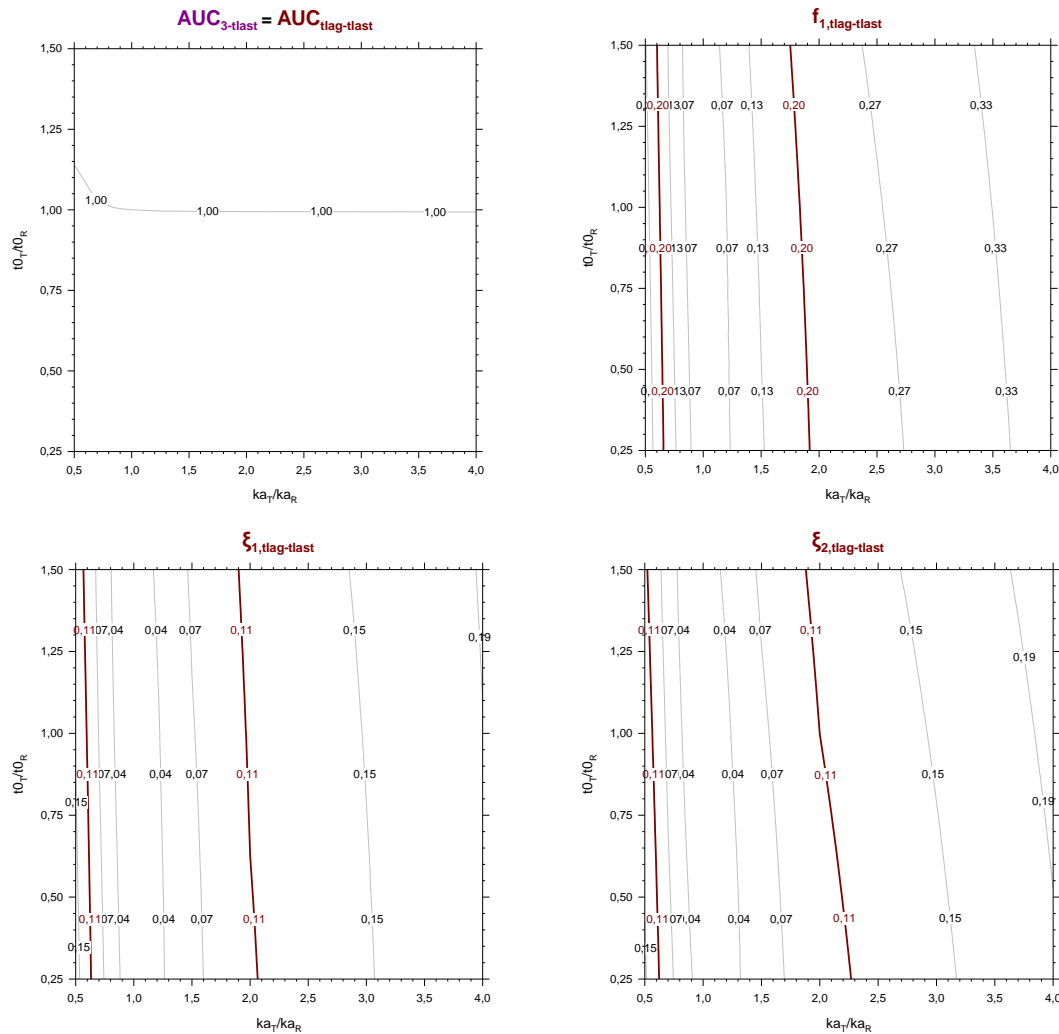
Σχήμα 3.60: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{2,3-7}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{3-7} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Στο Σχήμα 3.60, κατά το χρονικό διάστημα από $t = 3h$ έως $t = 7h$, φαίνεται πως δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές στη συμπεριφορά της παραμέτρου AUC και των δεικτών, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} και μάλιστα δείχνουν να επηρεάζονται πολύ περισσότερο από τη σταθερά του ρυθμού απορρόφησης. Συγκρίνοντας τα παραπάνω διαγράμματα, η AUC_{3-7} παρουσιάζει παρόμοια ευαισθησία με τους $\xi_{1,3-7}$ και $\xi_{2,3-7}$. Αυστηρότερος δείχνει να είναι ο δείκτης $f_{1,3-7}$.



Σχήμα 3.61: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου AUC_{7-12} ¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.

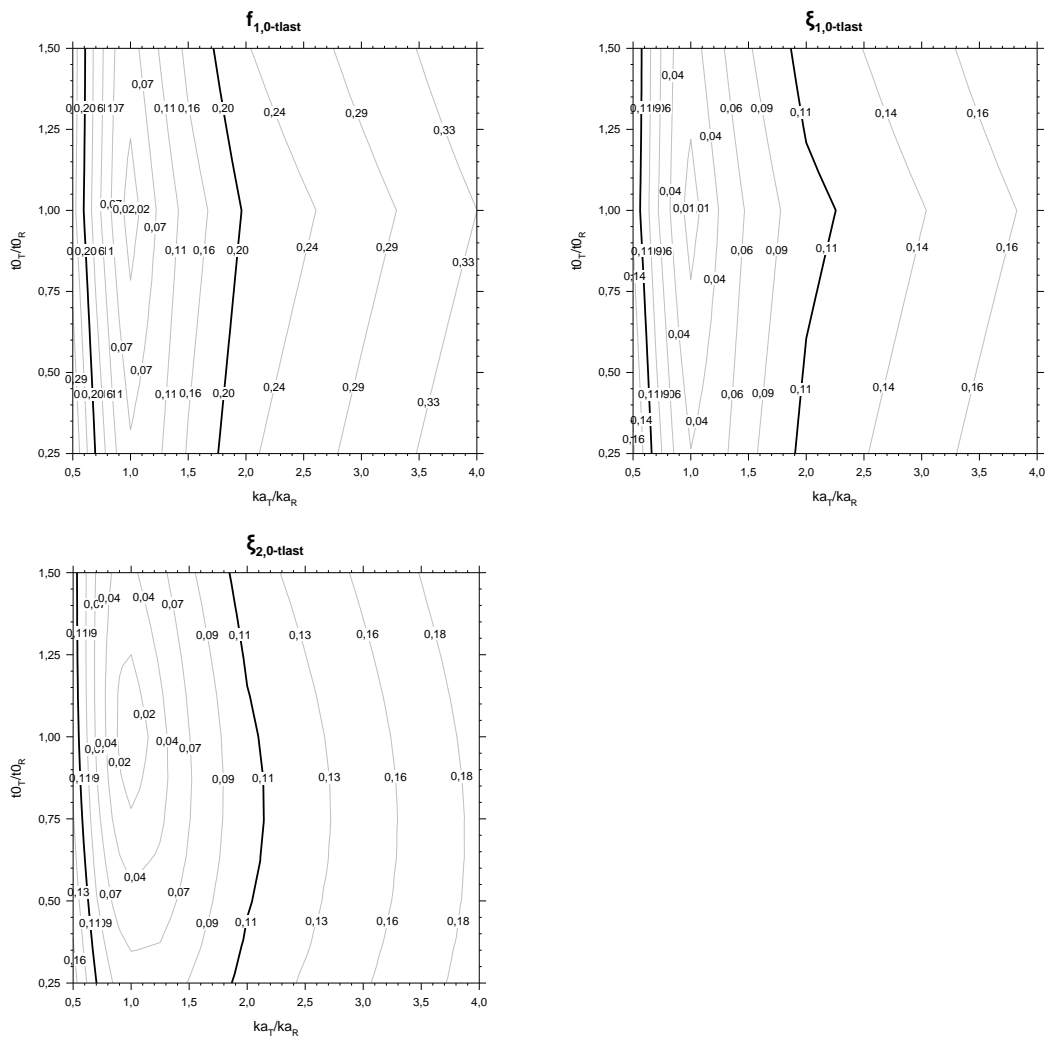
Από το Σχήμα 3.61, φαίνεται ότι τόσο η παράμετρος AUC_{7-12} όσο και οι δείκτες $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ δεν παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στην ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του μοντέλου για τις τιμές t_{0T} και k_{aT} που μελετήθηκαν. Επιπλέον, φαίνεται να εξαρτώνται σχεδόν αποκλειστικά από τη μεταβολή της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης k_a .



Σχήμα 3.62: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$, ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} . Για λόγους σύγκρισης παρατίθεται η περιγραμμική απεικόνιση του λόγου T/R της παραμέτρου $AUC_{3-tlast}$ ($=AUC_{tlag-tlast}$)¹⁰⁸. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Σύμφωνα με το Σχήμα 3.62, παρατηρείται διαφορετική συμπεριφορά της παραμέτρου $AUC_{tlag-tlast}$ σε σχέση με τους $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$. Συγκεκριμένα, ο λόγος της $AUC_{tlag-tlast}$ εμφανίζει μια πολύ μικρή ευαισθησία μόνο στην αλλαγή του χρόνου μηδενοταξικής απορρόφησης t_0 , φαίνεται όμως ότι είναι μέσα στα επιτρεπτά όρια για κάθε τιμή που πήραν οι μεταβλητές t_0 και k_a στη συγκεκριμένη προσομοίωση. Σε αντίθεση με την $AUC_{tlag-tlast}$, οι $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$ παρουσιάζουν ευαισθησία, καθώς μεταβάλλονται οι λόγοι t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} και μάλιστα, για μικρές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} (<1) δείχνουν να εξαρτώνται σχεδόν αποκλειστικά από τη μεταβολή της σταθεράς k_a που χαρακτηρίζει τη δεύτερη φάση της αποδέσμευσης.

Συγκρίνοντας τις απεικονίσεις των δεικτών, προκύπτει ότι ο $\xi_{2,tlag-tlast}$ είναι ο πιο χαλαρός, ενώ ο $f_{1,tlag-tlast}$ ο πιο αυστηρός.



Σχήμα 3.63: Περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$, $\xi_{2,0-tlast}$ ως προς την ταυτόχρονη μεταβολή των λόγων t_{0T}/t_{0R} και k_{aT}/k_{aR} . Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.

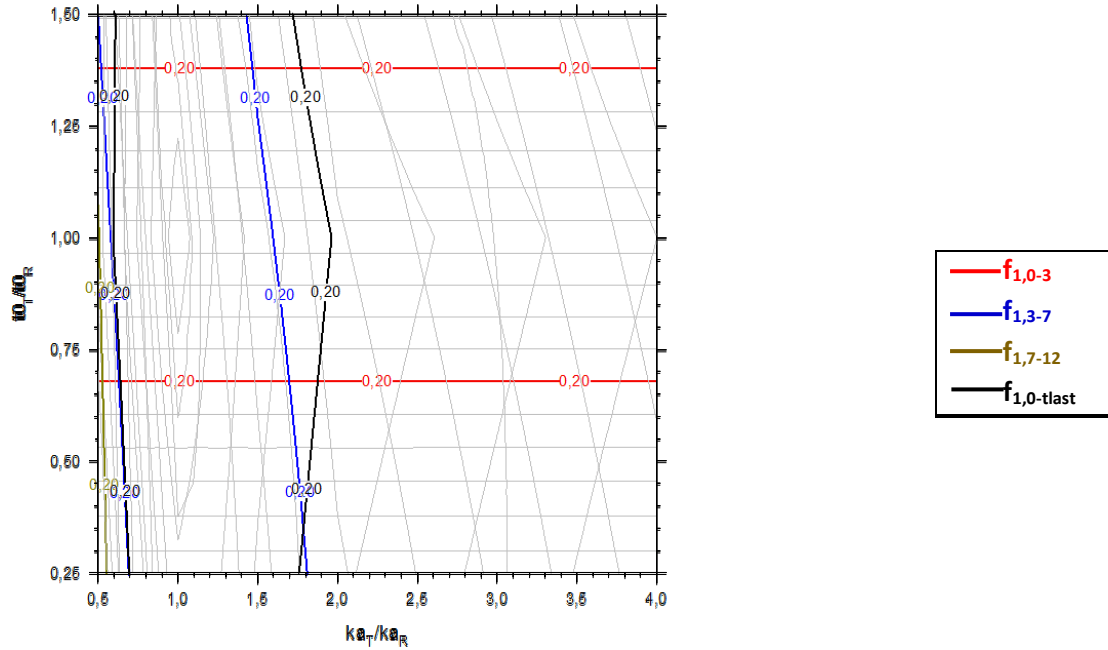
Τέλος στο Σχήμα 3.63, φαίνεται η ευαισθησία των $f_{1,0-tlast}$, $\xi_{1,0-tlast}$ και $\xi_{2,0-tlast}$ στις ταυτόχρονες αλλαγές των παραμέτρων t_{0T} και k_{aT} . Μελετώντας τις παραπάνω απεικονίσεις και τις επιφάνειες που περικλείουν τα όρια βιοϊσοδυναμίας κάθε δείκτη, οι $\xi_{1,0-tlast}$ και $\xi_{2,0-tlast}$ δείχνουν παρόμοια ευαισθησία, ενώ ο $f_{1,0-tlast}$ εμφανίζεται ο πιο αυστηρός από τους δείκτες, καθώς περιορίζει τις τιμές k_{aT}/k_{aR} που αντιστοιχούν στην επιτρεπτή τιμή του δείκτη (0.20).

A) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διαφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

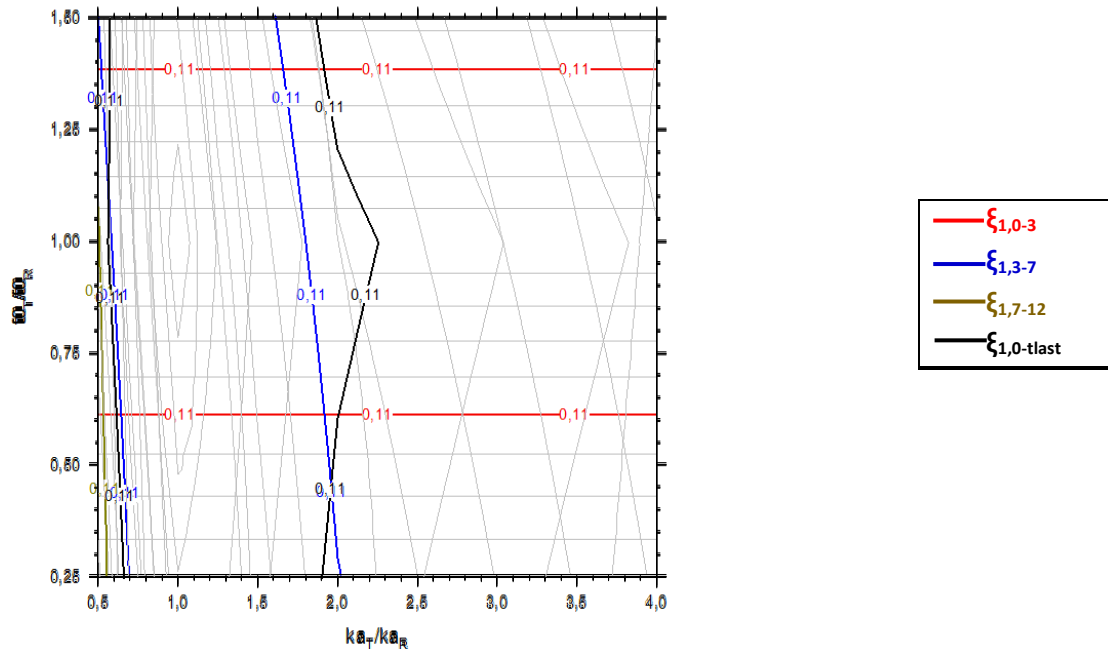
Στα Σχήματα 3.64, 3.65 και 3.66 φαίνεται η συνδυασμένη απεικόνιση των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ στους χρόνους αποκοπής, που ορίζει η νέα έκδοση του προσχεδίου της οδηγίας του FDA, για την προσομοίωση S3 και με βάση τις καμπύλες που προκύπτουν από τα όρια βιοϊσοδυναμίας των μελετώμενων δεικτών. Μελετώντας τα παρακάτω σχήματα, είναι προφανές ότι ο υπολογισμός των $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ δεν αύξησε καθόλου την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας. Επιπλέον και στις τρεις περιπτώσεις, οι δείκτες που θέτουν τα όρια των μεταβαλλόμενων παραμέτρων είναι οι $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{2,0-3}$ και $f_{1,3-7}$, $\xi_{1,3-7}$ και $\xi_{2,3-7}$, ενώ πολύ μικρή φαίνεται η συνεισφορά των $f_{1,0-tlast}$ και $\xi_{1,0-tlast}$. Αξιοσημείωτη παρατήρηση αποτελεί η αυστηρότητα των ορίων που θέτουν οι δείκτες του διαστήματος από 3 έως 7 ώρες, περιορίζοντας έτσι τις επιτρεπτές τιμές των παραμέτρων, π.χ. $0.6 < k_{aT}/k_{aR} < 1.7$. Από τη σύγκριση των διαγραμμάτων και των ακραίων επιτρεπτών τιμών των k_{aT} και t_{0T} που παρατίθενται παρακάτω, διαπιστώνεται ότι ο $f_{1,t1-t2}$ θέτει τα πιο αυστηρά όρια για τη διαφοροποίηση του σκευάσματος αναφοράς από τα ελεγχόμενα, ενώ οι $\xi_{1,t1-t2}$ $\xi_{2,t1-t2}$ εμφανίζονται λίγο πιο ελαστικοί.

Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και t_0 , που επιτρέπουν τα αποδεκτά όρια των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών στην προσομοίωση S3 είναι τα παρακάτω: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.58, 0.68)$, $(1.7, 0.68)$, $(1.48, 1.38)$, $(0.6, 1.38)$, $(0.59, 1)$, για το $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.63, 0.61)$, $(1.9, 0.61)$, $(1.65, 1.39)$, $(0.58, 1.39)$, $(0.56, 1.10)$ και για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.65, 0.67)$, $(1.83, 0.67)$, $(1.62, 1.36)$, $(0.52, 1.36)$.

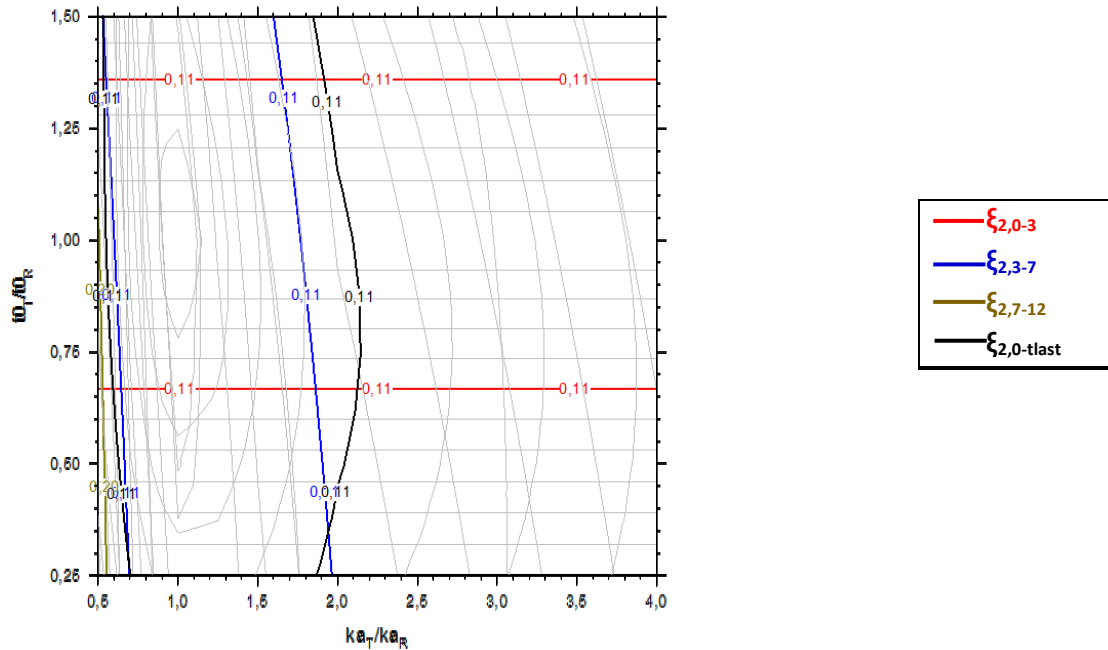
Μετά τις αναγωγές προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.145, 1.36)$, $(0.425, 1.36)$, $(0.37, 2.76)$, $(0.15, 2.76)$ $(0.1475, 2)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.1575, 1.22)$, $(0.475, 1.22)$, $(0.4125, 2.78)$, $(0.145, 2.78)$, $(0.14, 2.2)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.1625, 1.34)$, $(0.4575, 1.34)$, $(0.405, 2.72)$, $(0.13, 2.72)$.



Σχήμα 3.64: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-3}$, $f_{1,3-7}$, $f_{1,7-12}$ και $f_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $f_{1,11-12}$ θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής τους χρόνους που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.65: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-3}$, $\xi_{1,3-7}$, $\xi_{1,7-12}$ και $\xi_{1,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{1,11-12}$ θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής τους χρόνους που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.



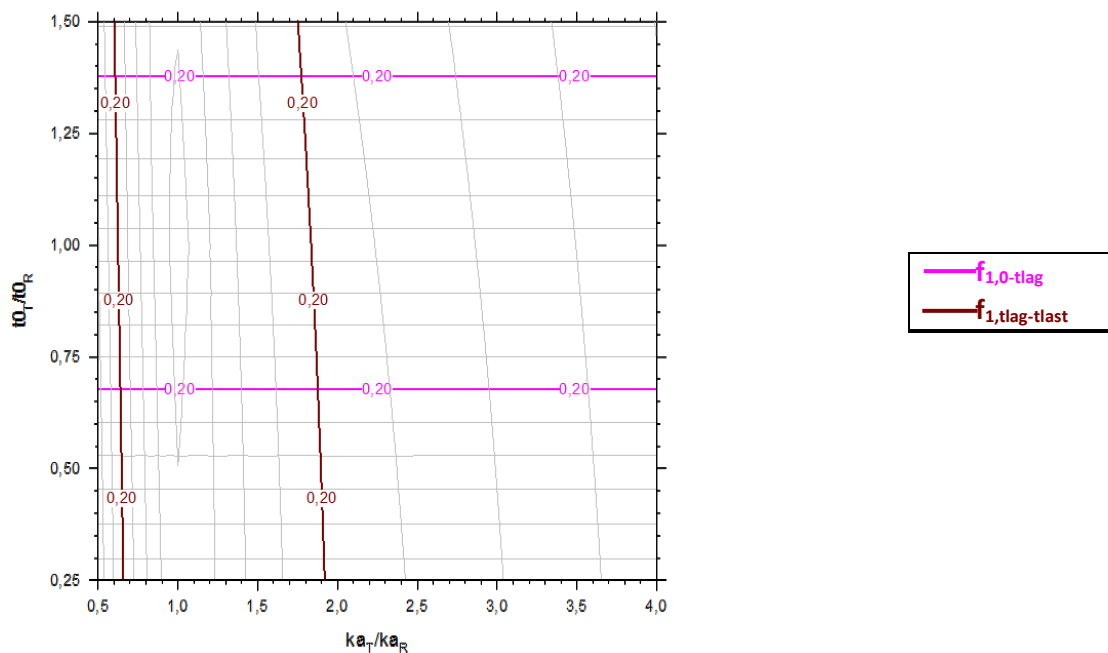
Σχήμα 3.66: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-3}$, $\xi_{2,3-7}$, $\xi_{2,7-12}$ και $\xi_{2,0-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{2,11-12}$ θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής τους χρόνους που ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.

B) Κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του EMA

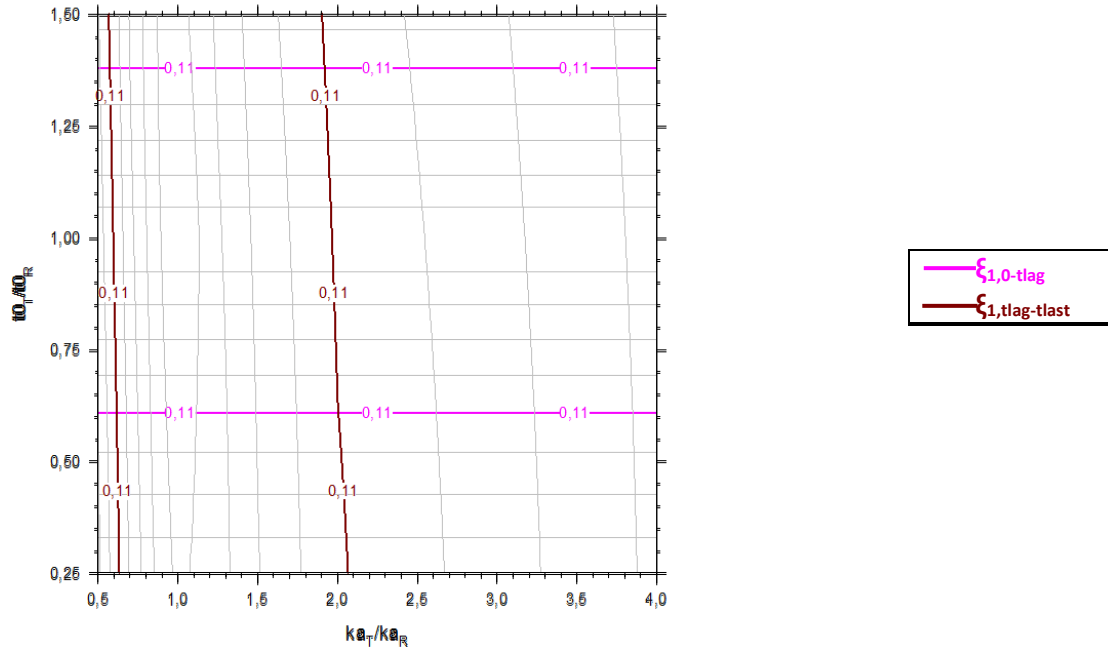
Στα Σχήματα 3.67, 3.68 και 3.69 φαίνεται ο συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,11-12}$, $\xi_{1,11-12}$ και $\xi_{2,11-12}$ για τα χρονικά διαστήματα από 0 έως $t_{lag} = 3h$ και από t_{lag} έως t_{last} , για την προσομοίωση S3, με βάση τις καμπύλες που προκύπτουν από τα όρια βιοϊσοδυναμίας των παραπάνω δεικτών. Συγκρίνοντας τα παρακάτω σχήματα, φαίνεται ότι οι $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$, $\xi_{2,0-tlag}$ καθορίζουν τα επιτρεπτά όρια του χρόνου μηδενοταξικής αποδέσμευσης t_{0T} , όπου με βάση τα παρακάτω ακραία σημεία ο $f_{1,0-tlag}$ εμφανίζεται πιο αυστηρός, ενώ $\xi_{1,0-tlag}$ δείχνει λίγο πιο ελαστικός. Από την άλλη πλευρά οι $f_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{1,tlag-tlast}$, $\xi_{2,tlag-tlast}$ θέτουν τα επιτρεπτά όρια της πρωτοταξικής σταθεράς k_{aT} του ρυθμού αποδέσμευσης. Μάλιστα από τις τιμές των ακραίων σημείων προκύπτει ότι πιο χαλαρός είναι ο $\xi_{2,tlag-tlast}$, ενώ αυστηρότερος κι εδώ ο $f_{1,tlag-tlast}$.

Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων για την ταυτόχρονη μεταβολή των k_a και t_0 , στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι τα παρακάτω: Για τον $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.63, 0.68), (1.88, 0.68), (1.78, 1.38), (0.6, 1.38)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.60, 0.61), (2, 0.61), (1.92, 1.39), (0.55, 1.39)$ και για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.6, 0.67), (2.15, 0.67), (1.9, 1.36), (0.52, 1.36)$.

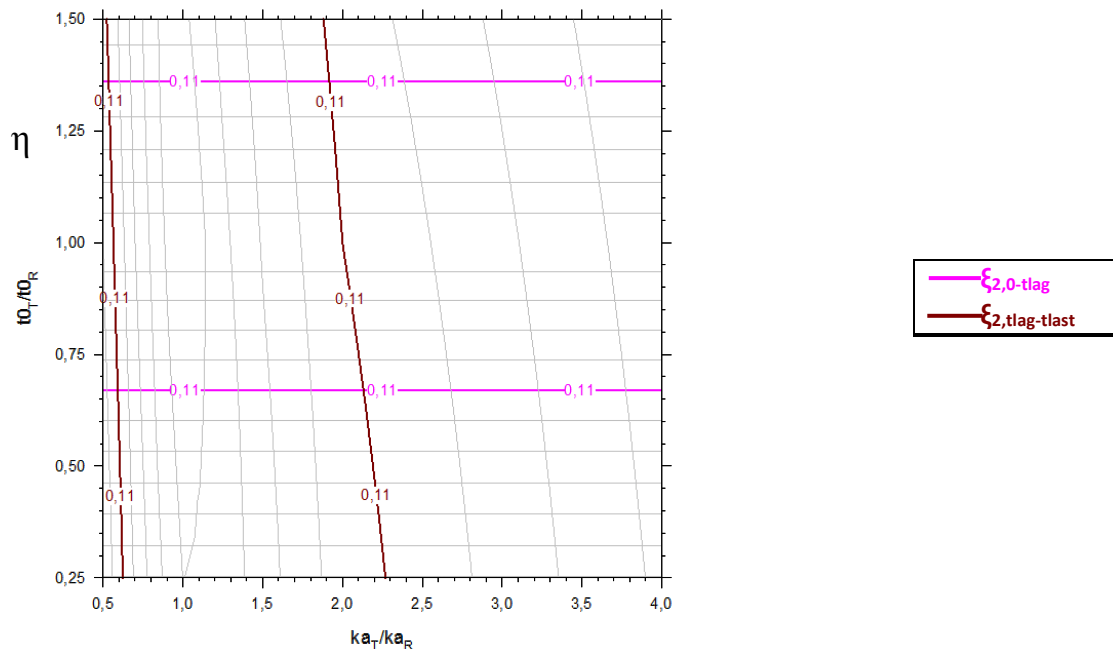
Κάνοντας τις αναγωγές από τις τιμές των λόγων σε απόλυτες τιμές των παραμέτρων προκύπτουν οι παρακάτω τιμές για κάθε δείκτη: Για το $f_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.1575, 1.36), (0.47, 1.36), (0.445, 2.76), (0.15, 2.76)$, για τον $\xi_{1,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.15, 1.22), (0.5, 1.22), (0.48, 2.78), (0.1375, 2.78)$ και τέλος για τον $\xi_{2,t1-t2}$: $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.15, 1.34), (0.5375, 1.34), (0.475, 2.72), (0.13, 2.72)$.



Σχήμα 3.67: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $f_{1,0-tlag}$ και $f_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $f_{1,t1-t2}$ θεωρώντας χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h), σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.68: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{1,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ θεωρώντας χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h), σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα 3.69: Συνδυασμός των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών $\xi_{2,0-tlag}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$, που υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη $\xi_{2,t1-t2}$ θεωρώντας χρόνο αποκοπής t_{lag} (3h), σύμφωνα με την οδηγία του EMA. Τα διαγράμματα αφορούν στην προσομοίωση S3 για το σκεύασμα αναφοράς II.

Στη συγκεκριμένη προσομοίωση, τα αποτελέσματα μεταβολής των τριών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$, για διάφορους χρόνους αποκοπής, όπως ορίζει το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA, για τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας AUC και C_{max} , έδειξαν ότι ήταν λίγο πιο αυστηροί αναφορικά με τις ακραίες αποδεκτές τιμές των λόγων των παραμέτρων των k_a και t_0 , σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ακραίες τιμές που προέκυψαν από τους ίδιους δείκτες, μετά τον υπολογισμό τους σε έναν χρόνο αποκοπής, σύμφωνα με την οδηγία του EMA, για το συγκεκριμένο είδος σκευάσματος.

Ειδικότερα, οι ακραίες επιτρεπτές τιμές του λόγου t_{0T}/t_{0R} , ταυτίζονται στις περισσότερες περιπτώσεις, διότι καθορίζονται από τις καμπύλες των δεικτών που υπολογίστηκαν στο διάστημα από 0 έως 3 ώρες (οδηγία FDA) και από 0 έως t_{lag} (οδηγία EMA), όπου $t_{lag} = 3h$. Από τη σύγκριση των επιφανειών και τις ακραίες επιτρεπτές τιμές, του λόγου k_{aT}/k_{aR} για κάθε τιμή του t_{0T}/t_{0R} , φαίνεται ότι οι δείκτες που υπολογίστηκαν σε έναν μόνο χρόνο αποκοπής, είναι λίγο πιο ελαστικοί, αλλά με μικρές διαφορές. Τα πιο αυστηρά όρια βιοϊσοδυναμίας προήλθαν από τον δείκτη $f_{1,t1-t2}$, όταν υπολογίστηκε για πολλαπλούς χρόνους αποκοπής, σύμφωνα με την οδηγία του FDA.

Γ) Συγκριτική αξιολόγηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών και με βάση τις κλασσικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους

Γα) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης με βάση το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA.

Από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} και C_{max} προήλθαν οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων k_a και t_0 όπου στη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.65, 0.375), (1.9, 0.375), (0.6, 1.425), (1.65, 1.425)$ και μετά τις αναγωγές έγιναν $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.1625, 0.75), (0.475, 0.75), (0.15, 2.85), (0.4125, 2.85)$ ¹⁰⁸. Συγκρίνοντας τις επιφάνειες που προκύπτουν από τις καμπύλες στα αποδεκτά όρια βιοϊσοδυναμίας των δεικτών, με τις αντίστοιχες των παραμέτρων AUC και C_{max} , στους χρόνους αποκοπής που ορίζει ο FDA, φαίνεται πως η χρήση τόσο της παραμέτρου AUC_{7-12} όσο και των $f_{1,7-12}$, $\xi_{1,7-12}$, $\xi_{2,7-12}$ δεν προσέφεραν τίποτα στη διαφοροποίηση των σκευασμάτων. Ακόμη, οι $f_{1,0-3}$,

$\xi_{1,0-3}$ και $\xi_{2,0-3}$ είναι αρκετά πιο αυστηροί στις ακραίες επιτρεπτές τιμές του λόγου t_{0T}/t_{0R} , από την παράμετρο AUC_{0-3} , καθώς μεταβάλλεται ο λόγος k_{aT}/k_{aR} . Επιπλέον, με βάση τις τιμές των ακραίων σημείων που αναφέρθηκαν παραπάνω και από τα Σχήματα 3.64, 3.65 και 3.66, παρατηρείται ότι δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές στις επιτρεπτές τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} από τη σύγκριση των $\xi_{1,3-7}/\xi_{1,0-tlast}$ και $\xi_{2,3-7}/\xi_{2,0-tlast}$ με τις αντίστοιχες τιμές που έδωσε η AUC_{3-7} και η C_{max} . Όμως σαφώς αυστηρότερος εμφανίζεται ο $f_{1,3-7}/f_{1,0-tlast}$. Τελικά, προκύπτει ότι το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας βασισμένο στους δείκτες $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$, και $\xi_{2,t1-t2}$ είναι πιο αυστηρό συγκριτικά με το αντίστοιχο που προκύπτει από τις κλασσικές παραμέτρους βιοϊσοδυναμίας AUC και C_{max} και αυτό οφείλεται κυρίως στους $f_{1,0-3}$, $\xi_{1,0-3}$ και $\xi_{2,0-3}$ έναντι της πιο ελαστικής AUC_{0-3} .

Γβ) Σύγκριση με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας σκευασμάτων πολυφασικής αποδέσμευσης με βάση την οδηγία του EMA.

Οι ακραίες τιμές των λόγων των παραμέτρων k_a και t_0 , που προήλθαν από τη συνδυασμένη απεικόνιση των λόγων (T/R) των παραμέτρων AUC_{0-tlag} , $AUC_{tlag-tlast}$, C_{max1} και C_{max2} στην προσομοίωση S3 είναι $(k_{aT}/k_{aR}, t_{0T}/t_{0R}) = (0.65, 0.375), (1.9, 0.375), (0.6, 1.425), (1.65, 1.425)$, ενώ μετά τις αναγωγές έγιναν $(k_{aT}, t_{0T}) = (0.1625, 0.75), (0.475, 0.75), (0.15, 2.85), (0.4125, 2.85)$ ¹⁰⁸. Από τη σύγκριση των τιμών των ακραίων σημείων των λόγων T/R των παραμέτρων t_0 και k_a , που προκύπτουν από τις περιγραμμικές απεικονίσεις των σχημάτων 3.67, 3.68 και 3.69, με αυτές που μόλις παρατέθηκαν, προκύπτει το συμπέρασμα ότι το κριτήριο των δεικτών $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ είναι πιο αυστηρό από αυτό των AUC και C_{max} . Αυτό συμβαίνει κυρίως επειδή οι $f_{1,0-tlag}$, $\xi_{1,0-tlag}$ και $\xi_{2,0-tlag}$ στενεύουν πολύ περισσότερο τα επιτρεπτά όρια των τιμών του λόγου t_{0T}/t_{0R} , ενώ η παράμετρος AUC_{0-tlag} εμφανίζεται πιο ελαστική. Αντιθέτως, όσον αφορά τις τιμές του λόγου k_{aT}/k_{aR} φαίνεται πως η παράμετρος C_{max2} είναι λίγο πιο αυστηρή από τους $\xi_{1,tlag-tlast}$ και $\xi_{2,tlag-tlast}$.

3.3 Συγκριτική μελέτη της συμπεριφοράς των μερικών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών και της ευαισθησίας των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας

Μελετώντας συνολικά τη συμπεριφορά των μερικών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών καθώς και την ευαισθησία των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας όπως προέκυψαν θεωρώντας χρόνους αποκοπής, τους χρόνους που ορίζει η οδηγία του FDA ή του EMA, θα μπορούσαν να αναφερθούν τα ακόλουθα:

3.3.1 Μορφή περιγραμμικών και τρισδιάστατων απεικονίσεων: Δείκτες vs. Επιφάνειες pAUCs

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα που ελήφθησαν με βάση τις προσομοιώσεις που μελετήθηκαν, οι περιγραμμικές απεικονίσεις των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών που υπολογίστηκαν για διάφορους χρόνους αποκοπής σε σχέση με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του μοντέλου, σε κάποιες περιπτώσεις φαίνεται να έχουν «παρόμοια» μορφή με τις απεικονίσεις των αντιστοίχων μερικών επιφανειών pAUCs (για παράδειγμα Σχήμα 3.2), σε άλλες όμως περιπτώσεις διαφέρουν αρκετά (για παράδειγμα Σχήμα 3.1: Συνεχείς γραμμές με θετική κλίση για την AUC_{0-3} , κυκλικές γραμμές για τους δείκτες₀₋₃). Η εξέταση όμως των τρισδιάστατων απεικονίσεων δείχνει τη σαφή διαφοροποίηση των μερικών δεικτών από τις μερικές επιφάνειες pAUCs. Ενώ οι pAUCs εμφανίζονται ως επιφάνειες με μικρή κύρτωση ή σε λίγες περιπτώσεις, με ελαφρά πτύχωση¹⁰⁸, οι δείκτες εμφανίζονται πάντοτε ως «διπλωμένες» επιφάνειες που αρκετές φορές μοιάζουν με χωνιά (Παράρτημα II). Αυτό συμβαίνει γιατί οι δείκτες λαμβάνουν την τιμή μηδέν όταν υπάρχει ταύτιση των τιμών των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του σκευάσματος αναφοράς και του σκευάσματος υπό έλεγχο, δηλαδή πλήρης ομοιότητα των φαρμακοκινητικών καμπυλών συγκέντρωσης – χρόνου. Όταν όμως οι τιμές των παραμέτρων διαφοροποιούνται προς οποιαδήποτε κατεύθυνση (αυξάνονται ή μειώνονται) η τιμή των δεικτών πάντοτε αυξάνεται (δηλαδή μεταβάλλεται προς την ίδια κατεύθυνση) αντανακλώντας έτσι «διαφοροποίηση» των φαρμακοκινητικών προφίλ.

3.3.2 Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών

A) Συγκριτική ευαισθησία των δεικτών μεταξύ τους: $f_{1,t1-t2}$ vs. $\xi_{1,t1-t2}$ vs. $\xi_{2,t1-t2}$

Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων που μελετήθηκαν το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το δείκτη $f_{1,t1-t2}$ εμφανίζεται πιο αυστηρό σε σχέση με τα κριτήρια που βασίζονται στους άλλους δύο δείκτες. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι, σε κάποιες περιπτώσεις το κριτήριο με βάση τον $\xi_{2,t1-t2}$ εμφανίζεται εξίσου αυστηρό με αυτό του $f_{1,t1-t2}$, με μικρές όμως διαφοροποιήσεις της ευαισθησίας του ως προς τις μεταβολές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Τέλος, το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ δείχνει να είναι το λιγότερο αυστηρό.

B) Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας: Σκεύασμα I vs. Σκεύασμα II

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από τη μελέτη των προσομοιώσεων δύο διαφορετικών σκευασμάτων μεθυλφαινιδάτης, φαίνεται ότι οι δείκτες εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι στις μεταβολές των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου με διφασική αποδέσμευση του φαρμάκου από το σκεύασμα στις περιπτώσεις των προσομοιώσεων του σκευάσματος II απ' ό,τι στις προσομοιώσεις του σκευάσματος I. Η διαφοροποίηση της ευαισθησίας του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας ανάλογα με το σκεύασμα είχε παρατηρηθεί και στη περίπτωση των κριτηρίων του FDA και EMA που βασίζονται σε «κλασικές» φαρμακοκινητικές παραμέτρους, δηλαδή σε μερικές επιφάνειες pAUCs και C_{max} ¹⁰⁸. Η διαφοροποίηση αυτή ήταν ως ένα βαθμό αναμενόμενη, γιατί τα δύο σκεύασμα αναφοράς I και II αναμένεται να μην είναι βιοϊσοδύναμα μεταξύ τους λόγω των διαφορετικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών τους. Είναι δε γνωστό ότι, η ευαισθησία διάφορων φαρμακοκινητικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται στα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας (π.χ. C_{max} , AUC_{TmaxR}) μεταβάλλεται ανάλογα με τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος αναφοράς^{12,21}.

Γ) Κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση χρόνους αποκοπής FDA vs. EMA

Το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το συνδυασμό μερικών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών που υπολογίστηκαν σε χρόνους αποκοπής που προτείνονται στην οδηγία του FDA για τις μερικές επιφάνειες pAUCs, φαίνεται να είναι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, πιο αυστηρό απ' ό,τι το κριτήριο με βάση τους χρόνους αποκοπής που προτείνονται στην οδηγία του EMA. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις τα δύο κριτήρια έδειξαν παρόμοια ευαισθησία στη διαφοροποίηση των φαρμακοκινητικών σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς. Οι περιπτώσεις αυτές αφορούσαν το σκεύασμα II στις προσομοιώσεις S1. Το σκεύασμα II όμως, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, εμφανίζεται γενικά πιο ευαίσθητο στα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Κατά συνέπεια, ήταν αναμενόμενη και η μικρότερη διαφοροποίηση των κριτηρίων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, αντίστοιχη διαφοροποίηση της ευαισθησίας του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας είχε παρατηρηθεί και στη περίπτωση των κριτηρίων του FDA και EMA που βασίζονται σε «κλασσικές» φαρμακοκινητικές παραμέτρους, δηλαδή σε μερικές επιφάνειες pAUCs και C_{max} ¹⁰⁸.

3.3.3 Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας: Δείκτες vs. Κλασσικές φαρμακοκινητικές παράμετροι

Με βάση τις προσομοιώσεις που μελετήθηκαν και επικεντρώνοντας στη διαφοροποίηση που παρατηρείται μεταξύ του προταθέντος κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας του FDA για σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης, του κριτηρίου του EMA για διφασικής αποδέσμευσης σκευάσματα και κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών θεωρώντας ως χρόνους αποκοπής τους χρόνους που ορίζουν είτε το προσχέδιο της νέας οδηγίας του FDA είτε η οδηγία του EMA, θα μπορούσαν να αναφερθούν τα ακόλουθα:

A) Κριτήρια βιοϊσοδυναμίας: Δείκτες vs. Επιφάνειες pAUCs

Τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών σε διάφορους χρόνους αποκοπής ήταν σε όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηρά απ' ό,τι τα κριτήρια που ορίζονται μόνο από τις μερικές επιφάνειες κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου (pAUCs) σε αντίστοιχους χρόνους αποκοπής που ορίζει το

προσχέδιο οδηγίας του FDA ή η οδηγία του EMA. Δηλαδή, οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας των περιγραμμικών απεικονίσεων με βάση τους δείκτες ήταν μικρότερες και συμπεριλαμβάνονταν στις αντίστοιχες περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που καθορίζονται από τις pAUCs που ορίζει η οδηγία του FDA ή του EMA.

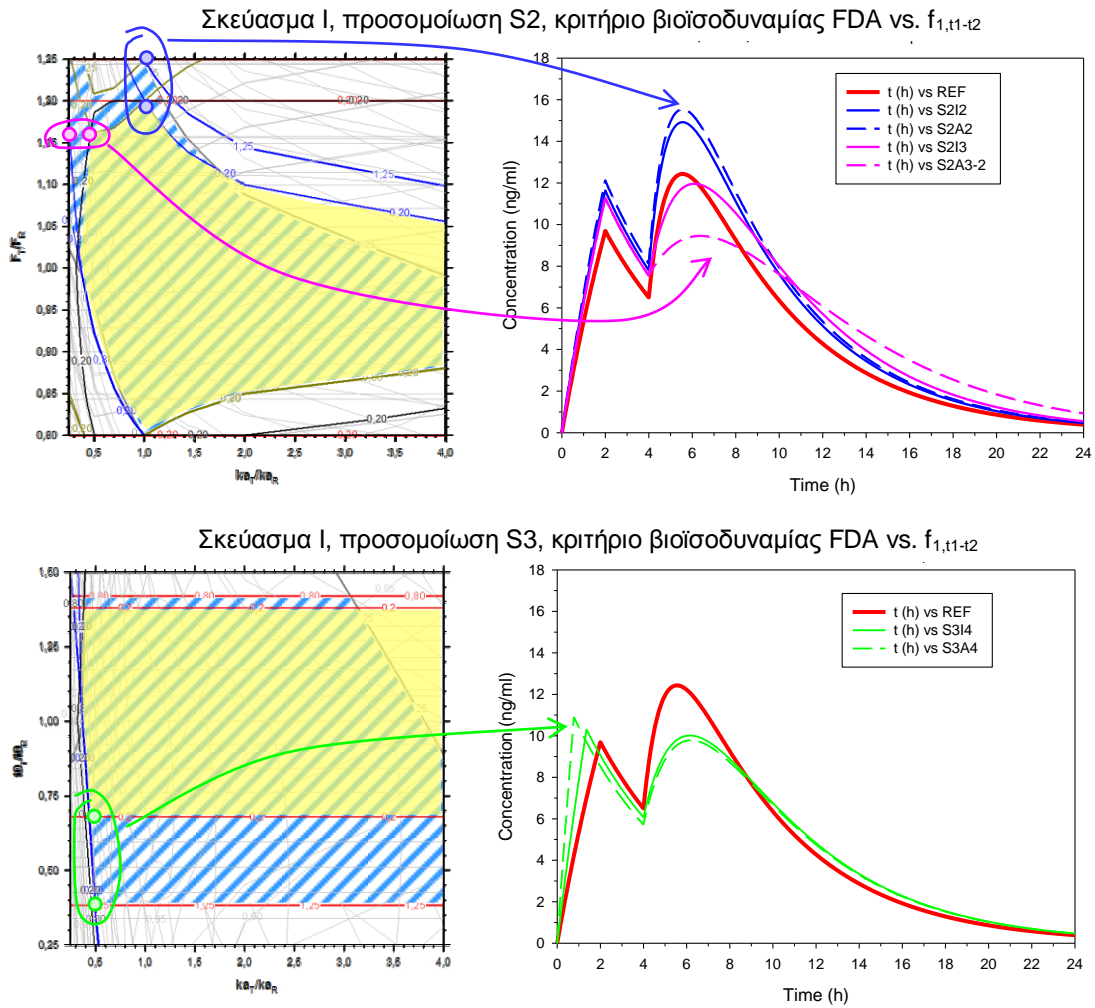
B) Κριτήρια βιοϊσοδυναμίας: Δείκτες vs. pAUCs και C_{max} (Κριτήρια FDA και EMA)

Μελετώντας συνολικά τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας όπως προτείνονται στο προσχέδιο οδηγίας του FDA ή την οδηγία του EMA που βασίζονται σε «κλασσικές» φαρμακοκινητικές παραμέτρους, δηλαδή σε επιφάνειες AUC (μερικές pAUCs και ολική) και τις C_{max} σε σχέση με τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών σε διάφορους χρόνους αποκοπής, φαίνεται ότι σε καμία από τις 36 διαφορετικές περιπτώσεις προσομοιώσεων που μελετήθηκαν, τα κριτήρια του FDA ή του EMA δεν εμφανίζονται συνολικά πιο αυστηρά από τα κριτήρια με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών. Δηλαδή οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που ορίζονται από τις περιγραμμικές απεικονίσεις με βάση τα κριτήρια του FDA ή του EMA δεν ήταν μικρότερες έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνονται πλήρως στις αντίστοιχες περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που καθορίζονται από τα κριτήρια με βάση τους δείκτες. Υπενθυμίζεται (όπως αναφέρεται και στο Κεφάλαιο 2), πως κάθε κριτήριο βιοϊσοδυναμίας προκύπτει από τον συνδυασμό των περιγραμμικών απεικονίσεων των δεικτών σε διάφορους χρόνους αποκοπής.

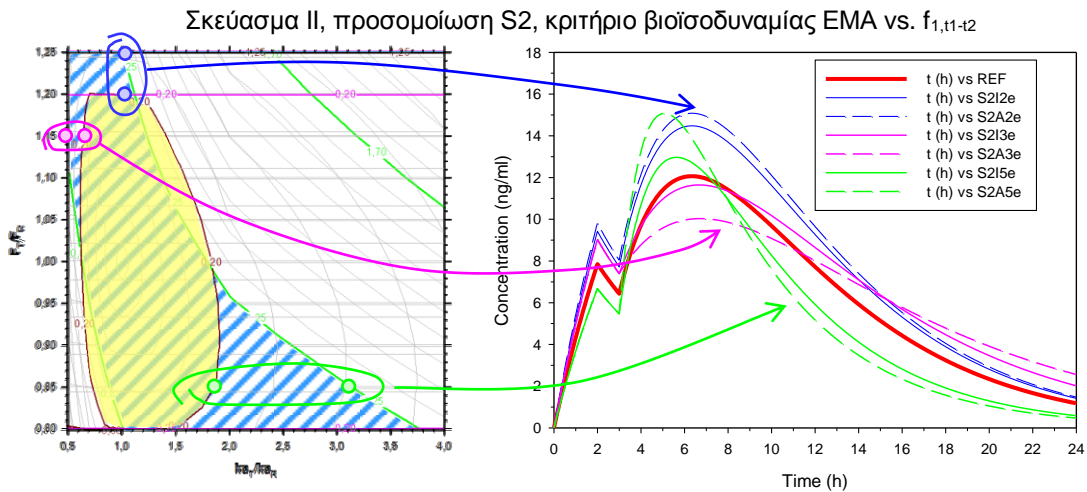
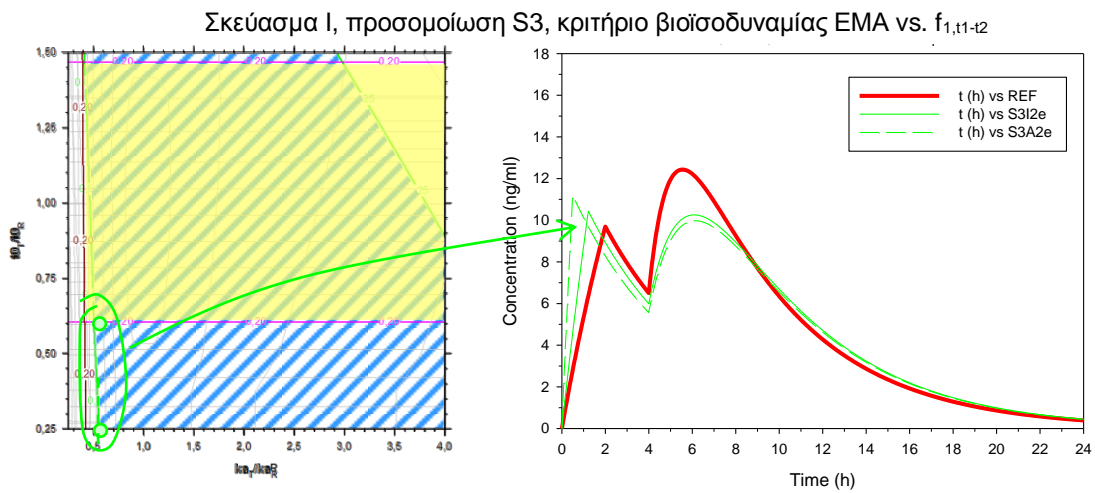
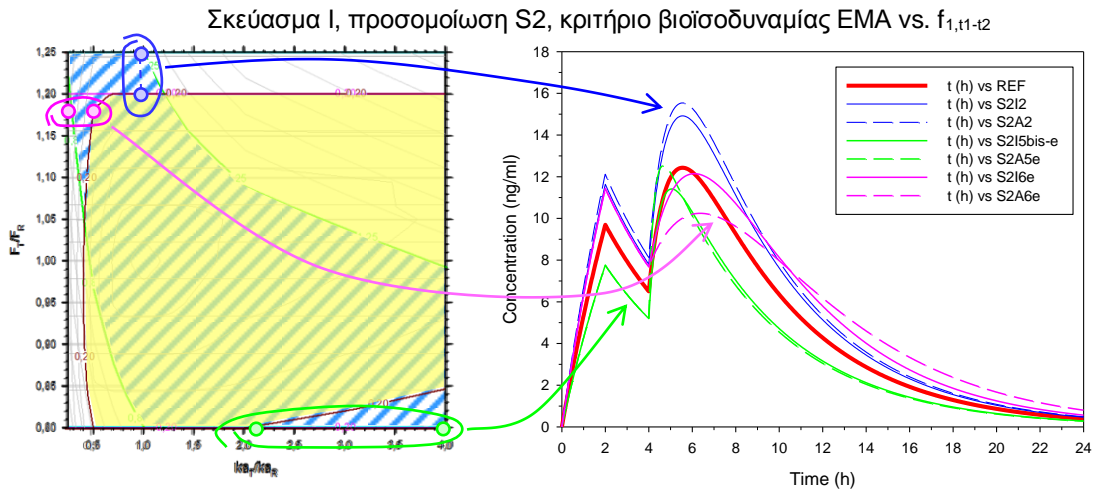
Από το σύνολο των 36 διαφορετικών περιπτώσεων κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες που μελετήθηκαν συγκριτικά με τα αντίστοιχα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας του FDA ή του EMA, σε 17 περιπτώσεις οι δείκτες και οι κλασσικές φαρμακοκινητικές παράμετροι εμφανίζουν διαφορετική ευαισθησία σε κάποιους συνδυασμούς των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου αποδέσμευσης (και απορρόφησης) του φαρμάκου από το σκεύασμα. Δηλαδή, ενώ στο μεγαλύτερό τους μέρος, οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας επικαλύπτονται, υπάρχουν και περιοχές όπου τα κριτήρια του FDA ή του EMA δείχνουν αποδοχή της βιοϊσοδυναμίας ενώ οι δείκτες, όχι. Εμφανίζονται δηλαδή αυστηρότεροι στην αποδοχή των σκευασμάτων υπό έλεγχο με τους συγκεκριμένους συνδυασμούς, των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου απορρόφησης. Κάποια παραδείγματα, με βάση προσομοιώσεις που έγιναν

και τις περιγραμμικές απεικονίσεις των παραμέτρων των κριτηρίων του FDA ή του EMA¹⁰⁸ σε σχέση με κριτήρια βασισμένα σε συνδυασμό μερικών δεικτών $f_{1,t1-t2}$ φαίνονται στα Σχήματα 3.70 και 3.71. Στα ίδια σχήματα φαίνονται και χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας.

Σε σχέση με τα πιο πάνω παραδείγματα θα πρέπει να σημειωθεί ότι, με βάση το κριτήριο του FDA, που βασίζεται στο συνδυασμό των παραμέτρων AUC_{0-3} , AUC_{3-7} , AUC_{7-12} , $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} (σε όποια φάση της απορρόφησης και αν παρατηρείται), υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο λόγος των C_{max} της δεύτερης φάσης της απορρόφησης για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς (C_{max2T}/C_{max2R}), είναι εκτός των αποδεκτών ορίων 0.80-1.25 (π.χ. πρότυπο σκεύασμα I, προσομοιώσεις S2 και S3). Παρόμοια παρατήρηση είχε γίνει και σε πρόσφατη εργασία¹⁰⁸. Αυτό συμβαίνει γιατί στο κριτήριο του FDA δεν εκτιμάται η C_{max} για κάθε φάση του φαρμακοκινητικού προφίλ ξεχωριστά, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του κριτηρίου του EMA. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι δείκτες είναι πιο αυστηροί και δεν επιτρέπουν μεγάλες αποκλίσεις.



Σχήμα 3.70: Υπέρθεση κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας του FDA¹⁰⁸ και των κριτηρίων με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$ (Σχήματα στα αριστερά: Γραμμοσκιασμένη επιφάνεια: Κριτήριο FDA, κίτρινη επιφάνεια: Κριτήριο με βάση τους $f_{1,t1-t2}$). Χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας (Σχήματα στα δεξιά: Συνεχείς γραμμές: Κριτήριο με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$, διακεκομμένες γραμμές: Κριτήριο FDA, έντονη γραμμή: Σκεύασμα αναφοράς).

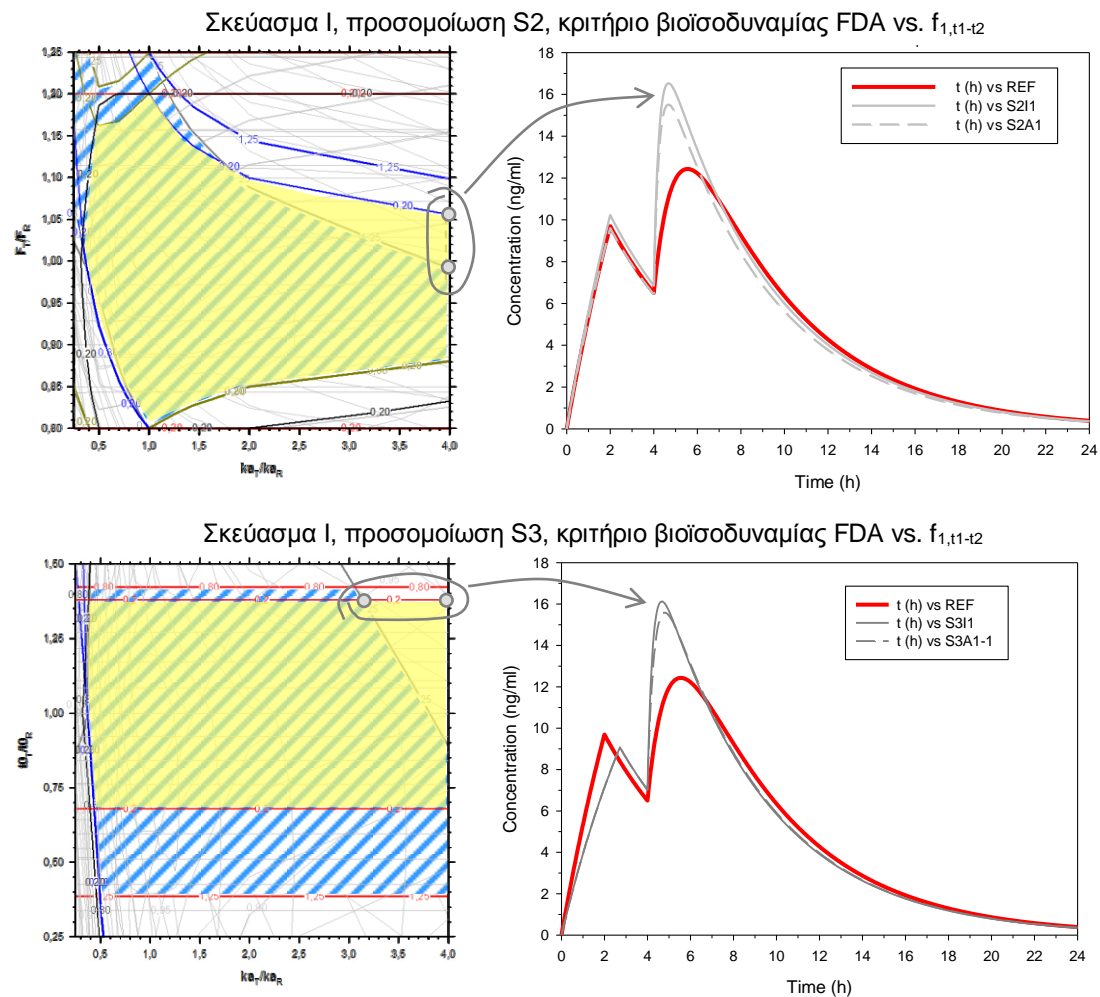


Σχήμα 3.71: Υπέρθεση κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας του EMA¹⁰⁸ και των κριτηρίων με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$ (Σχήματα στα αριστερά: Γραμμοσκιασμένη επιφάνεια: Κριτήριο EMA, κίτρινη επιφάνεια: Κριτήριο με βάση τους $f_{1,t1-t2}$). Χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας (Σχήματα στα δεξιά: Συνεχείς γραμμές: Κριτήριο με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$, διακεκομμένες γραμμές: Κριτήριο EMA, έντονη γραμμή: Σκεύασμα αναφοράς).

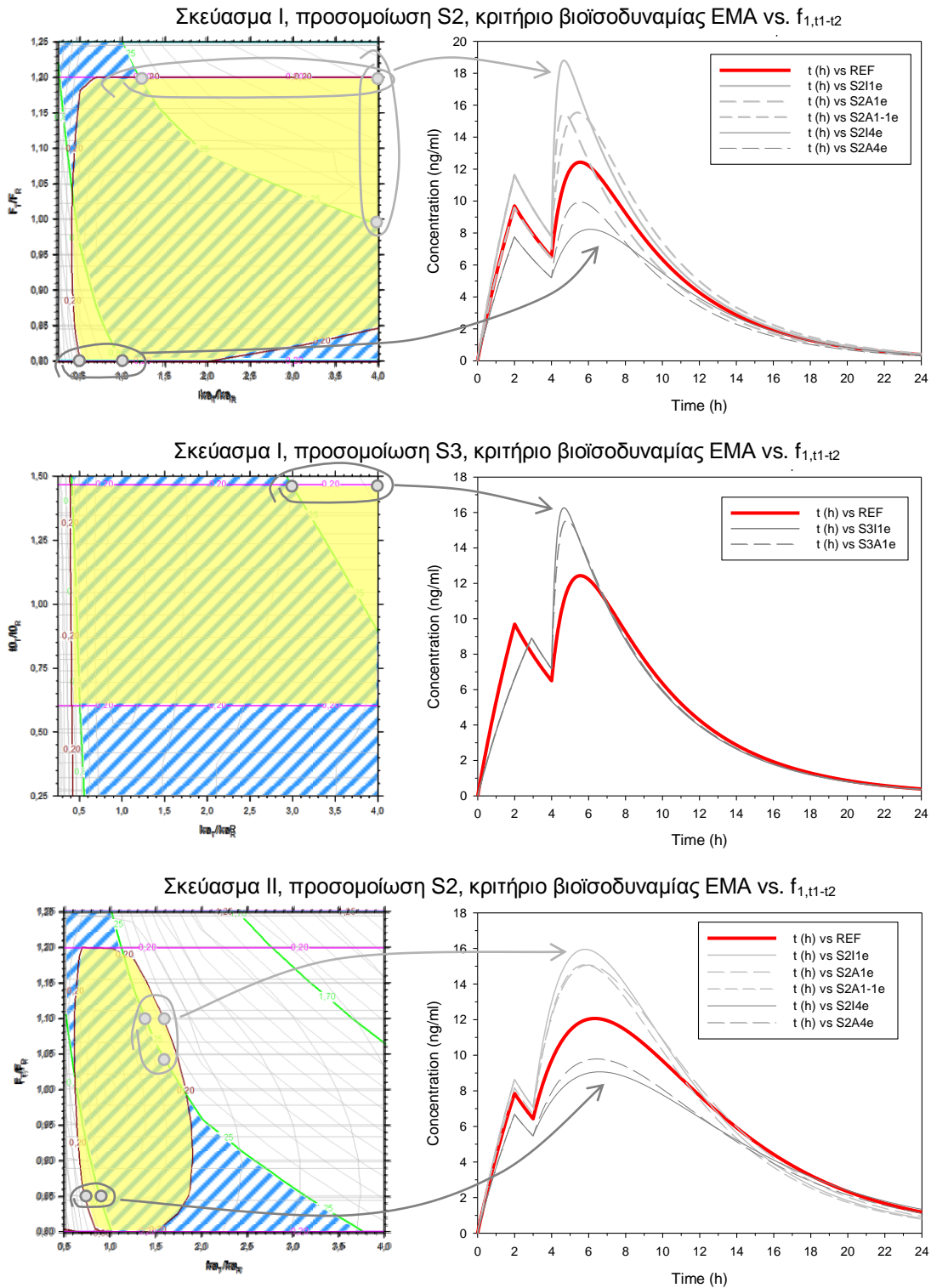
Στις προαναφερθείσες όμως περιπτώσεις (17 από τις 36), με διαφορετική ευαισθησία των κριτηρίων FDA ή EMA και δεικτών, για κάποιους συνδυασμούς των παραμέτρων του μοντέλου αποδέσμευσης, παρατηρείται και το αντίστροφο, δηλαδή περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες ενώ υπάρχει απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας με βάση τα κριτήρια του FDA ή του EMA. Θα πρέπει βέβαια να τονιστεί το γεγονός ότι, στις περιπτώσεις αυτές, η «αυστηροποίηση» του κριτηρίου και η απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας στις περιοχές αυτές οφείλεται στην C_{max} για τον FDA και στις C_{max1} και C_{max2} για τον EMA και όχι στις επιφάνειες pAUCs. Σχετικά παραδείγματα με βάση την υπέρθεση των κριτηρίων του FDA ή του EMA¹⁰⁸ και των κριτηρίων που βασίζονται σε συνδυασμό μερικών δεικτών $f_{1,t1-t2}$ φαίνονται στα Σχήματα 3.72 και 3.73. Στα ίδια σχήματα φαίνονται και χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας.

Επίσης, αυτό που είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί σχετικά με τα προηγούμενα παραδείγματα, είναι το γεγονός ότι, όταν οι μερικοί δείκτες υπολογίστηκαν από χρόνο 3 h ή 4 h μέχρι το χρόνο T_{max2R} , δηλαδή μέχρι το χρόνο που παρατηρείται ή μέγιστη συγκέντρωση κατά τη δεύτερη (πιο αργή) φάση της απορρόφησης του φαρμάκου, τότε όλοι οι δείκτες έδειξαν απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας και κατ' επέκταση «αυστηροποίηση» του κριτηρίου. Αυτό είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελέτης που έγινε για σκευάσματα με μία φάση αποδέσμευσης⁶⁰ (όχι διφασικής αποδέσμευσης) και όπου ο συνδυασμός των δεικτών υπολογισμένων μέχρι δύο σημεία αποκοπής, δηλαδή μέχρι το T_{maxR} και μέχρι το χρόνο t_{last} (χρόνο τελευταίας δειγματοληψίας) οδηγούσε σε ένα πολύ ευαίσθητο κριτήριο βιοϊσοδυναμίας, που ήταν εξίσου ή και πιο ευαίσθητο απ' ότι τα κλασικά κριτήρια με βάση τις παραμέτρους C_{max} , AUC και $AUC_{T_{maxR}}$. Επίσης, το κριτήριο βασισμένο στους δύο χρόνους αποκοπής (και κυρίως μετά την προσθήκη του δείκτη μέχρι το T_{maxR} στο κριτήριο), δεν παρουσίαζε πλέον το πρόβλημα της μειωμένης ευαισθησίας των δεικτών που είχε παρατηρηθεί στις περιπτώσεις πολύ ταχείας απορρόφησης με απότομη και μεγάλη αύξηση του C_{max} ^{45,53,60}. Έτσι λοιπόν και στην περίπτωση των σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης, η επιλογή του κατάλληλου χρόνου αποκοπής είναι καθοριστικής σημασίας για την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας. Το γεγονός αυτό επηρεάζει τόσο το κριτήριο του FDA αλλά πολύ περισσότερο το κριτήριο του EMA όπου ο χαρακτηρισμός της δεύτερης φάσης του φαρμακοκινητικού προφίλ γίνεται συνολικά

από το χρόνο έναρξης (t_{lag}) μέχρι και το χρόνο τελευταίας δειγματοληψίας t_{last} . Η περαιτέρω μελέτη της συμπεριφοράς των μερικών δεικτών που χαρακτηρίζουν τη δεύτερη φάση της απορρόφησης μέχρι το χρόνο T_{max2R} , στην ταυτόχρονη μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του μοντέλου θα επέτρεπε την βελτιστοποίηση των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας των σκευασμάτων διαφασικής αποδέσμευσης.

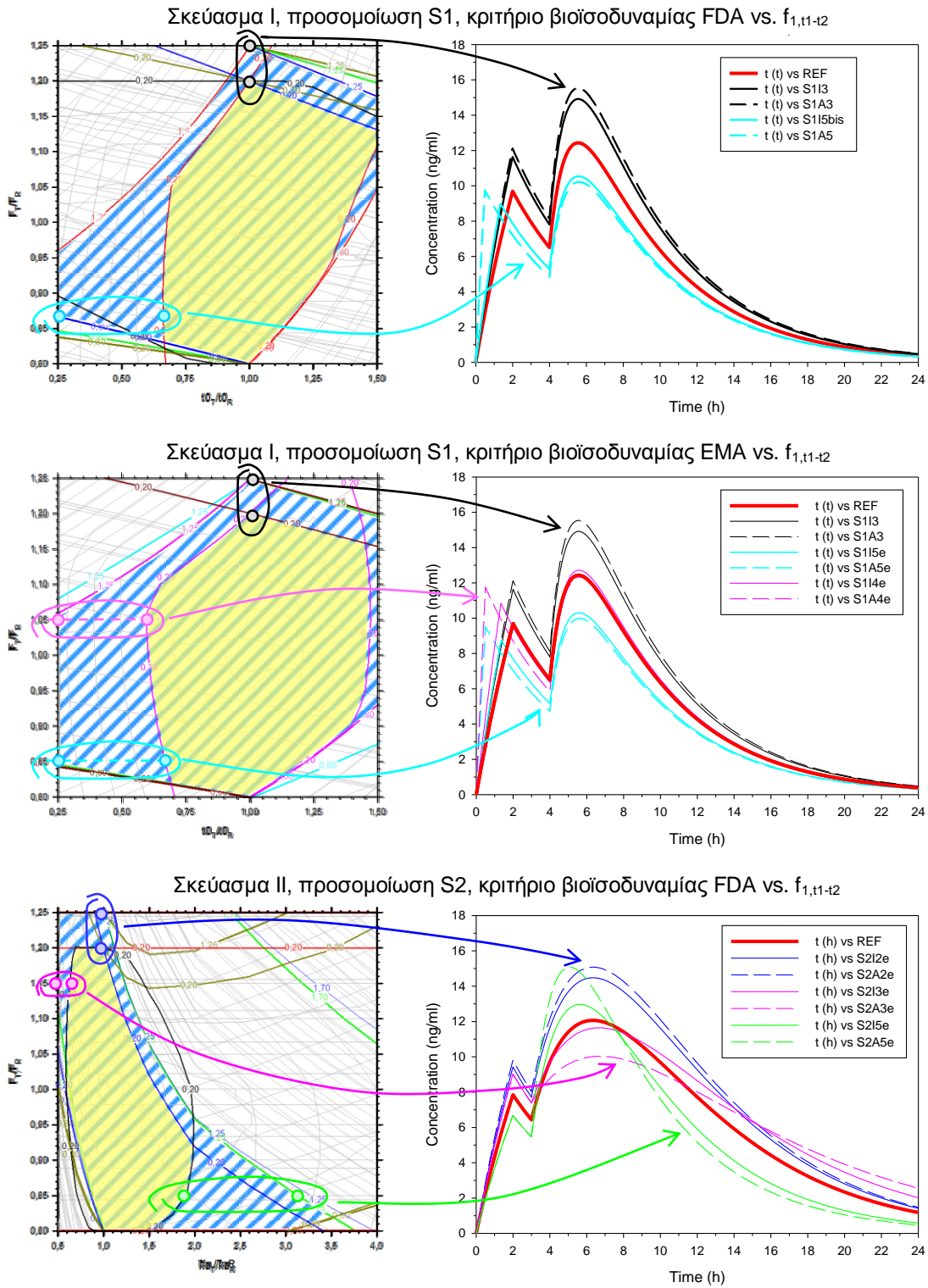


Σχήμα 3.72: Υπέρθυση κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας του FDA¹⁰⁸ και των κριτηρίων με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$ (Σχήματα στα αριστερά: Γραμμοσκιασμένη επιφάνεια: Κριτήριο FDA, κίτρινη επιφάνεια: Κριτήριο με βάση τους $f_{1,t1-t2}$). Χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας (Σχήματα στα δεξιά: Συνεχείς γραμμές: Κριτήριο με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$, διακεκομμένες γραμμές: Κριτήριο FDA, έντονη γραμμή: Σκεύασμα αναφοράς).



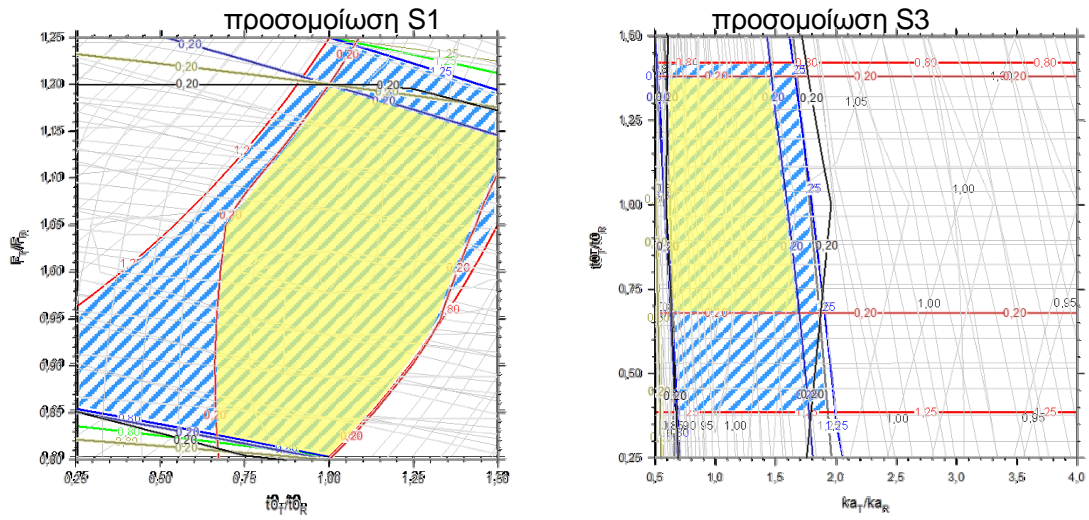
Σχήμα 3.73: Υπέρθεση κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας του EMA¹⁰⁸ και των κριτηρίων με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$ (Σχήματα στα αριστερά: Γραμμοσκιασμένη επιφάνεια: Κριτήριο EMA, κίτρινη επιφάνεια: Κριτήριο με βάση τους $f_{1,t1-t2}$). Χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας (Σχήματα στα δεξιά: Συνεχείς γραμμές: Κριτήριο με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$, διακεκομμένες γραμμές: Κριτήριο EMA, έντονη γραμμή: Σκεύασμα αναφοράς).

Τέλος, εξετάζοντας τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες συγκριτικά με τα αντίστοιχα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας όπως προτείνονται στο προσχέδιο οδηγίας του FDA ή την οδηγία του EMA, φαίνεται ότι τα κριτήρια με βάση τους δείκτες, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ήταν πιο ευαίσθητα στις μεταβολές των παραμέτρων που διαφοροποιούν τα φαρμακοκινητικά προφίλ των σκευασμάτων. Δηλαδή, για την πλειοψηφία των προσομοιώσεων που μελετήθηκαν (σε 19 περιπτώσεις από τις 36), οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας των περιγραμμικών απεικονίσεων με βάση τους δείκτες ήταν μικρότερες και συμπεριλαμβάνονταν στις αντίστοιχες περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που καθορίζονται από τα κριτήρια του FDA ή του EMA. Θα ήταν άξιο να αναφερθεί ότι σε όλες τις περιπτώσεις που αφορούσαν στο σκεύασμα II και το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας περιλάμβανε μερικούς δείκτες με χρόνους αποκοπής σύμφωνα με την οδηγία του FDA, το κριτήριο με βάση τους δείκτες ήταν πιο αυστηρό συγκριτικά με τα αντίστοιχα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας του FDA ή του EMA. Το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς II παρουσιάζει χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης στη δεύτερη φάση του φαρμακοκινητικού προφίλ $T_{\max 2R} = 6.34$ h ενώ ένα ζεύγος χρόνων αποκοπής σύμφωνα με την οδηγία του FDA είναι το 3 h -7 h, δηλαδή ένα διάστημα πολύ κοντά στο $t_{\text{lag}} - T_{\max 2R}$ και, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι δείκτες που υπολογίζονται για το διάστημα αυτό συμβάλλουν στην «αυστηροποίηση» του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας⁶⁰. Κάποια παραδείγματα, με βάση προσομοιώσεις που έγιναν και τις περιγραμμικές απεικονίσεις των παραμέτρων των κριτηρίων του FDA ή του EMA¹⁰⁸ σε σχέση με κριτήρια βασισμένα σε συνδυασμό μερικών δεικτών $f_{1,t1-t2}$ φαίνονται στο Σχήμα 3.74. Στο ίδιο σχήμα φαίνονται και χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας. Τέλος, στο Σχήμα 3.75 φαίνονται κάποια παραδείγματα, με βάση προσομοιώσεις που έγιναν, με την υπέρθεση των περιγραμμικών απεικονίσεων των παραμέτρων των κριτηρίων του FDA ή του EMA¹⁰⁸ και των κριτηρίων βασισμένων σε συνδυασμό μερικών δεικτών $f_{1,t1-t2}$.

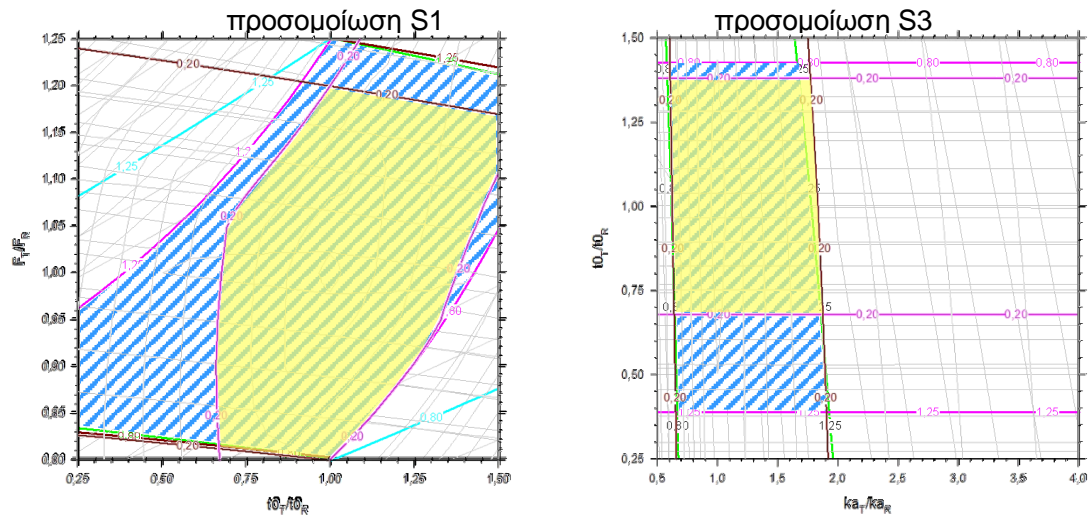


Σχήμα 3.74: Υπέρθυση κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας του FDA ή του EMA¹⁰⁸ και των κριτηρίων με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$ (Σχήματα στα αριστερά: Γραμμοσκιασμένη επιφάνεια: Κριτήριο FDA ή EMA, κίτρινη επιφάνεια: Κριτήριο με βάση τους $f_{1,t1-t2}$). Χαρακτηριστικά παραδείγματα ακραίων αποδεκτών καμπυλών συγκέντρωσης στο αίμα – χρόνου για σκευάσματα υπό έλεγχο που διαφοροποιούνται ανάλογα με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας (Σχήματα στα δεξιά: Συνεχείς γραμμές: Κριτήριο με βάση τους μερικούς δείκτες $f_{1,t1-t2}$, διακεκομμένες γραμμές: Κριτήριο FDA ή EMA, έντονη γραμμή: Σκεύασμα αναφοράς).

Σκεύασμα II, κριτήριο βιοϊσοδυναμίας FDA vs. $f_{1,t1-t2}$



Σκεύασμα II, κριτήριο βιοϊσοδυναμίας EMA vs. $f_{1,t1-t2}$



Σχήμα 3.75: Παραδείγματα, υπέρθεσης των περιγραμμικών απεικονίσεων των παραμέτρων των κριτηρίων του FDA ή του EMA¹⁰⁸ και των κριτηρίων βασισμένων σε συνδυασμό μερικών δεικτών $f_{1,t1-t2}$ (Γραμμοσκιασμένη επιφάνεια: Κριτήριο FDA ή EMA, κίτρινη επιφάνεια: Κριτήριο με βάση τους $f_{1,t1-t2}$)

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών

Συγκριτική ευαισθησία των δεικτών $f_{1,t1-t2}$ vs. $\xi_{1,t1-t2}$ vs. $\xi_{2,t1-t2}$

Το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το δείκτη $f_{1,t1-t2}$ εμφανίζεται, στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων που μελετήθηκαν, πιο αυστηρό σε σχέση με τα κριτήρια που βασίζονται στους άλλους δύο δείκτες. Σε κάποιες περιπτώσεις το κριτήριο με βάση τον $\xi_{2,t1-t2}$ εμφανίζεται με παρόμοια αυστηρότητα με αυτό του $f_{1,t1-t2}$, με μικρές όμως διαφοροποιήσεις της ευαισθησίας του ως προς στις μεταβολές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Τέλος, το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το δείκτη $\xi_{1,t1-t2}$ δείχνει να είναι το λιγότερο αυστηρό.

Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας για το Σκεύασμα I vs. Σκεύασμα II

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από τη μελέτη των προσομοιώσεων δύο διαφορετικών σκευασμάτων μεθυλφαινιδάτης, φαίνεται ότι οι δείκτες εμφανίζονται πιο ευαίσθητοι στις μεταβολές των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου στις περιπτώσεις των προσομοιώσεων του σκευάσματος II απ' ότι στις προσομοιώσεις του σκευάσματος I. Η διαφοροποίηση της ευαισθησίας του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας ανάλογα με το σκεύασμα είχε παρατηρηθεί και στη περίπτωση των κριτηρίων του FDA και EMA που βασίζονται σε «κλασικές» φαρμακοκινητικές παραμέτρους¹⁰⁸. Η διαφοροποίηση αυτή ήταν ως ένα βαθμό αναμενόμενη, γιατί τα δύο σκεύασμα αναφοράς I και II έχουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά απορρόφησης και είναι γνωστό ότι, η ευαισθησία διαφόρων φαρμακοκινητικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται στα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας μεταβάλλεται ανάλογα με τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος αναφοράς^{12,21}.

Κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση χρόνους αποκοπής FDA vs. EMA

Το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με βάση το συνδυασμό μερικών δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών που υπολογίστηκαν σε χρόνους αποκοπής που προτείνονται στην οδηγία του FDA για τις μερικές επιφάνειες pAUCs, φαίνεται να είναι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, πιο αυστηρό απ' ό,τι το κριτήριο με βάση τους χρόνους αποκοπής που προτείνονται στην οδηγία του EMA. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις τα δύο κριτήρια έδειξαν παρόμοια ευαισθησία στη διαφοροποίηση των φαρμακοκινητικών σκευασμάτων υπό έλεγχο και αναφοράς. Οι περιπτώσεις αυτές αφορούσαν το σκεύασμα II στις προσομοιώσεις S1. Αντίστοιχη διαφοροποίηση της ευαισθησίας του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας είχε παρατηρηθεί και στη περίπτωση των κριτηρίων του FDA και EMA που βασίζονται σε «κλασσικές» φαρμακοκινητικές παραμέτρους, δηλαδή σε μερικές επιφάνειες pAUCs και C_{max} ¹⁰⁸.

Ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας: Δείκτες vs. Κλασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι

Κριτήρια βιοϊσοδυναμίας: Δείκτες vs. Επιφάνειες pAUCs

Τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών σε διάφορους χρόνους αποκοπής ήταν σε όλες τις περιπτώσεις πιο αυστηρά απ' ό,τι οι τα κριτήρια που ορίζονται μόνο από τις μερικές επιφάνειες κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου (pAUCs) σε αντίστοιχους χρόνους αποκοπής που ορίζει το προσχέδιο οδηγίας του FDA ή η οδηγία του EMA.

Κριτήρια βιοϊσοδυναμίας: Δείκτες vs. pAUCs και C_{max} (Κριτήρια FDA και EMA)

Σε καμία από τις 36 διαφορετικές περιπτώσεις προσομοιώσεων που μελετήθηκαν, τα κριτήρια του FDA ή του EMA δεν εμφανίζονται συνολικά πιο αυστηρά από τα κριτήρια με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών: Οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που ορίζονται από τις περιγραμμικές απεικονίσεις με βάση τα κριτήρια του FDA ή του EMA δεν ήταν μικρότερες έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνονται πλήρως στις αντίστοιχες περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που καθορίζονται από τα κριτήρια με βάση τους δείκτες.

Από το σύνολο των 36 διαφορετικών περιπτώσεων κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες που μελετήθηκαν συγκριτικά με τα αντίστοιχα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας του FDA ή του EMA, σε 17 περιπτώσεις οι δείκτες και οι κλασσικές φαρμακοκινητικές παράμετροι εμφανίζουν διαφορετική ευαισθησία σε κάποιους συνδυασμούς των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου αποδέσμευσης του φαρμάκου από το σκεύασμα.

- Ενώ στο μεγαλύτερο τους μέρος, οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας επικαλύπτονται, υπάρχουν και περιοχές όπου τα κριτήρια του FDA ή του EMA δείχνουν αποδοχή της βιοϊσοδυναμίας ενώ οι δείκτες, όχι. Έτσι εμφανίζονται αυστηρότεροι στην αποδοχή των σκευασμάτων υπό έλεγχο για τους συγκεκριμένους συνδυασμούς των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου απορρόφησης. Υπάρχουν δε περιπτώσεις, όπου με βάση το κριτήριο του FDA, ο λόγος των C_{max} της δεύτερης φάσης της απορρόφησης για τα σκευάσματα υπό έλεγχο και αναφοράς (C_{max2T}/C_{max2R}), είναι εκτός των αποδεκτών ορίων 0.80-1.25 (π.χ. πρότυπο σκεύασμα I, προσομοιώσεις S2 και S3). Παρόμοια παρατήρηση είχε γίνει και σε πρόσφατη εργασία¹⁰⁸. Αυτό συμβαίνει γιατί στο κριτήριο του FDA δεν εκτιμάται η C_{max} για κάθε φάση του φαρμακοκινητικού προφίλ ξεχωριστά, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του κριτηρίου του EMA.

- Στις προαναφερθείσες περιπτώσεις (17 από τις 36) με διαφορετική ευαισθησία των κριτηρίων FDA ή EMA και δεικτών, παρατηρείται και το αντίστροφο, δηλαδή περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες ενώ υπάρχει απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας με βάση τα κριτήρια του FDA ή του EMA. Η «αυστηροποίηση» του κριτηρίου και η απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας στις περιπτώσεις αυτές οφείλεται στην C_{max} για τον FDA και στις C_{max1} και C_{max2} για τον EMA και όχι στις επιφάνειες pAUCs. Όταν οι μερικοί δείκτες υπολογίστηκαν από χρόνο 3 h ή 4 h μέχρι το χρόνο T_{max2R} , δηλαδή μέχρι το χρόνο που παρατηρείται ή μέγιστη συγκέντρωση κατά τη δεύτερη (πιο αργή) φάση της απορρόφησης του φαρμάκου, τότε όλοι οι δείκτες έδειξαν απόρριψη της βιοϊσοδυναμίας και κατ' επέκταση «αυστηροποίηση» του κριτηρίου. Αυτό είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελέτης που έγινε για σκευάσματα με μία φάση αποδέσμευσης⁶⁰ και όπου ο συνδυασμός των δεικτών υπολογισμένων μέχρι δύο σημεία αποκοπής, δηλαδή μέχρι το T_{maxR} και μέχρι το χρόνο t_{last} (χρόνο τελευταίας δειγματοληψίας) οδηγούσε σε ένα πολύ ευαίσθητο κριτήριο βιοϊσοδυναμίας, που ήταν εξίσου ή και πιο ευαίσθητο απ' ότι τα κλασσικά κριτήρια με βάση τις παραμέτρους C_{max} ,

AUC και $AUC_{T_{maxR}}$. Έτσι λοιπόν και στην περίπτωση των σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης, η επιλογή του κατάλληλου χρόνου αποκοπής είναι καθοριστικής σημασίας για την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας.

Σε 19 περιπτώσεις από τις 36 που μελετήθηκαν, τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες ήταν πιο ευαίσθητα από τα αντίστοιχα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας, όπως προτείνονται στο προσχέδιο οδηγίας του FDA ή την οδηγία του EMA, στις μεταβολές των παραμέτρων που διαφοροποιούν τα φαρμακοκινητικά προφίλ των σκευασμάτων. Δηλαδή, για την πλειοψηφία των προσομοιώσεων που μελετήθηκαν, οι περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες ήταν μικρότερες και συμπεριλαμβάνονταν στις αντίστοιχες περιοχές αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας που καθορίζονται από τα κριτήρια του FDA ή του EMA. Στις περιπτώσεις αυτές συμπεριλαμβάνονται όλες οι προσομοιώσεις που αφορούσαν στο σκεύασμα II σε συνδυασμό με το κριτήριο βιοϊσοδυναμίας με χρόνους αποκοπής σύμφωνα με το FDA. Το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς II παρουσιάζει χρόνο $t_{lag} = 3$ h καθώς και χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης στη δεύτερη φάση του φαρμακοκινητικού προφίλ $T_{max2R} = 6.34$ h που είναι πολύ κοντά σε ένα ζεύγος χρόνων αποκοπής σύμφωνα με την οδηγία του FDA, το ζεύγος χρόνων 3 h - 7 h. Έτσι, οι μερικοί δείκτες που υπολογίζονται για το διάστημα αυτό, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, φαίνεται να συμβάλλουν στην «αυστηροποίηση» του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας⁶⁰.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο χαρακτηρισμός της δεύτερης φάσης του φαρμακοκινητικού προφίλ από το χρόνο έναρξης (t_{lag}) μέχρι και το χρόνο τελευταίας δειγματοληψίας (t_{last}) είναι ιδιαίτερης σημασίας για την ευαισθησία του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας. Η μελέτη της συμπεριφοράς των μερικών δεικτών που χαρακτηρίζουν τη δεύτερη φάση της απορρόφησης μέχρι το χρόνο T_{max2R} , και ιδιαίτερα σε σχέση με τη συνεισφορά των μερικών δεικτών από χρόνο 7 h έως 12h (που σε πολύ λίγες - 4 στις 18 - περιπτώσεις φαίνεται να περιορίζουν το κριτήριο) θα επέτρεπε την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων με στόχο τη βελτιστοποίηση του κριτηρίου βιοϊσοδυναμίας με βάση τους δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών για σκευάσματα διφασικής αποδέσμευσης μεθυλφαινιδάτης.

Επίσης, για την εξαγωγή πιο ασφαλών συμπερασμάτων, θα ήταν ίσως χρήσιμο να μελετηθεί η συμπεριφορά των πιο πάνω μερικών δεικτών καθώς και των δεικτών που

υπολογίζονται για όλη τη δεύτερη φάση του προφίλ, δηλαδή από χρόνο t_{lag} μέχρι το χρόνο t_{last} (με τη βοήθεια επιπλέον προσομοιώσεων) και στην περίπτωση μεταβολής του κλάσματος της δόσης που φτάνει στο αίμα κατά τη 2^η φάση της αποδέσμευσης, ενώ το συνολικό κλάσμα της δόσης που φτάνει στο αίμα να παραμένει το ίδιο (ή αποδεκτά διαφορετικό) για τα δύο σκεύασμα, υπό έλεγχο και αναφοράς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Federal Register, 42: 1648 (1977)
2. P. Macheras, C. Reppas, M. Symillides, Chapter 2: Bioequivalence, in Drugs and the Pharmaceutical Sciences series, J. Swarbrick (Executive Editor), v189. Modern Pharmaceutics, Volume 2: Applications and Advances, Fifth Edition, A.T. Florence and J. Siepmann (editors), Informa Healthcare (ISBN 978-1-4200-6564-0) USA, pp. 23-42. (2009)
3. S. C. Chow and J. P. Liu, Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 3rd Edition, Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series (2009)
4. V. Karalis, M. Symillides, P. Macheras, Novel methods to assess bioequivalence, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 7(1):79-88 (2011)
5. "Ανάπτυξη per os χορηγούμενων φαρμάκων", Χ. Ρέππας, στις σημειώσεις μεταπτυχιακού μαθήματος "Προχωρημένη Βιοφαρμακευτική - Φαρμακοκινητική" του Μ.Δ.Ε. "Βιομηχανική Φαρμακευτική", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2015)
6. European Medicines Agency (EMA), CHMP, Guideline on the Investigation of Bioequivalence, January 2010. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence Revised January 2001. Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf>
8. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. Revised March 2003. Available from:
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf

9. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. December 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm377465.pdf>
10. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Last Revised April 2016. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=320.1>
11. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report, Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO Technical Report Series number 937). Annex 7:347–390
12. "Μελέτες Βιοισοδυναμίας: Φαρμακοκινητική – Στατιστική ανάλυση", Μ. Συμλλίδου, στις σημειώσεις μεταπτυχιακού μαθήματος "Προχωρημένη Βιοφαρμακευτική - Φαρμακοκινητική" του Μ.Δ.Ε. "Βιομηχανική Φαρμακευτική", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2015)
13. G. Borgherini, The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs, *Clinical Therapeutics*, 25(6):1578-1589 (2003)
14. M. Chen, L. Lesko, R.L. Williams, Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption, *Clinical Pharmacokinetics*, 40: 565-572 (2001)
15. T.N. Tozer, F.Y. Bois, W.W. Hauck, M-L. Chen, R.L. Williams, Absorption rate vs. exposure: which is more useful for bioequivalence testing?, *Pharm. Research*, 13:453-456 (1996)
16. J. E. Polli, J. A. Cook, B. M. Davit, P. A. Dickinson, D. Argenti, N. Barbour, A. García-Arieta et al., Summary Workshop Report: Facilitating Oral Product Development and Reducing Regulatory Burden Through Novel Approaches to Assess Bioavailability/Bioequivalence, *The AAPS Journal*, 14(3): 627-638 (2012)
17. R. Wang, D. P. Conner and B. V. Li, Bioavailability and bioequivalence aspects of oral modified - release drug products, *The AAPS Journal*, 19(2):360-366 (2017)

18. M.L. Chen, V.P. Shah, D. Ganes, K.K. Midha, J. Caro, P. Nambiar et al., Challenges and opportunities in establishing scientific and regulatory standards for assuring therapeutic equivalence of modified release products: workshop summary report, *J. of American Association of Pharmaceutical Scientists*, 12:371–377 (2010)
19. M. L. Chen, An alternative approach for assessment of rate of absorption in bioequivalence studies, *Pharmaceutical Research*, 9(11): 1380-1385 (1992)
20. A. Rescigno, Bioequivalence, *Pharmaceutical Research*, 9: 925–928 (1992)
21. P. Macheras, M. Symillides and C. Reppas, The cutoff time point of the partial area method for assessment of rate of absorption in bioequivalence studies, *Pharm. Res.*, 11(6):831-834 (1994)
22. L. Endrenyi, F. Csizmadia, L. Tothfalusi, and M-L. Chen, Metrics comparing simulated early concentration profiles for the determination of bioequivalence, *Pharm. Res.*, 15:1292-1299 (1998)
23. L. Endrenyi, F. Csizmadia, L. Tothfalusi, A. H. Balch, and M-L. Chen, The duration of measuring partial AUCs for the assessment of bioequivalence, *Pharm. Res.*, 15:399-404 (1998)
24. J.F. Zirkelbach, A.J. Jackson, Y. Wang, J.D. Schuirmann, Use of partial AUC (AUCP) to evaluate bioequivalence - A case study with complex absorption: methylphenidate, *Pharmaceutical Research*, 30:191-202 (2013)
25. L. Endrenyi, L. Tothfalusi, Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations, *J. of American Association of Pharmaceutical Scientists*, 14:813–819 (2012)
26. E. Stier, B. Davit, P. Chandaroy, M. Chen, J. Fourie-Zirkelbach, A. Jackson, S. Kim, R. Lionberger, M. Mehta, R. Uppoor, Y. Wang, L. Yu, D. Conner, Use of partial area under the curve metrics to assess bioequivalence of methylphenidate multiphasic modified release formulations. *J. of American Association of Pharmaceutical Scientists*, 14: 925–926 (2012)
27. M. Kondra, L. Endrenyi, L. Tothfalusi, The need for additional metrics to assess therapeutic equivalence of some multiphasic modified-release products, *Clinical Therapy*, 33:1214-1219 (2011)
28. L. Endrenyi and L. Tothfalusi, Do regulatory bioequivalence requirements adequately reflect the therapeutic equivalence of modified-release drug products?. *J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 13:107-113 (2010)

29. M. Chen, B. Davit, R. Lionberger, Z. Wahba, H. Ahn, L. Yu, Using partial area for evaluation of bioavailability and bioequivalence, *Pharmaceutical Research*, 28:1939-1947 (2011)
30. A. Jackson, Impact of release mechanism on the pharmacokinetic performance of PAUC metrics for three methylphenidate products with complex absorption, *Pharm. Research*, 31:173-181 (2014)
31. A. S. Raw, R. Lionberger and L. X. Yu, Pharmaceutical Equivalence by Design for Generic Drugs: Modified-Release Products, *Pharm Res*, 28:1445–1453 (2011)
32. European Medicines Agency (EMA), EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1: Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. November 2014. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf
33. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Draft Guidance on Methylphenidate Hydrochloride. (Recommended Sep 2012; Revised Nov 2014) Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM320007.pdf>
34. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Draft Guidance on Methylphenidate Hydrochloride. (Recommended Nov 2011; Revised Mar 2015) Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm281454.pdf>
35. E. Nicolaidis, M. Symillides, J.B. Dressman, and C. Reppas. Biorelevant dissolution testing to predict the plasma profile of lipophilic drugs after oral administration. *Pharm. Res.* 18:380-388. (2001)
36. W. J. Moore, H. H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm. Technology*, 20:64–74 (1996)
37. V. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, J-P Liu, In vitro dissolution comparison – statistics and analysis of similarity factor, *f2*, *Pharm. Research*, 15:889-896 (1998)
38. P. Costa, An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing, *International Journal of Pharmaceutics*, 220:77-83 (2001)
39. P. R. Seo, V. P. Shah, and J. E. Polli, Novel metrics to compare dissolution profiles, *Pharmaceutical Development and Technology*, 7(2):223-231 (2002)

40. M. Vertzoni, M. Symillides, A. Iliadis, E. Nicolaides, and C. Reppas. Comparison of simulated cumulative drug vs. time data sets with indices. *Eur. J. Pharm. Biopharmac.*, 56:421-428 (2003)
41. A. Rescigno, J. Powers, AUC and Cmax are not sufficient to prove bioequivalence, *Pharmacological Research*, 37(2):93-95 (1998)
42. E. Polli, A. M. McLean, Novel direct curve comparison metrics for bioequivalence, *Pharm. Research*, 18(6): 734-741 (2001)
43. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Immediate release solid oral dosage forms. Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing and controls; November 1995
44. A. Rescigno, A. Marzo and U. Thyroff-Friesinger, Mefenamic acid bioequivalence assessment with a new statistical procedure, *Pharmacological Research*, 34(3/4):149-152 (1996)
45. S. A. Marston and J. E. Polli, Evaluation of direct curve comparison metrics applied to pharmacokinetic profiles and relative bioavailability and bioequivalence, *Pharmaceutical Research*, 14(10): 1363-1369 (1997)
46. N. Yuksel, A.E. Kanik and T. Baykara, Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods, *International Journal of Pharmaceutics*, p.57-67 (2000)
47. V. M. Chinchilli, R. K. Elswick, The multivariate assessment of bioequivalence, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 7(1):113-123 (1997)
48. J. Liu, M. Ma, S. Ghow, Statistical evaluation of similarity factor f_2 as a criterion for assessment of similarity between dissolution profiles, *Drug Information Journal*, 31:1255-1271 (1997)
49. J.Z. Duan, K. Riviere and P. Marroum, In vivo bioequivalence and in vitro similarity factor (f_2) for dissolution profile comparisons of extended release formulations: How and when do they match?, *Pharm. Res.*, 28:1144–1156 (2011)
50. A. Dalmara, C. Reppas, M. Symillides, In vitro dissolution profile comparison and in vivo bioequivalence: The impact of in vivo input and disposition kinetics of the drug. AAPS Annual Meeting and Exposition, Chicago, IL., October 14-18 (2012)

51. F. Xie, S. Ji, Z. Cheng, In vitro dissolution similarity factor (f_2) and in vivo bioequivalence criteria, how and when do they match? Using a BCS class II drug as a simulation example, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 163-172 (2015)
52. M. Vertzoni, A. Iliadis, E. Nicolaides, M. Symillides, and C. Reppas. Orally administered drug products: Dissolution data analysis with a view to in vitro – in vivo correlation. In *Pharmaceutical Dissolution Testing*, J.B. Dressman and J. Kraemer (editors), pp. 229-249, Taylor and Francis (ISBN 0-8247-5467-0) New York, USA (2005)
53. E. Dimitrakopoulou, M. Symillides, C. Reppas, P. Macheras, Direct Curve Comparison Indices for the Assessment of Bioequivalence, *International Symposium on Scientific and Regulatory Aspects of Dissolution and Bioequivalence*, Athens, Greece, April 12-14 (2002)
54. V. K. Piotrovski, The use of Weibull distribution to describe the in vivo absorption kinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 15:681-686 (1987)
55. Π. Παπαδοπούλου. Η χρήση της συνάρτησης Weibull για την περιγραφή της απορρόφησης του φαρμάκου σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας. Διπλωματική Εργασία, ΜΔΕ «Βιομηχανική Φαρμακευτική», ΕΚΠΑ (2003)
56. Ε. Μίχου. Εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας Φαρμακευτικών μορφών με τη χρήση δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, όταν η απορρόφηση περιγράφεται με βάση τη συνάρτηση Weibull. Διπλωματική Εργασία, ΜΔΕ «Βιομηχανική Φαρμακευτική», ΕΚΠΑ (2003)
57. S. Kullback and R.A. Leibler, On information and sufficiency, *Annals of Mathematical Statistics*, 22:79-86 (1951)
58. Ε. Κρητιώτη. Σύγκριση καμπυλών in vitro δεδομένων διάλυσης με χρήση της απόστασης Kullback-Leibler. Διπλωματική εργασία, Μ.Δ.Ε. «Βιομηχανική Φαρμακευτική», ΕΚΠΑ (2006)
59. Γ. Καφίρη. Εκτίμηση της Βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών σκευασμάτων με χρήση της απόστασης Kullback-Leibler. Διπλωματική εργασία, Μ.Δ.Ε. «Βιομηχανική Φαρμακευτική», ΕΚΠΑ (2009)
60. M. Symillides, E. Michou, P. Papadopoulou, C. Reppas, Pharmacokinetic profile comparison: Sensitivity of metrics and curve comparison indices in reflecting differences in early and overall exposure. 5th WCDATD EUFEPS, Uppsala, Sweden, June 24-26 (2013)

61. "Αποδέσμευση Φαρμάκων", Μ. Δ. Βλάχου - Κωνσταντινίδου, στις σημειώσεις μεταπτυχιακού μαθήματος "Φυσική Φαρμακευτική" του Μ.Δ.Ε. "Βιομηχανική Φαρμακευτική", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2015)
62. D. Jones, *Pharmaceutics: Dosage Form and Design*. FASTtrack, London: Pharmaceutical Press (2008)
63. "Συστήματα Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης", Μ. Δ. Βλάχου-Κωνσταντινίδου, στις σημειώσεις μεταπτυχιακού μαθήματος "Φυσική Φαρμακευτική" του Μ.Δ.Ε. "Βιομηχανική Φαρμακευτική", Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (2015)
64. Y. Qiu and P.I. Lee, Chapter 19 - Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems, *Developing Oral Dosage Forms (Second Edition): Pharmaceutical Theory and Practice*, Academic Press, p.519-554 (2017)
65. A.C. Shah, Therapeutic formulations with bimodal release characteristics, WO Patent 1987000044 A1. (1987)
66. Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ): National Institute of Mental Health, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Μετάφραση: Ελληνική Εταιρεία για τις Νευροεπιστήμες, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της ΔΕΠΥ, Πανελλήνια Ένωση Βιοεπιστημόνων, Ίδρυμα Ευγενίδου, Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα:
http://www.hsfh.gr/2011/images/stories/gia_to_koino_items/books/attention_deficit_hyperactivity_disorder.pdf
67. T. E. Wilens, J. Biederman, T. J. Spencer, Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan, *Annual Rev. Med.*, 53:113-131 (2002)
68. S. V. Faraone, J. Sergeant, C. Gillberg, J. Biederman, The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?, *World Psychiatry*, 2(2):104-113 (2003)
69. Α. Κουμούλα, Η εξέλιξη της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) στο χρόνο, *Ψυχιατρική*, 23 (Παράρτημα 1):49-59 (2012)
70. J. C. Hill and E. P. Schoener, Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder, *Am. J. Psychiatry*, 153:1143-1146 (1996)
71. C. Lara, J. Fayyad, R. De Graaf, R.C. Kessler, S. Aguilar-Gaxiola, M. Angermeyer et al., Childhood predictors of adult attention deficit/hyperactivity disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative, *Biol. Psychiatry*, 65:46-54 (2009)

72. S.V. Faraone, J. Biederman, E. Mick, The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies, *Psychol. Med.*, 36:159–165 (2006)
73. V. Simon, P. Czobor, S. Balint, A. Meszaros, I. Bitter, Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis, *Br. J. Psychiatry*, 194:204–211 (2009)
74. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (4th ed.), Washington: DC APA (1994)
75. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (5th ed.), Washington (2013)
76. S.J. Kooij, S. Bejerot, A. Blackwell, H. Caci, M. Casas-Brugue, P.J. Carpentier et al., European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD, *BMC Psychiatry*, 10:67 (2010)
77. K. Murphy, Psychosocial treatments for ADHD in teens and adults: A practice-friendly review, *J. Clin. Psychol.*, 61:607–619 (2005)
78. T. Banaschewski, D. Coghill, P. Santosh, A. Zuddas, P. Asherson, J Buitelaar et al., Long-acting medications for the hyperkinetic disorders, A systematic review and European treatment guideline, *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 15:476–495 (2006)
79. M. Koesters, T. Becker, R. Kilian, J.M. Fegert, S. Weinmann, Limits of meta-analysis: Methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder, *J. Psychopharmacol*, 23:733–744 (2009)
80. K.W. Lange, S. Reichl, K.M. Lange, L. Tucha, O. Tucha, The history of attention deficit hyperactivity disorder, *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2 (4): 241–55 (2010)
81. Narcotics monitoring board reports 66% increase in global consumption of methylphenidate, *The Pharmaceutical Journal*, 294(7853), online | DOI: 10.1211/PJ.2015.20068042, March (2015)
82. K.S. Patrick, R.W. Caldwell, R.M. Ferris, G.R. Breese, Pharmacology of the enantiomers of threo-methylphenidate, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:152–158 (1987)

83. D. Quinn, S. Wigal, J. Swanson, S. Hirsch, Y. Ottolini, M. Dariani, M. Roffman, J. Zeldis, T. Cooper, Comparative Pharmacodynamics and Plasma Concentrations of d-threo-Methylphenidate Hydrochloride After Single Doses of d-threo-Methylphenidate Hydrochloride and d,l-threo-Methylphenidate Hydrochloride in a Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Laboratory School Study in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *J. Amer. Acad. of Child & Adol. Psychiatry*, 43(11):1422–1429 (2004)
84. M.V. Solanto, Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration, *Behav. Brain Res.*, 94:127–152 (1998)
85. S. Swanson, D. Gupta, D. Guinta, D. Flynn, M. Agler, L. Lerner et al., Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66:295–305 (1999)
86. H.C. Kimko, J.T. Cross, D.R. Abernethy, Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate, *Clinical pharmacokinetics*, 37(6):457–470 (1999)
87. M.L. Wolraich, M.A. Doffing, Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate, *CNS Drugs*, 18(4):243-250 (2004)
88. R.J. Dinis-Oliveira, Metabolomics of Methylphenidate and Ethylphenidate: Implications in Pharmacological and Toxicological Effects, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 42(1):11-16 (2017)
89. P.D. Maskell, P.R Smith, R. Cole, L. Hikin, S.R. Morley, Seven fatalities associated with ethylphenidate, *Forensic Science International*, 265:70-74 (2016)
90. L.L. Greenhill, S. Pliszka, M.K. Dulcan, W. Bernet, V. Arnold, J. Beitchman et al., Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41:265–495 (2002)
91. D. Coghill, T. Banaschewski, A. Zuddas, A. Pelaz, A. Gagliano and M. Doepfner, Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies, *BMC Psychiatry*, 13: 237 (2013)

92. S.V. Faraone, S.J. Glatt, A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes, *J. Clin. Psychiatry*, 71:754–763 (2010)
93. K. Peterson, M.S. McDonagh, R. Fu, Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology*, 197:1–11 (2008)
94. S. Cortese, G. D’Acunto, E. Konofal, G. Masi, B. Vitiello, New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability, *CNS Drugs*, 31(2):149–160 (2017)
95. Ritalin LA[®]. Available from:
https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/ritalin_la.pdf
96. Elan's SODAS[®] Technology. Available from: <http://www.drug-dev.com/Main/Resource-Directory-Products/Elans-SODAS-Technology--31.aspx>
97. J. Biederman et al., Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Paediatr. Drugs*, 5:833–841 (2003)
98. E. Schulz et al., A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin (R) LA in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting, *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*, 20:377–385 (2012)
99. F. Haertling, B. Mueller, O. Bilke-Hentsch, Effectiveness and safety of a long-acting, once-daily, two-phase release formulation of methylphenidate (Ritalin[®]LA) in school children under daily practice conditions, *ADHD Atten. Def. Hyp. Disord.*, 7:157–164 (2015)
100. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Concerta[®] (methylphenidate HCl) Extended-release Tablets CII, Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021121s0141bl.pdf
101. B. Gupta, N. Thakur, N. Jain, J. Banweer, S. Jain et al., Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 13: 571-588 (2010)

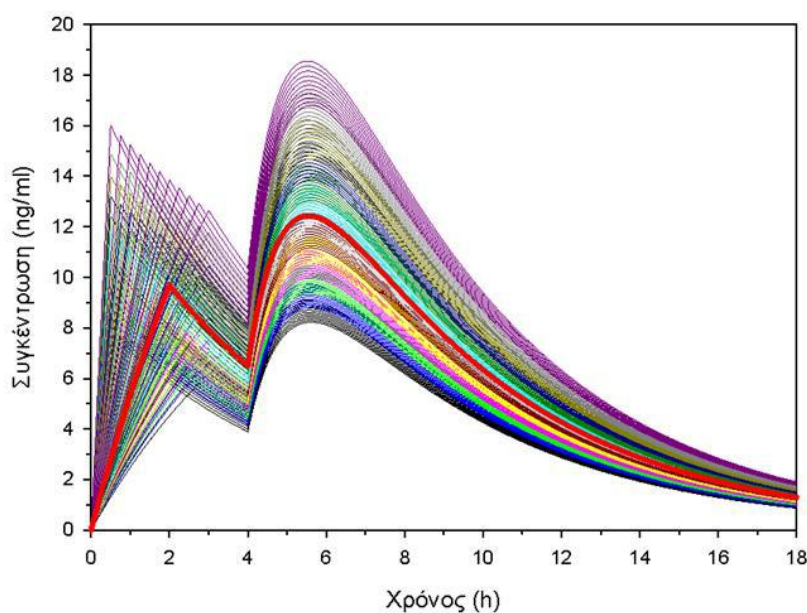
102. T. E. Wilens, K. McBurnett, O. Bukstein, J. McGough, L. Greenhill, M. Lerner, M. A. Stein, C. K. Conners, J. Duby et al., Multisite Controlled Study of OROS Methylphenidate in the Treatment of Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 160:82-90 (2006)
103. S. B. Wigal, S. Gupta, E. Heverin, and H. L. Starr, Pharmacokinetics and therapeutic effect of OROS® Methylphenidate under different breakfast conditions in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 21(3): 255-263 (2011)
104. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Methylphenidate Hydrochloride Extended Release Tablets (generic Concerta) made by Mallinckrodt and Kudco. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm422568.htm>
105. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Office of Pharmaceutical Science. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th Edition (2017). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/ucm071436.pdf>
106. Mallinckrodt Pharmaceuticals; Proposal to Withdraw Approval of an Abbreviated New Drug Application for Extended-Release Methylphenidate Tablets. Available from: <https://www.regulations.gov/docketBrowser?rpp=25&so=DESC&sb=commentDueDate&po=0&D=FDA-2016-N-3118>
107. Kremers Urban Pharmaceuticals Inc.; Proposal to Withdraw Approval of an Abbreviated New Drug Application for Extended-Release Methylphenidate Tablets. Available from: <https://www.regulations.gov/docketBrowser?rpp=25&so=DESC&sb=commentDueDate&po=0&D=FDA-2016-N-3120>
108. Σ. Κουταλίδη. Εκτίμηση της Βιοϊσοδυναμίας φαρμακευτικών σκευασμάτων διφασικής αποδέσμευσης. Διπλωματική Εργασία, ΜΔΕ «Βιομηχανική Φαρμακευτική», ΕΚΠΑ (2016)
109. N. Srinivas, J. Hubbard, E. Korchinski, K. Midha, Enantioselective pharmacokinetics of dl-threo-methylphenidate in humans, *Pharmaceutical Research*, 10:14-21 (1993)

110. W. Wargin, P. Kilts, C. Gualtieri, K. Ellington, R. Mueller, G. Kraemer, R. Breese, Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 226:382–386 (1983)

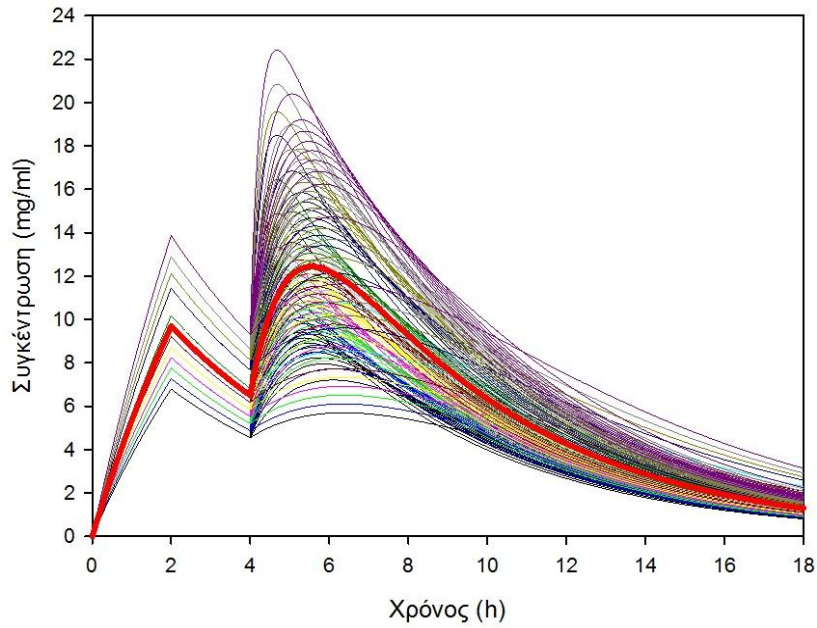
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: Φαρμακοκινητικές καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου με βάση τις προσομοιώσεις S1, S2 και S3 για κάθε πρότυπο σκεύασμα αναφοράς Ι και ΙΙ

Ι.1 Σκεύασμα Ι

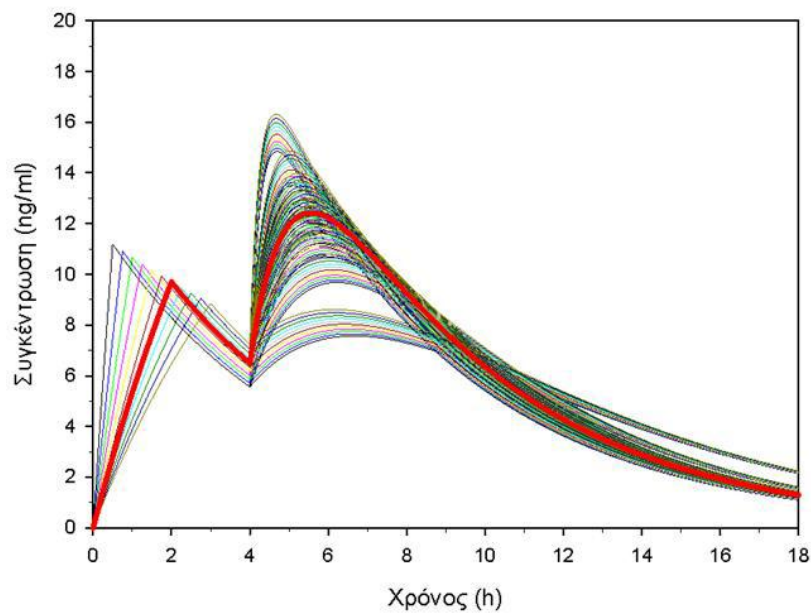
Παρακάτω παρατίθενται οι προσομοιωμένες φαρμακοκινητικές καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου¹⁰⁸, για τις οποίες υπολογίστηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ για το σκεύασμα Ι (αναφοράς, R), το οποίο προσομοιώνει το πρότυπο προϊόν Ritalin LA[®].



Σχήμα Ι.Ι: Συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης (MPH) σε σχέση με το χρόνο για 143 σκευάσματα υπό έλεγχο που αναγεννήθηκαν με βάση την προσομοίωση S1 (ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων $F-t_0$). Η έντονη γραμμή αντιστοιχεί στο σκεύασμα αναφοράς Ι.



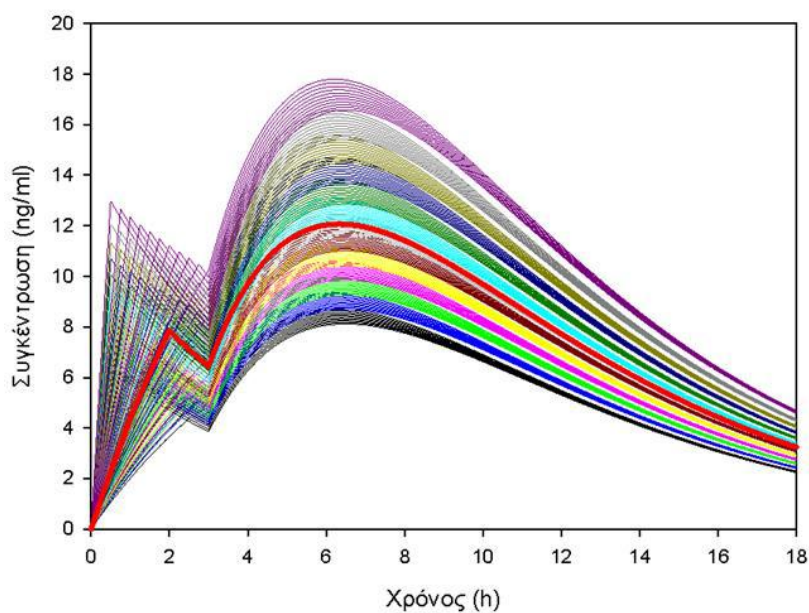
Σχήμα 1.2: Συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης (MPH) σε σχέση με το χρόνο για 143 σκευάσματα υπό έλεγχο που αναγεννήθηκαν με βάση την προσομοίωση S2 (ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων $F-k_a$). Η έντονη γραμμή αντιστοιχεί στο σκεύασμα αναφοράς I.



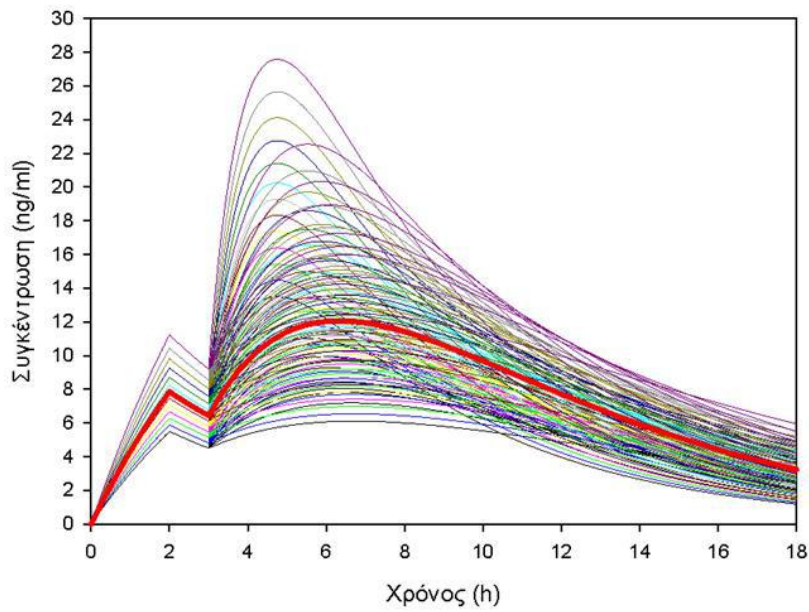
Σχήμα 1.3: Συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης (MPH) σε σχέση με το χρόνο για 121 σκευάσματα υπό έλεγχο που αναγεννήθηκαν με βάση την προσομοίωση S3 (ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων k_a-t_0). Η έντονη γραμμή αντιστοιχεί στο σκεύασμα αναφοράς I.

I.2 Σκεύασμα II

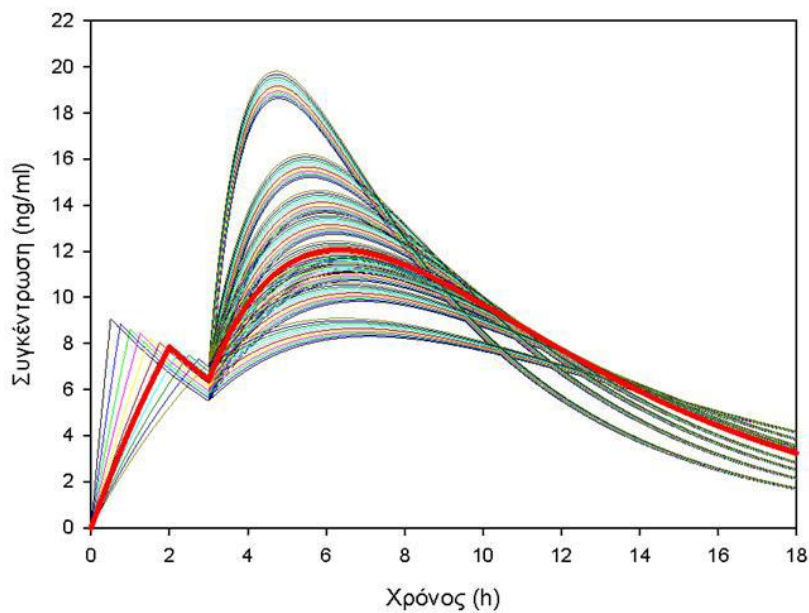
Παρακάτω παρατίθενται οι προσομοιωμένες φαρμακοκινητικές καμπύλες συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα – χρόνου¹⁰⁸, για τις οποίες υπολογίστηκαν οι δείκτες άμεσης σύγκρισης καμπυλών, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ για το σκεύασμα II (αναφοράς, R), το οποίο προσομοιώνει το πρότυπο προϊόν Concerta[®].



Σχήμα II.1: Συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης (MPH) σε σχέση με το χρόνο για 143 σκευάσματα υπό έλεγχο που αναγεννήθηκαν με βάση την προσομοίωση S1 (ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων $F-t_0$). Η έντονη γραμμή αντιστοιχεί στο σκεύασμα αναφοράς II.



Σχήμα II.2: Συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης (MPH) σε σχέση με το χρόνο για 117 σκευάσματα υπό έλεγχο που αναγεννήθηκαν με βάση την προσομοίωση S2 (ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων $F-k_a$). Η έντονη γραμμή αντιστοιχεί στο σκεύασμα αναφοράς II.



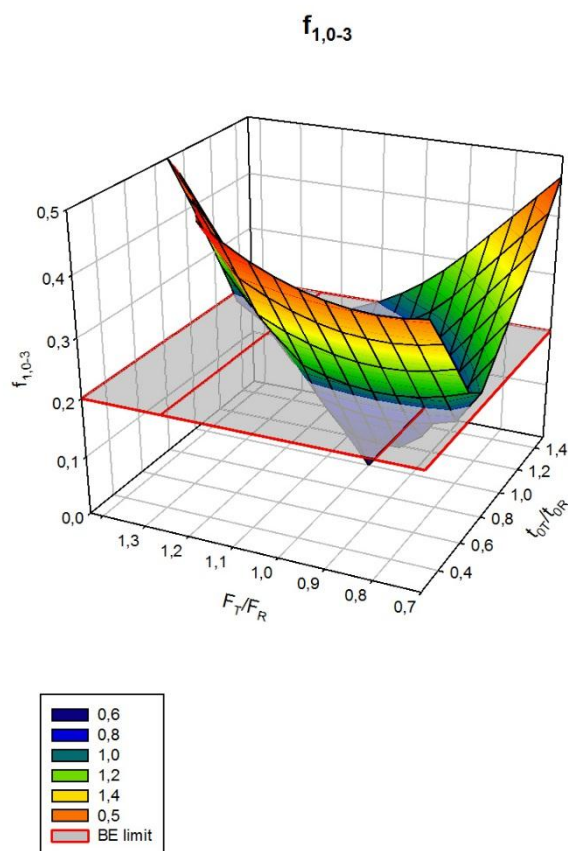
Σχήμα II.3: Συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης (MPH) σε σχέση με το χρόνο για 99 σκευάσματα υπό έλεγχο που αναγεννήθηκαν με βάση την προσομοίωση S3 (ταυτόχρονη μεταβολή των παραμέτρων k_a-t_0). Η έντονη γραμμή αντιστοιχεί στο σκεύασμα αναφοράς II.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: Τρισδιάστατες απεικονίσεις των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα-χρόνου $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ σε σχέση με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του μοντέλου προσομοίωσης

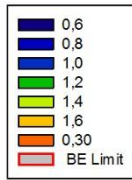
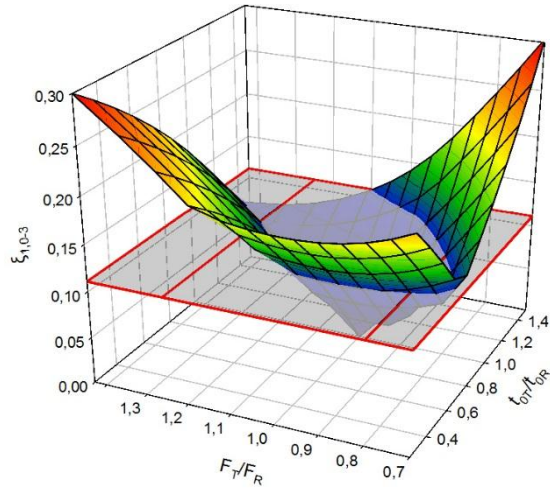
ΙΙ.1 Σκεύασμα Ι

Παρακάτω παρατίθενται οι τρισδιάστατες απεικονίσεις που προέκυψαν για τις μεταβολές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ οι οποίοι υπολογίστηκαν για κάθε σειρά προσομοιώσεων που έγιναν για το σκεύασμα Ι (αναφοράς, R), το οποίο προσομοιώνει το πρότυπο προϊόν Ritalin®.

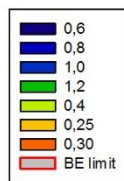
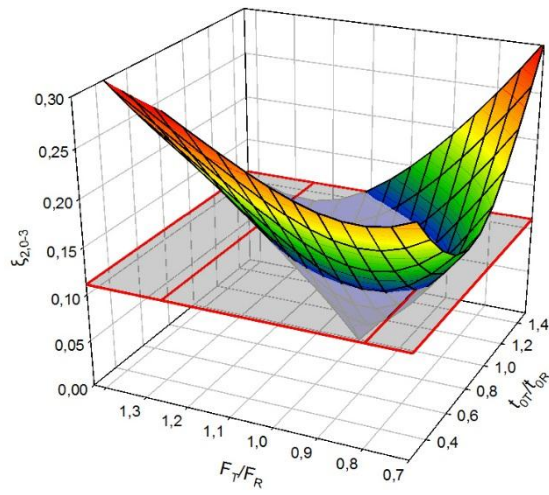
ΙΙ.1.1 Προσομοίωση S1



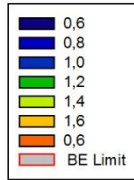
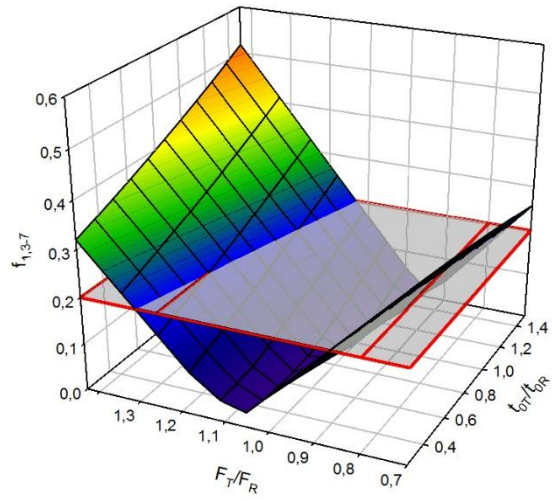
$\xi_{1,0-3}$



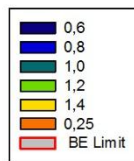
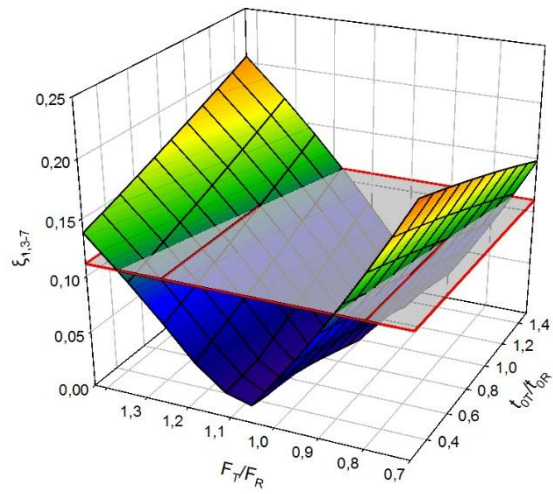
$\xi_{2,0-3}$



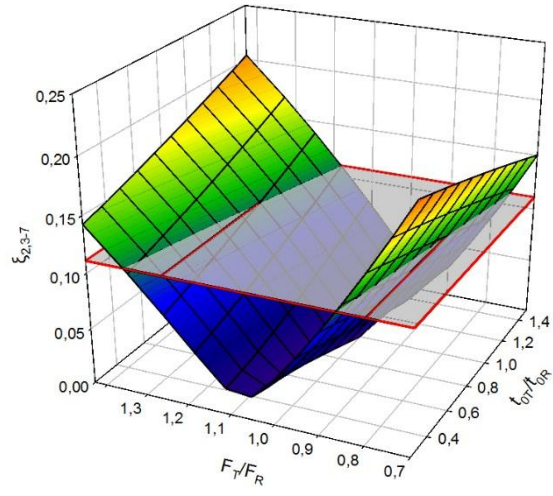
$f_{1,3-7}$



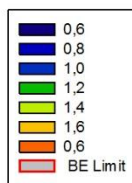
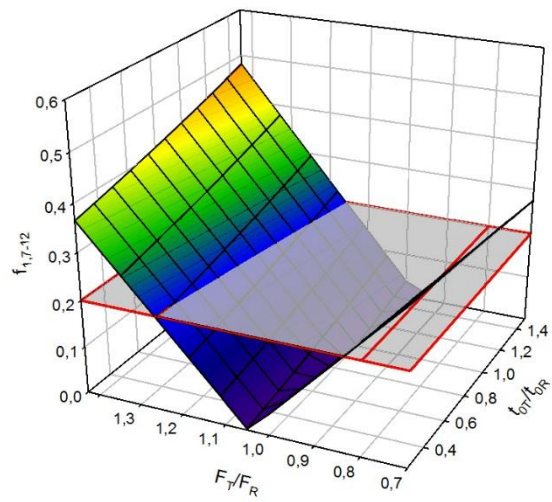
$\xi_{1,3-7}$



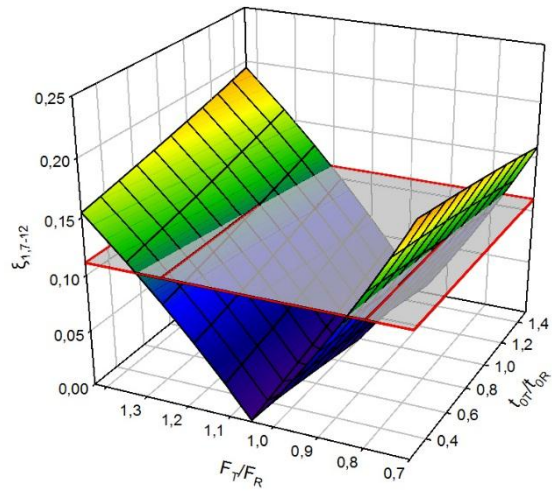
$\xi_{2,3-7}$



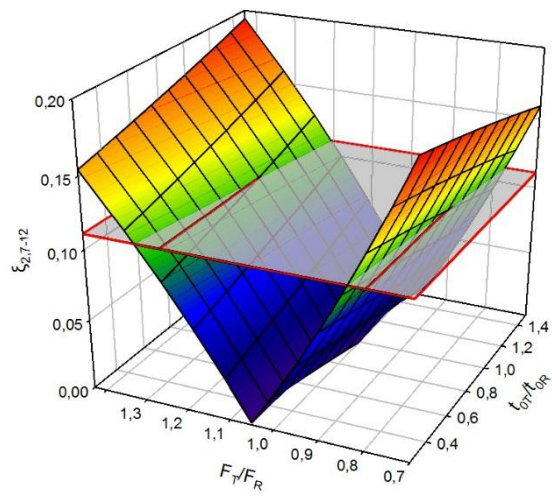
$f_{1,7-12}$



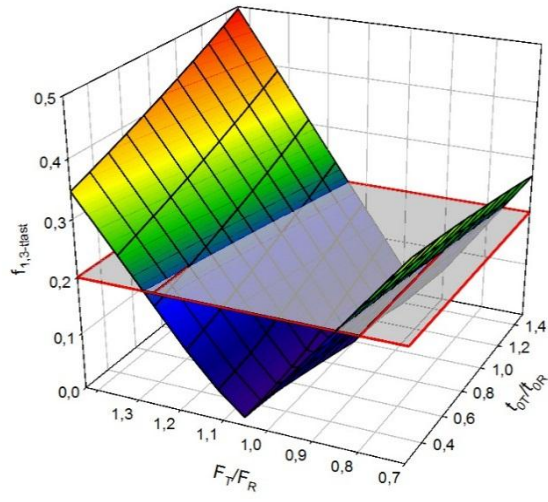
$\xi_{1,7-12}$



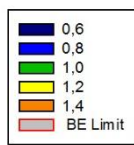
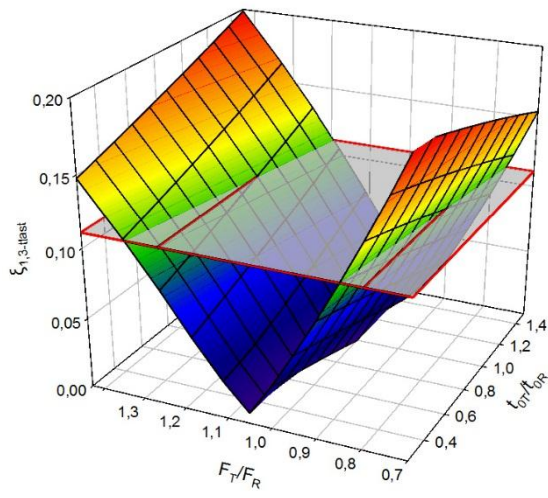
$\xi_{2,7-12}$



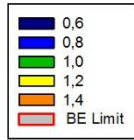
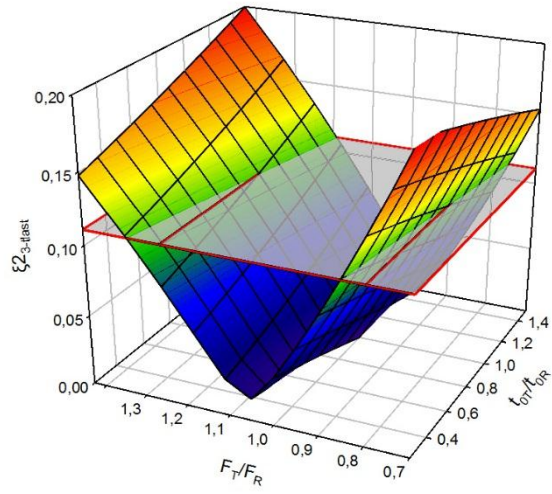
$f_{1,3\text{-last}}$



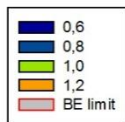
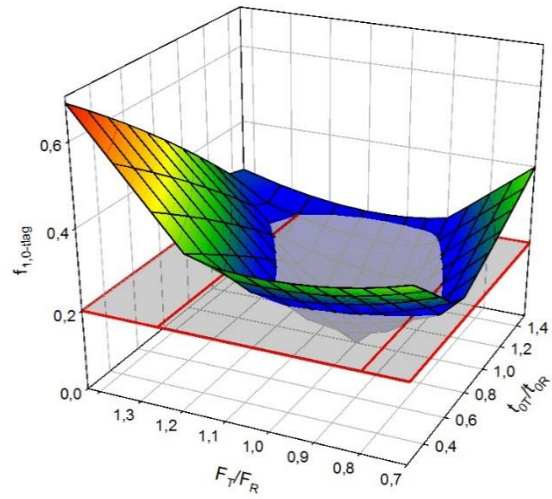
$\xi_{1,3\text{-last}}$

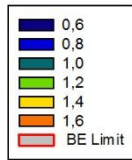
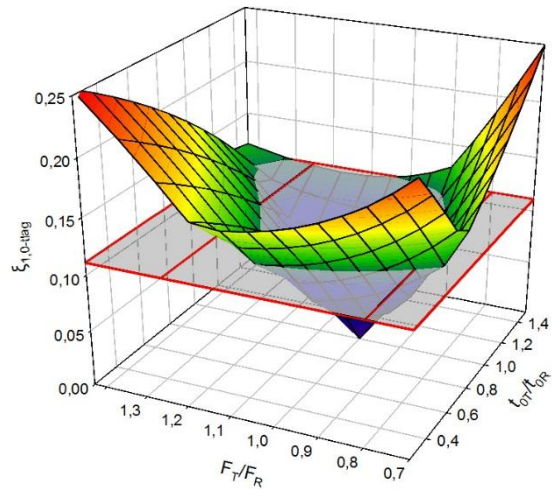
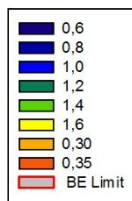
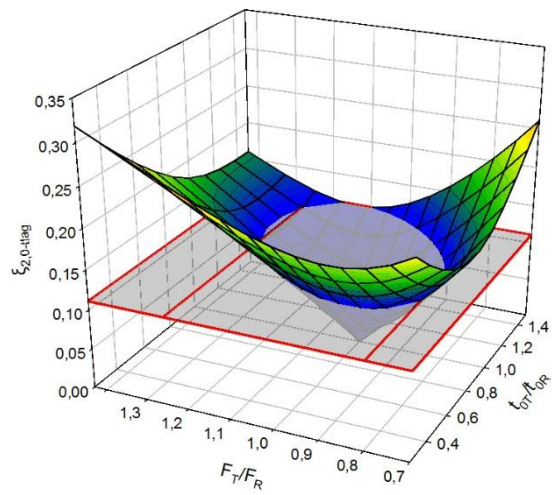


$\xi_{2,3\text{-last}}$

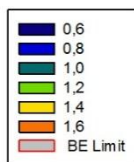
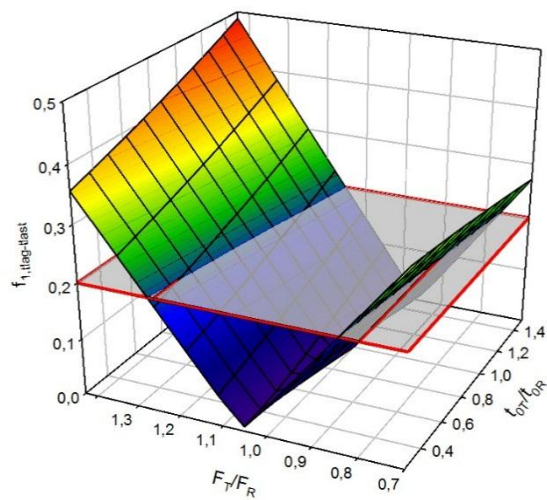


$f_{1,0\text{-lag}}$

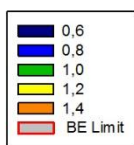
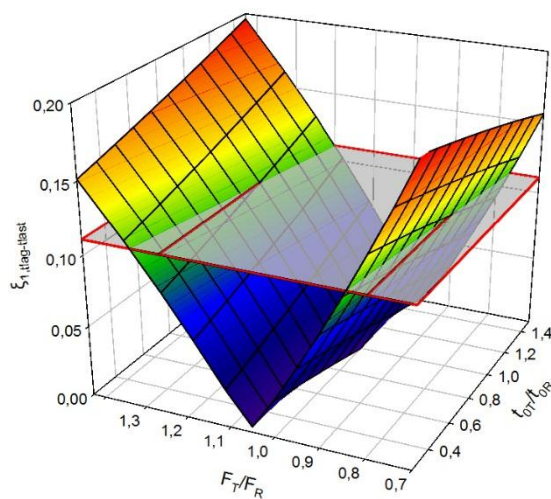


$\xi_{1,0\text{-tag}}$  $\xi_{2,0\text{-tag}}$ 

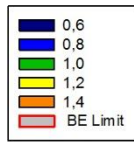
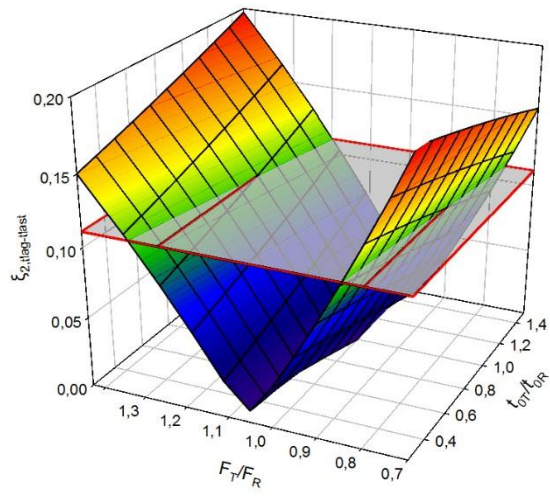
$f_{1, \text{tag-}t_{\text{last}}}$



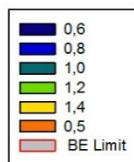
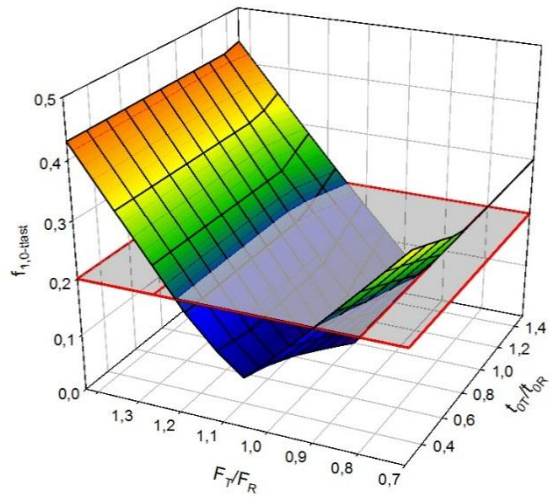
$\xi_{1, \text{tag-}t_{\text{last}}}$



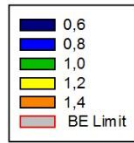
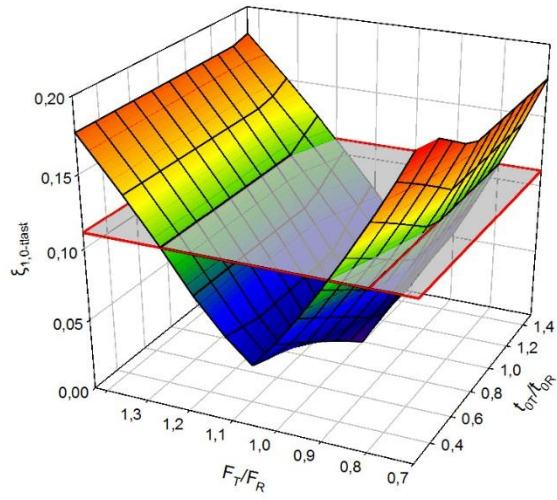
$\xi_{2, \text{tag-}t_{\text{last}}}$



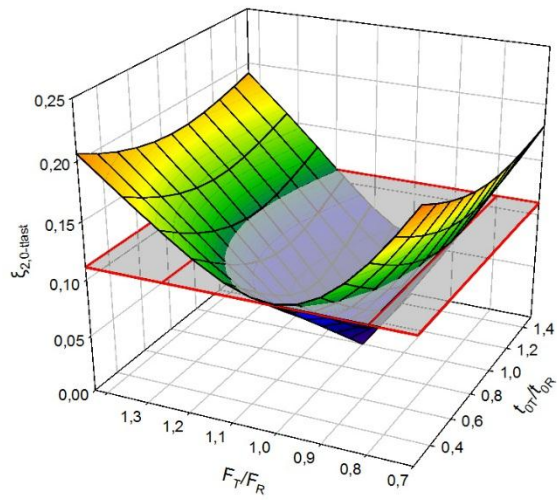
$f_{1,0-t_{\text{last}}}$



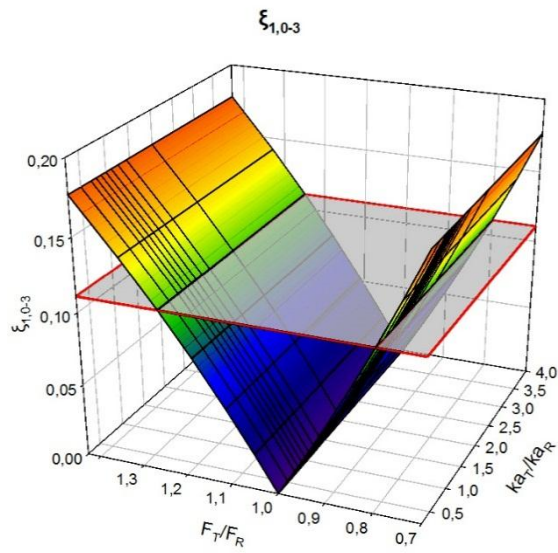
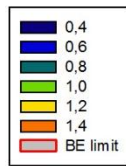
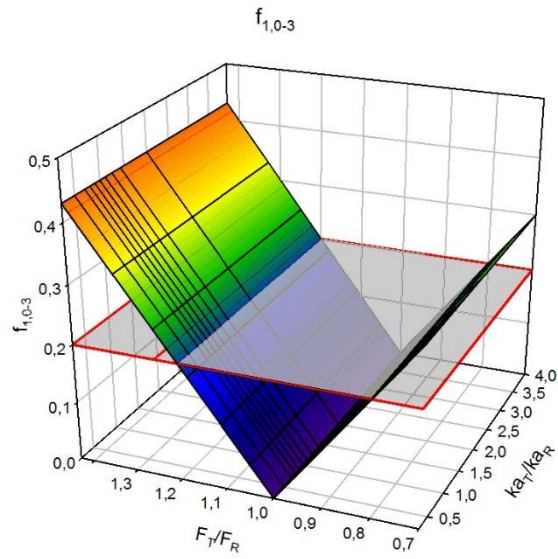
$\xi_{1,0\text{-last}}$

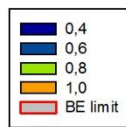
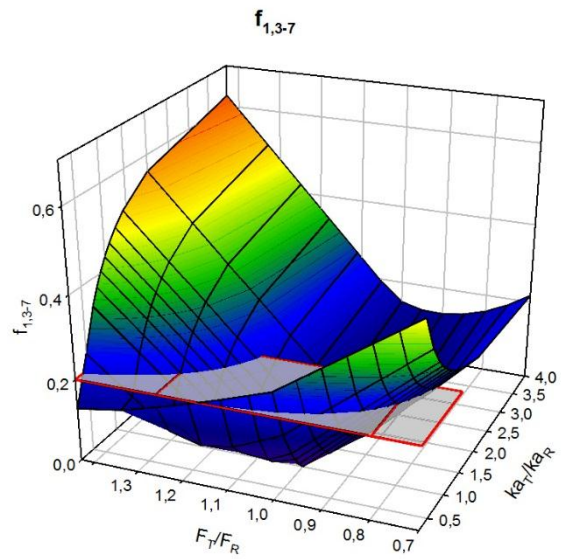
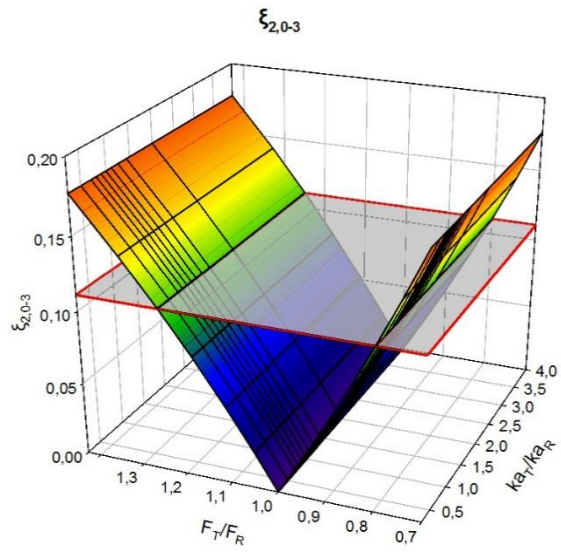


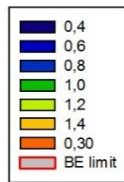
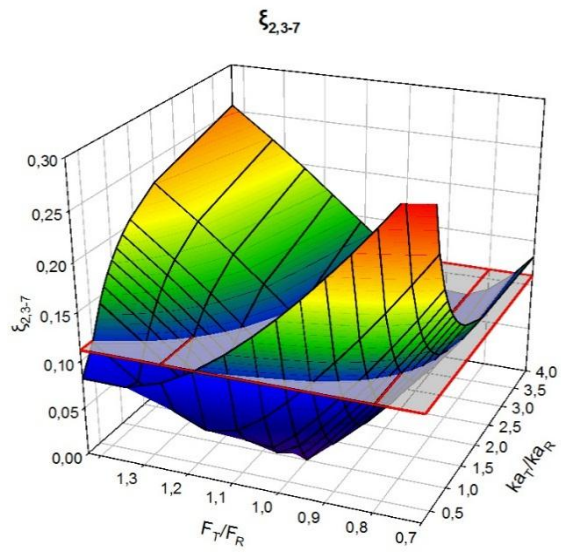
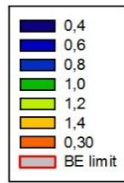
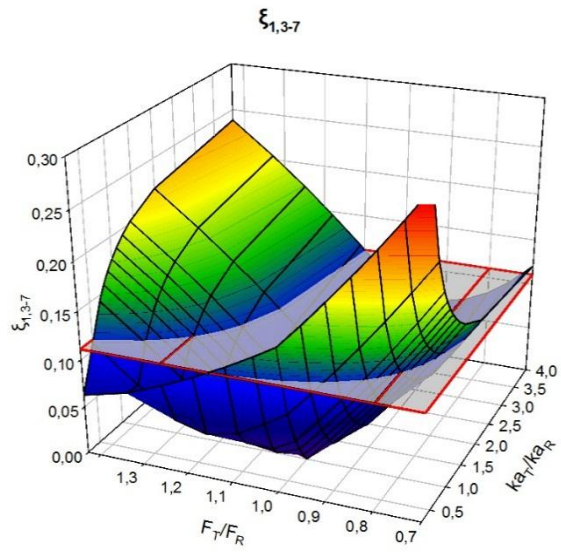
$\xi_{2,0\text{-last}}$

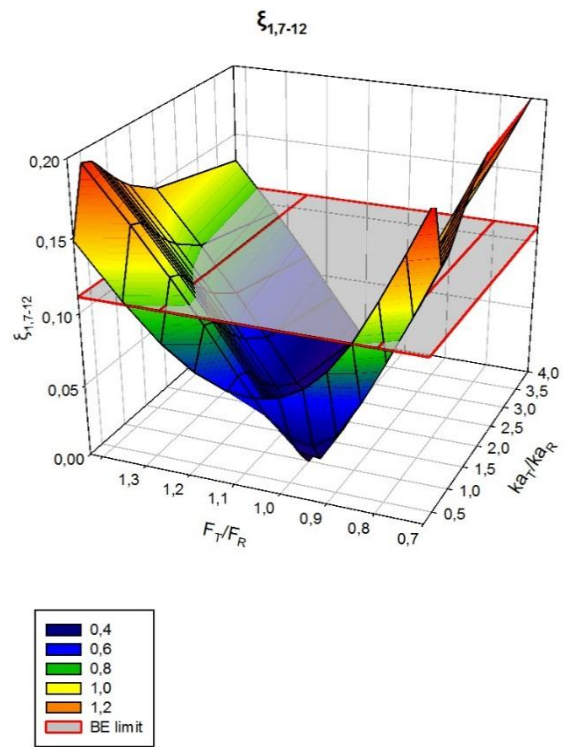
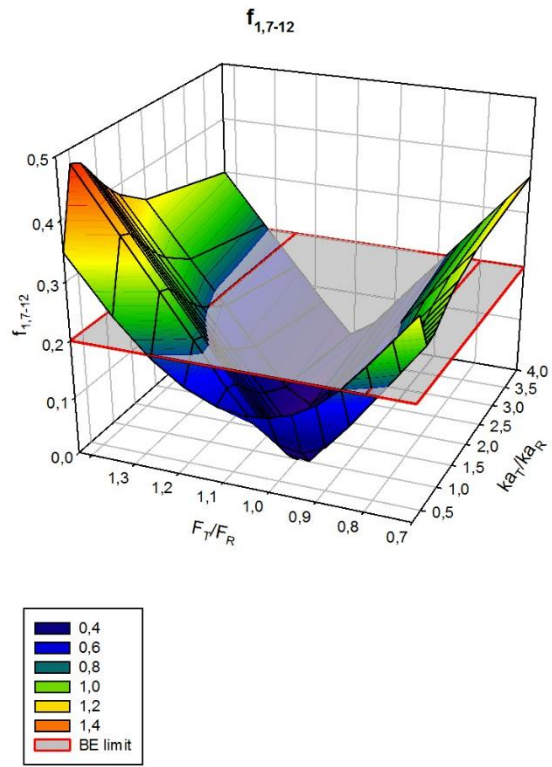


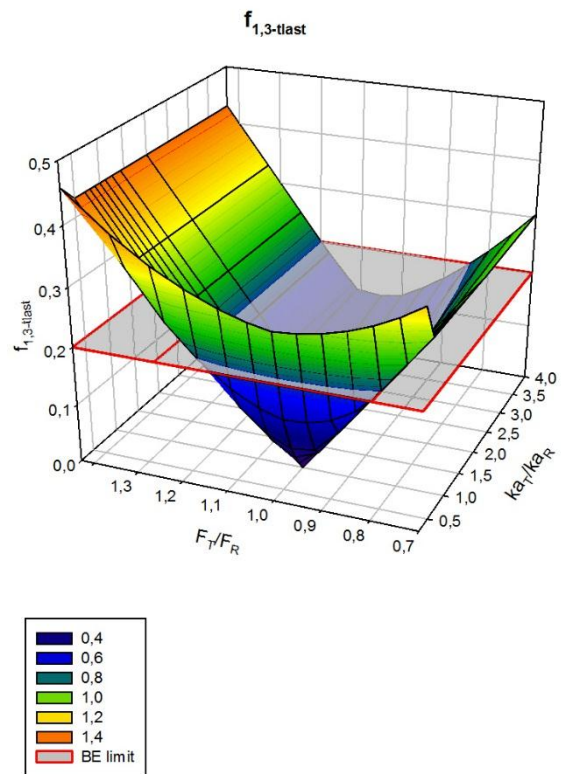
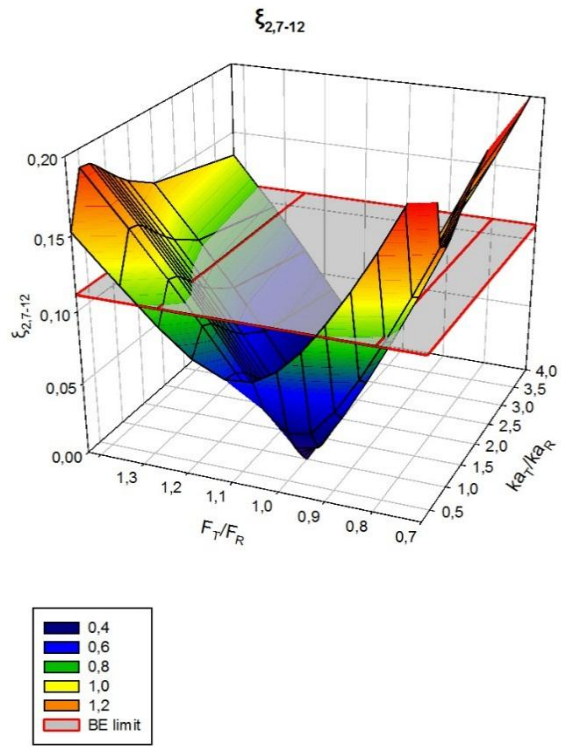
Π.1.2 Προσομοίωση S2

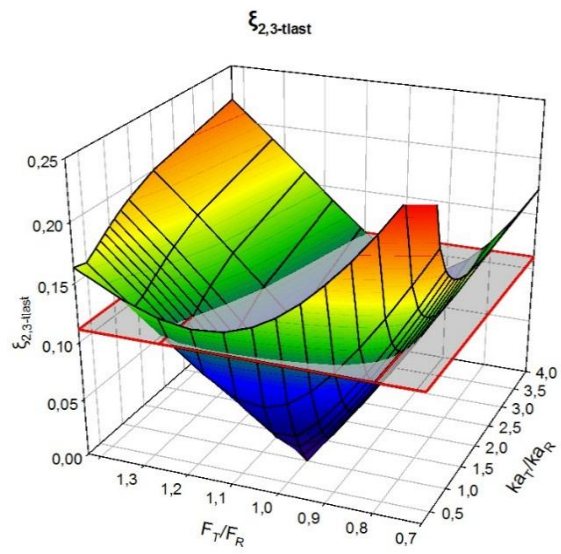
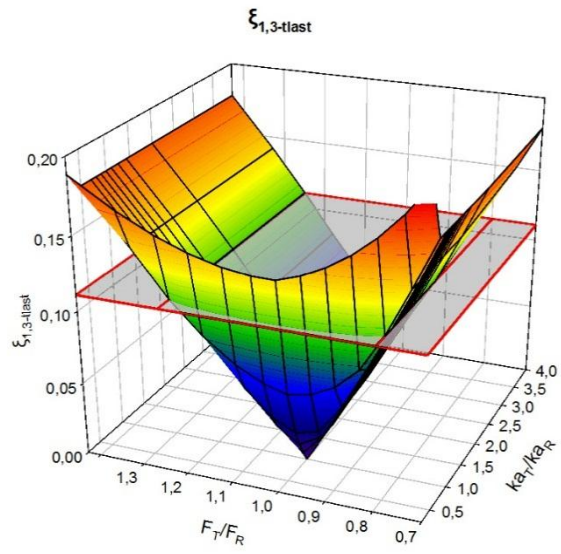


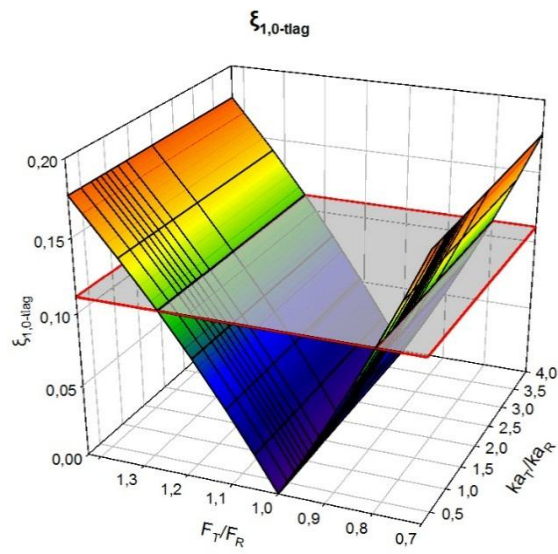
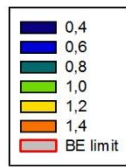
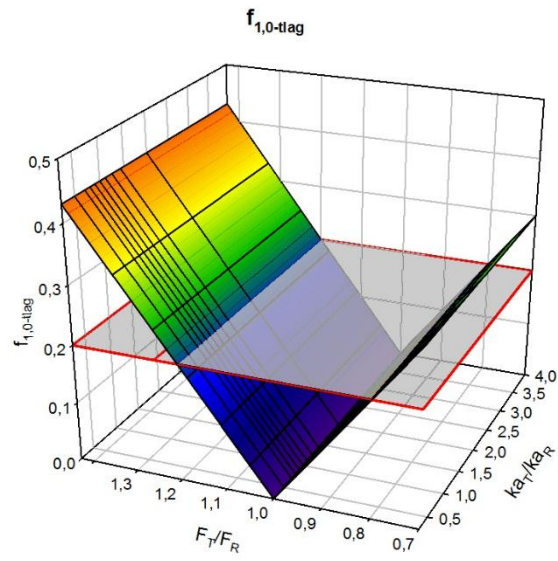


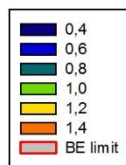
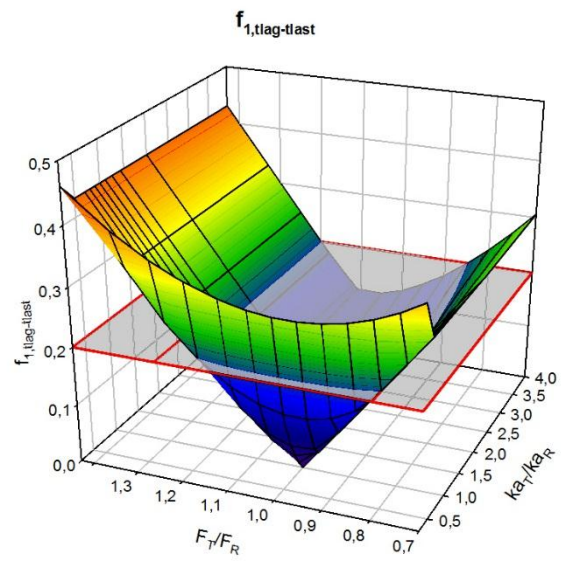
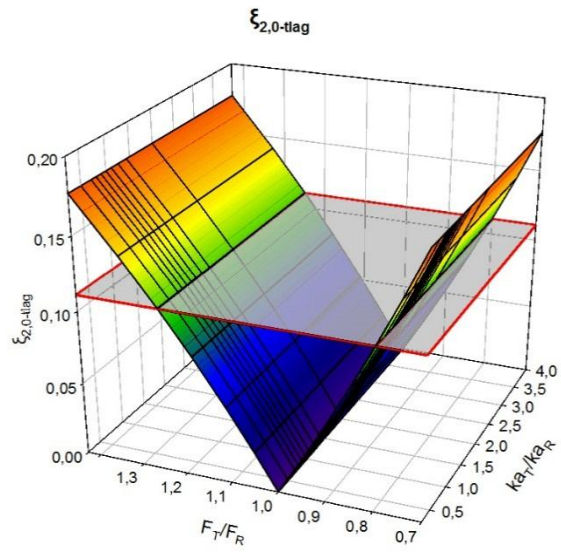


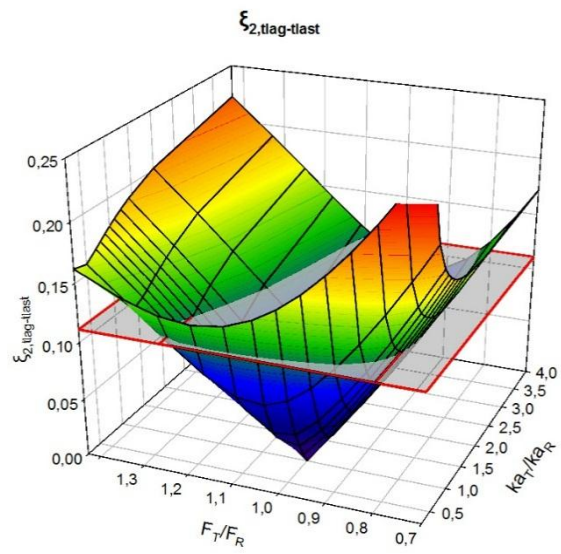
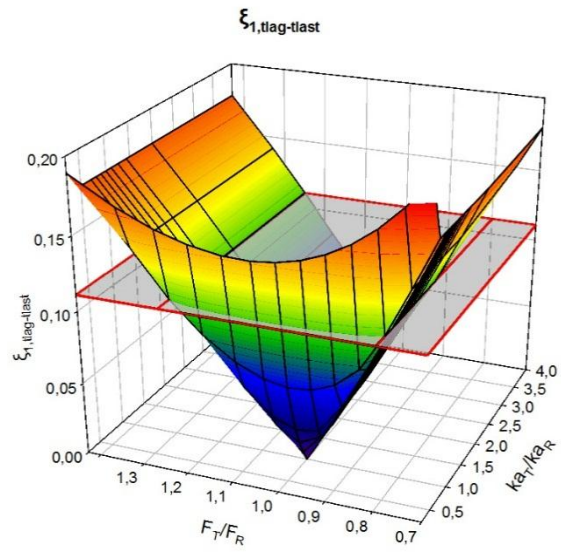


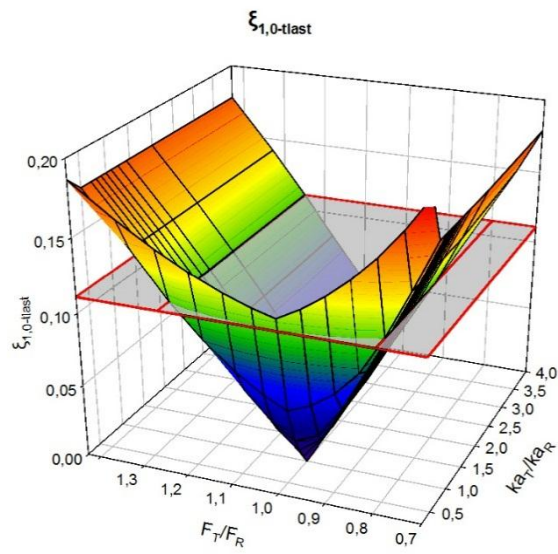
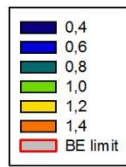
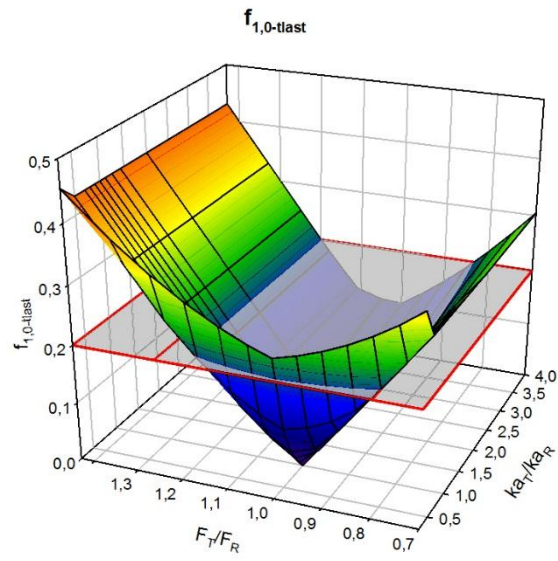


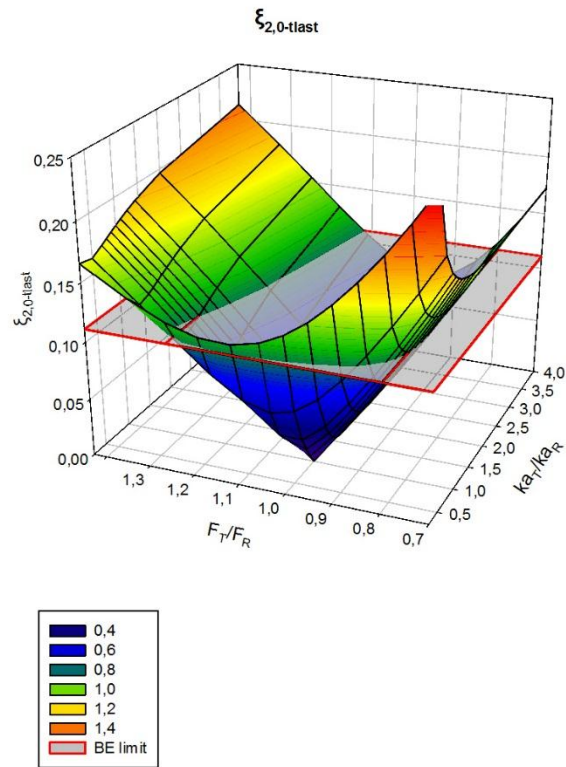




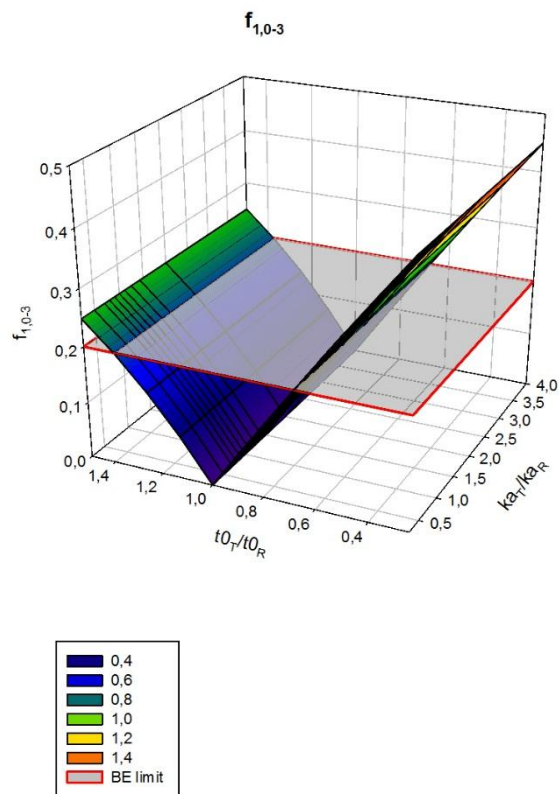




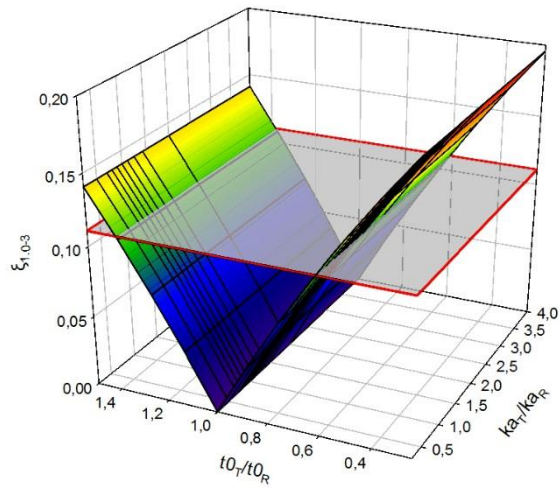




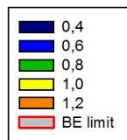
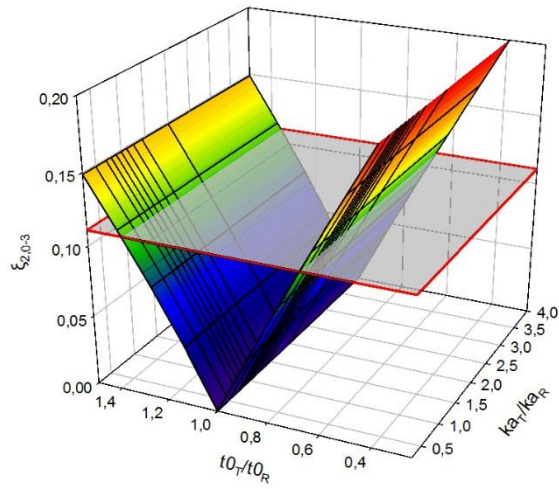
Π.1.2 Προσομοίωση S3

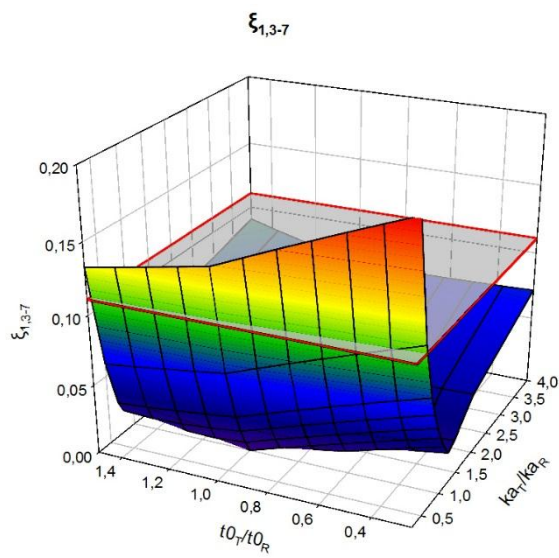
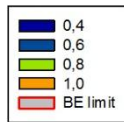
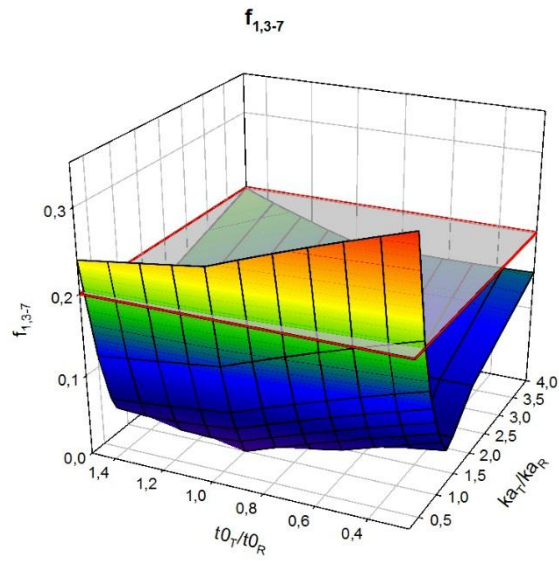


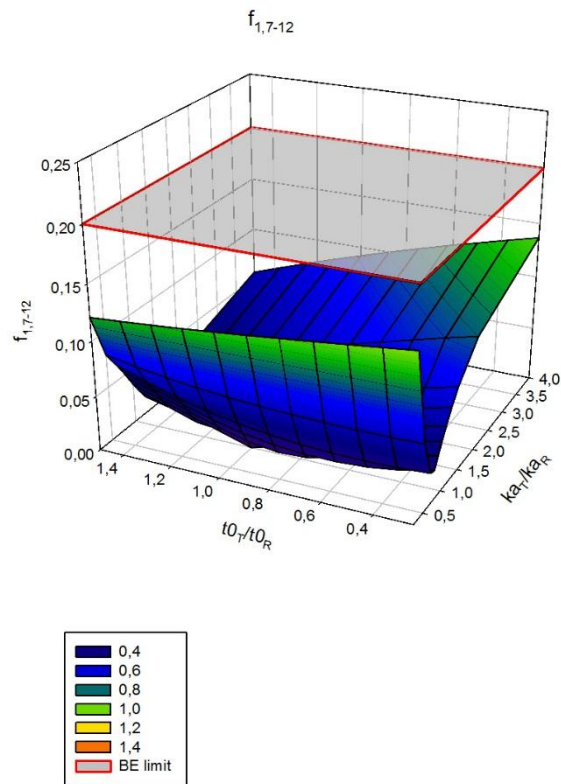
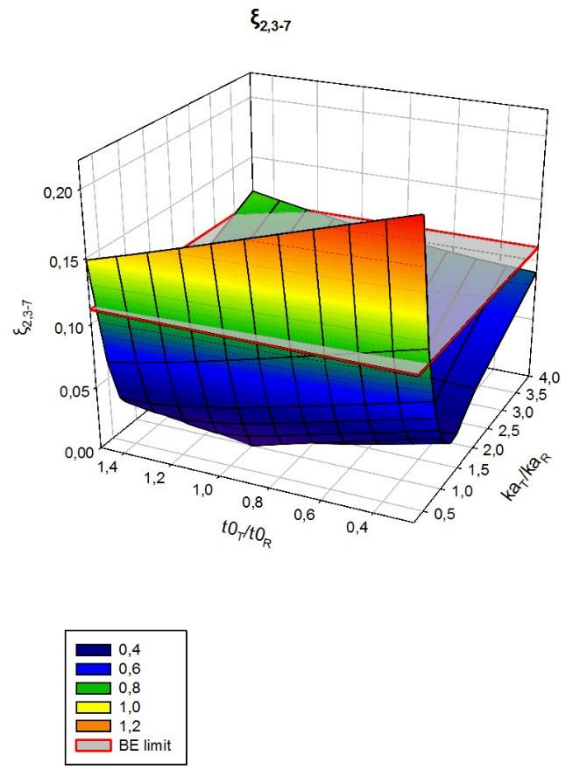
$\xi_{1,0-3}$



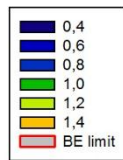
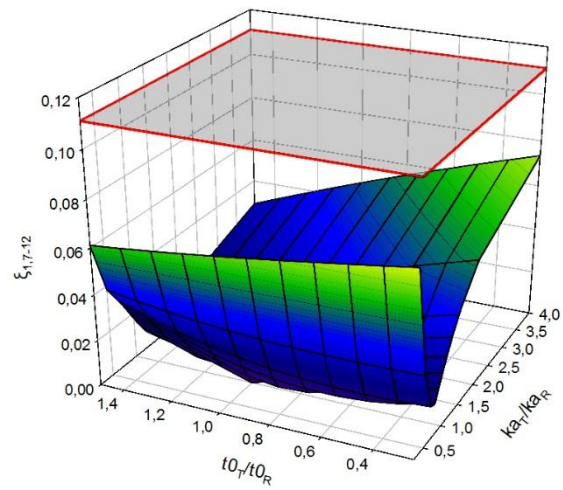
$\xi_{2,0-3}$



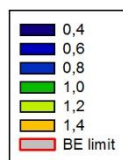
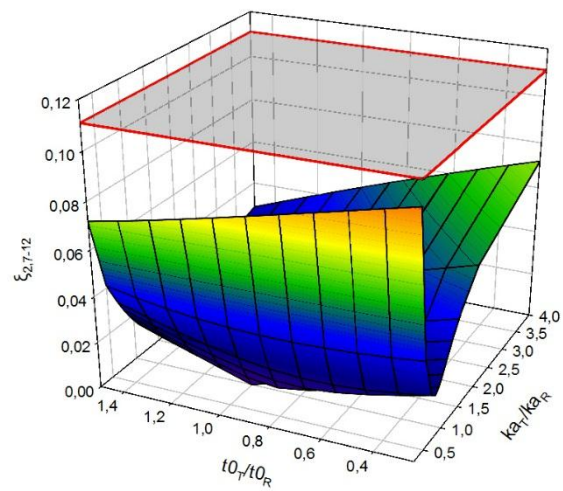


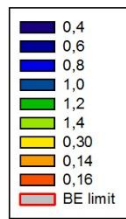
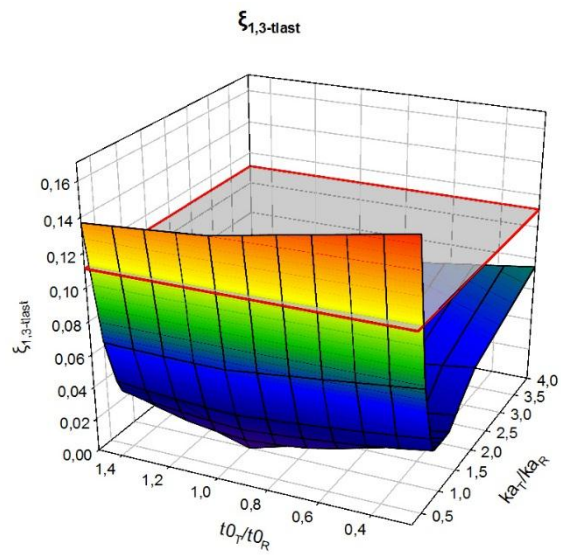
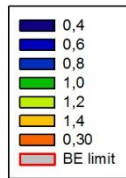
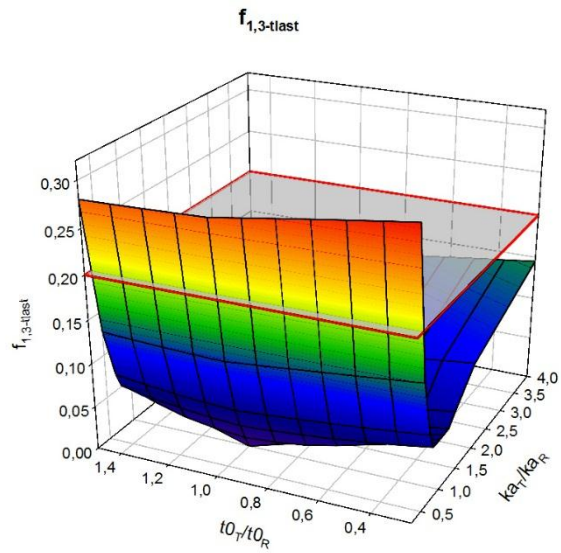


$\xi_{1,7-12}$

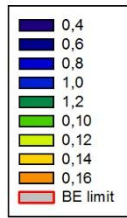
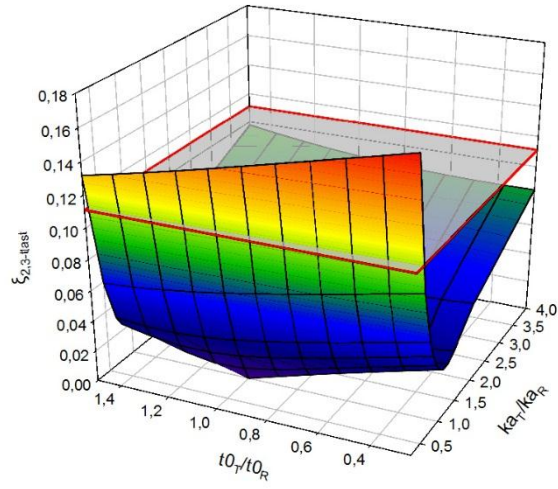


$\xi_{2,7-12}$

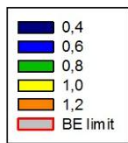
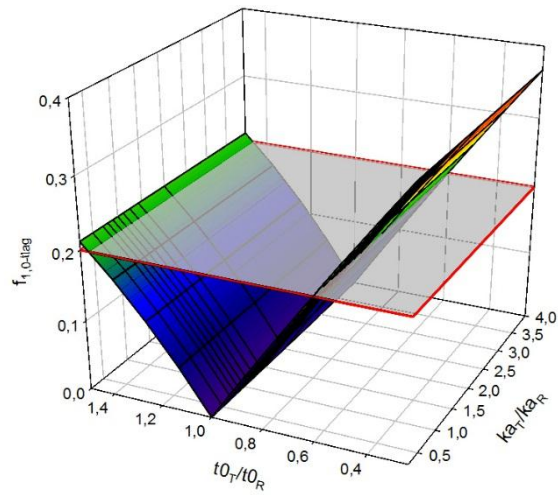


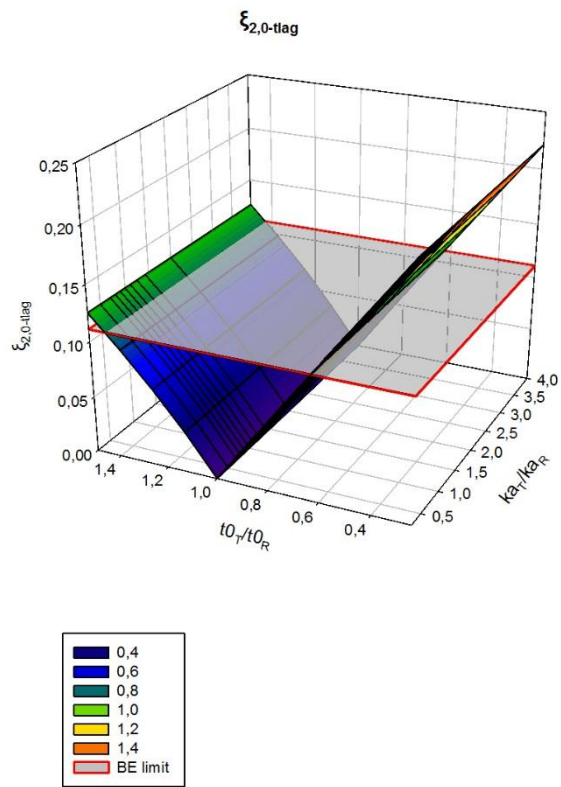
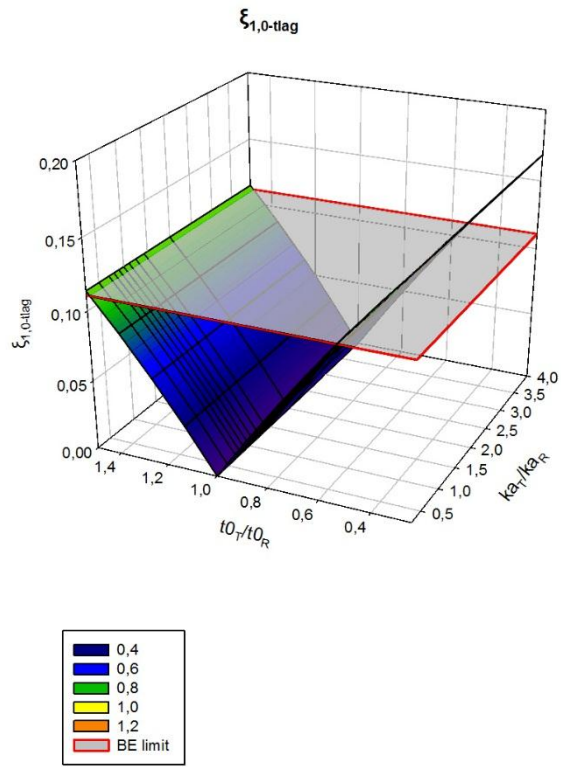


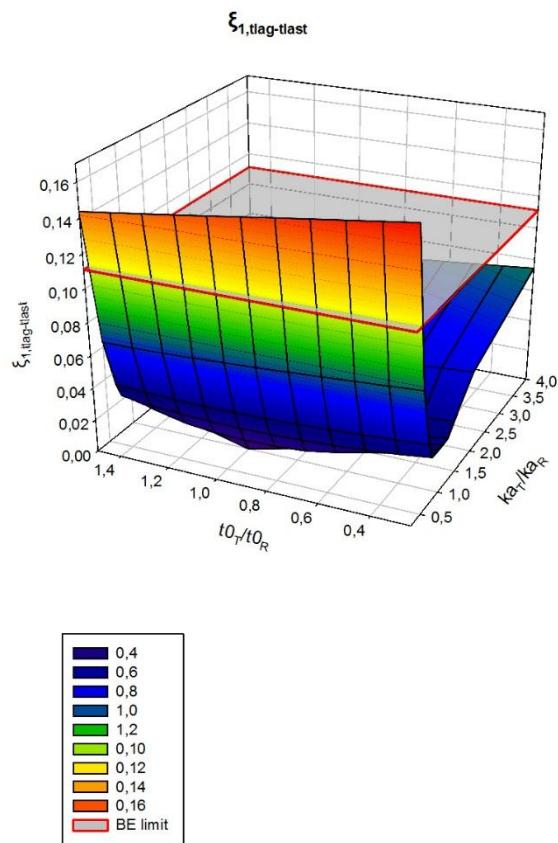
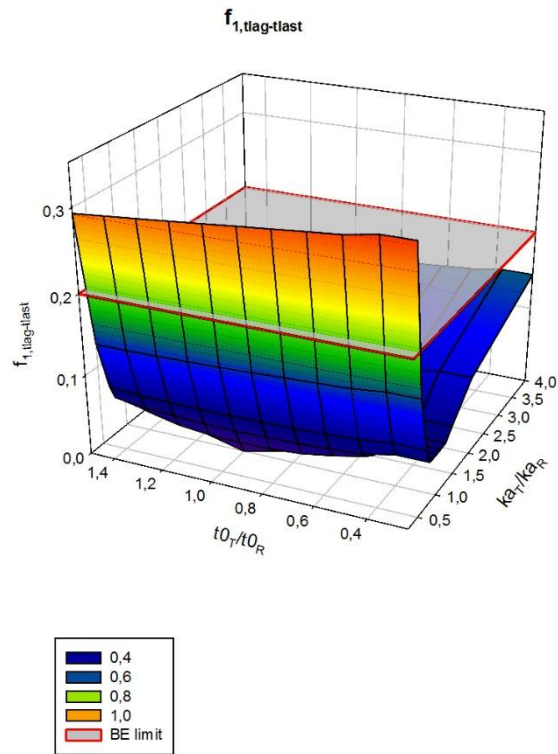
$\xi_{2,3-tlast}$

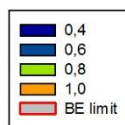
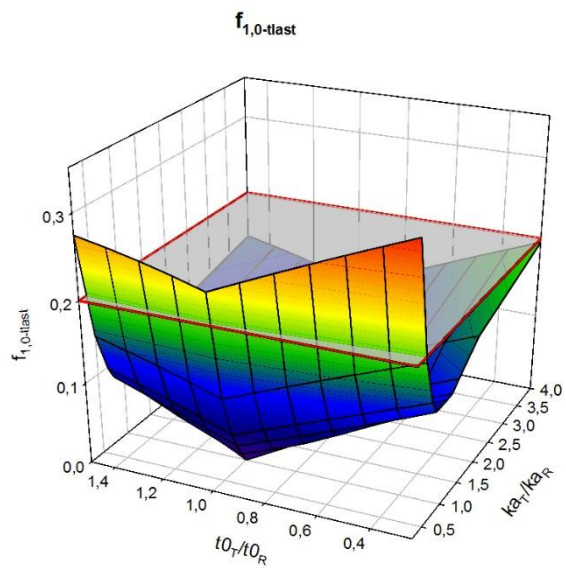
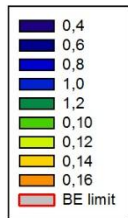
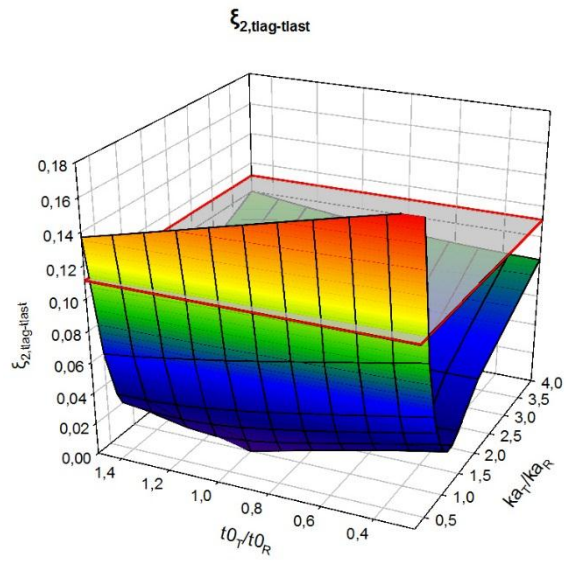


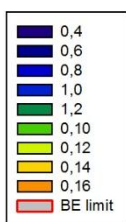
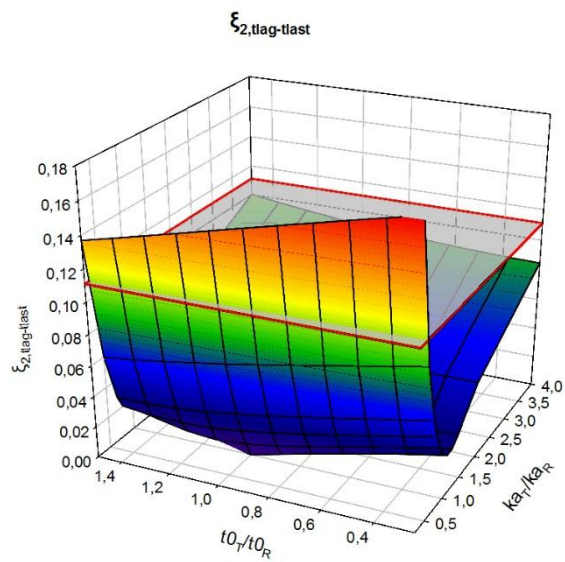
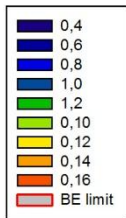
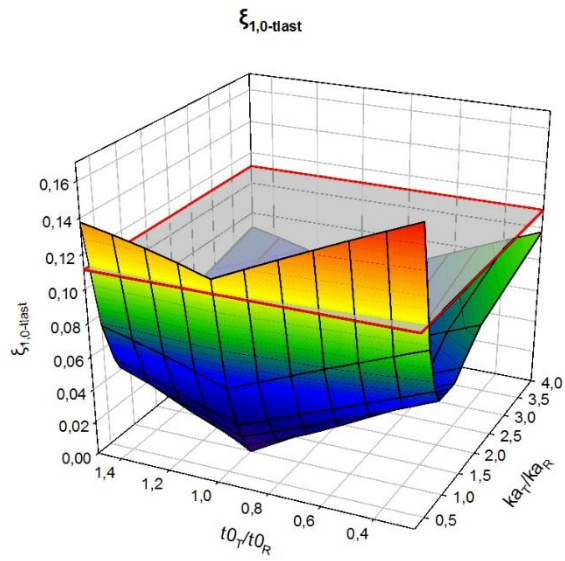
$f_{1,0-tlag}$







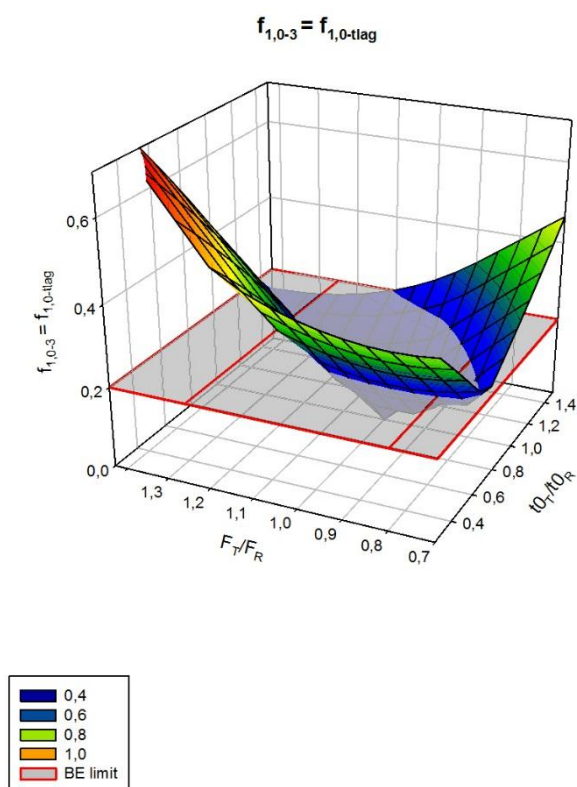




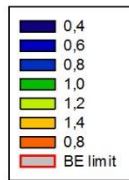
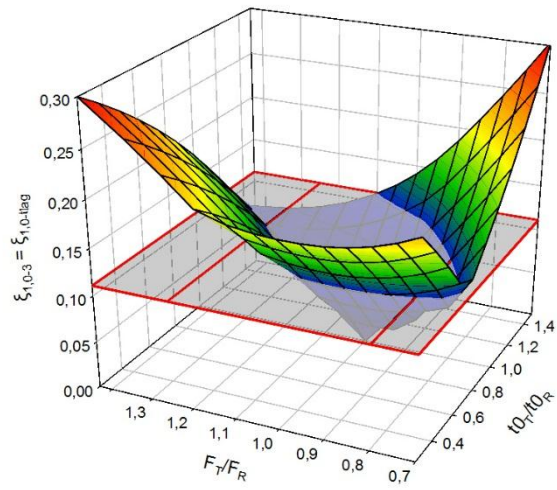
II.2 Σκεύασμα II

Παρακάτω παρατίθενται οι τρισδιάστατες απεικονίσεις που προέκυψαν για τις μεταβολές των δεικτών άμεσης σύγκρισης καμπυλών, $f_{1,t1-t2}$, $\xi_{1,t1-t2}$ και $\xi_{2,t1-t2}$ οι οποίοι υπολογίστηκαν για κάθε σειρά προσομοιώσεων που έγιναν για το σκεύασμα II (R), το οποίο προσομοιώνει το πρότυπο προϊόν Concerta®.

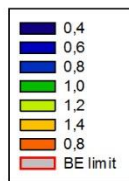
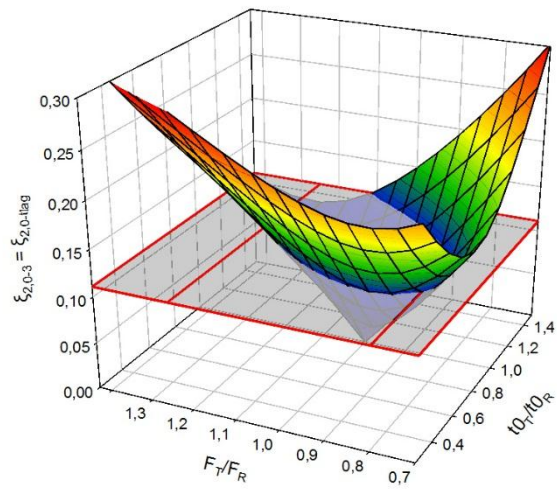
II.2.1 Προσομοίωση S1

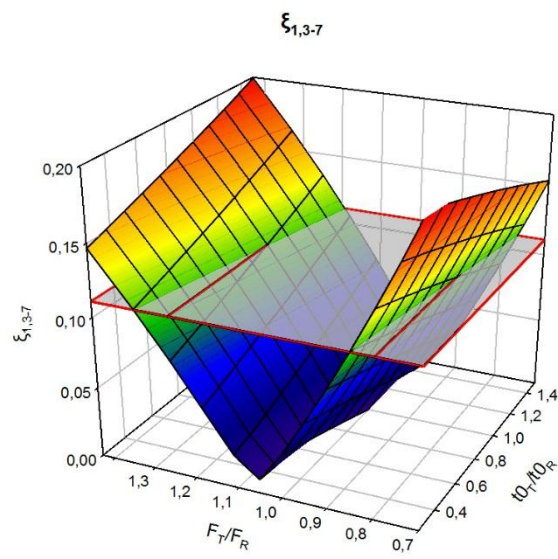
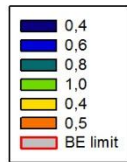
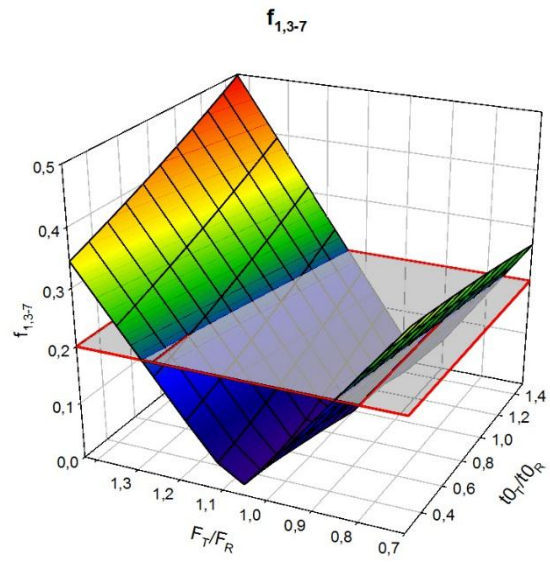


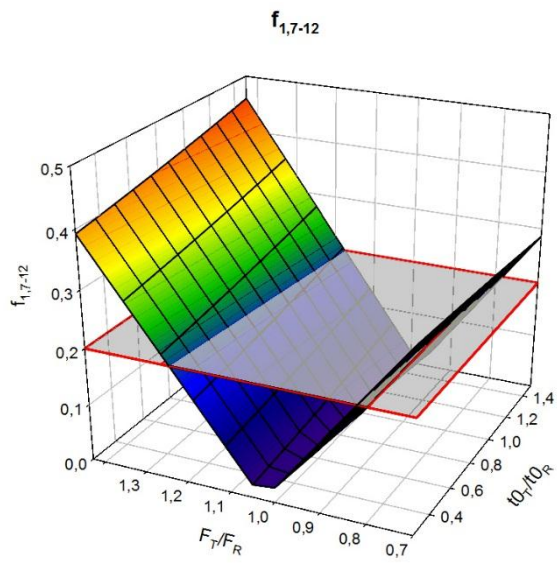
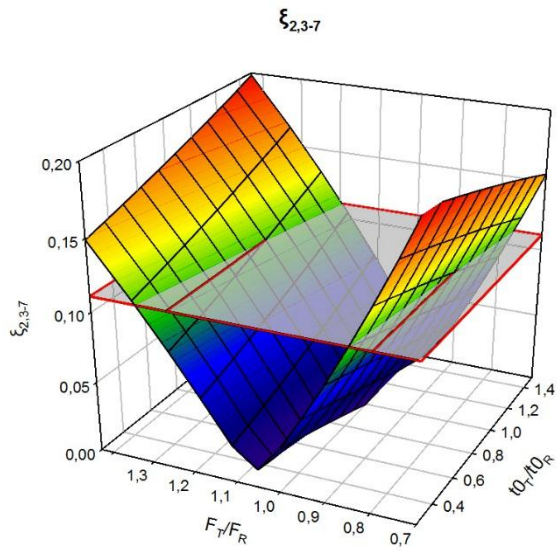
$$\xi_{1,0-3} = \xi_{1,0\text{-tlag}}$$

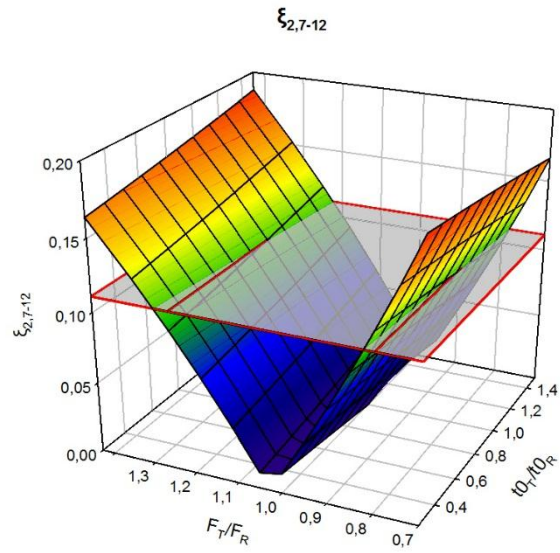
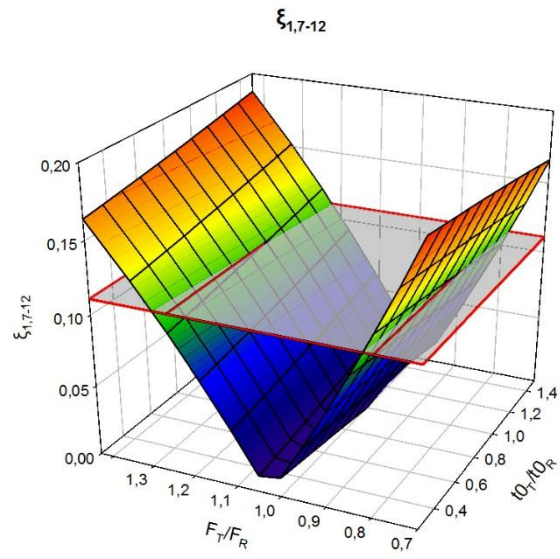


$$\xi_{2,0-3} = \xi_{2,0\text{-tlag}}$$

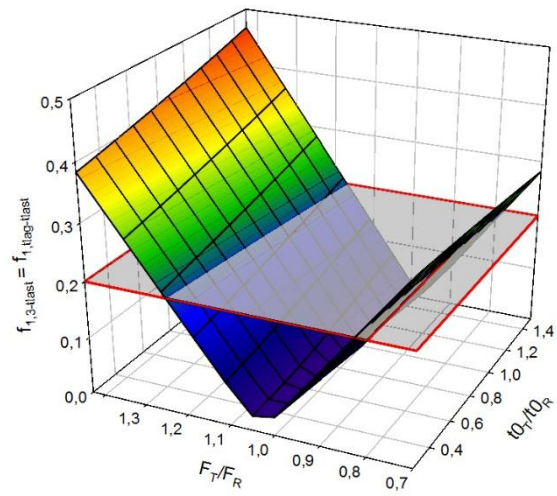




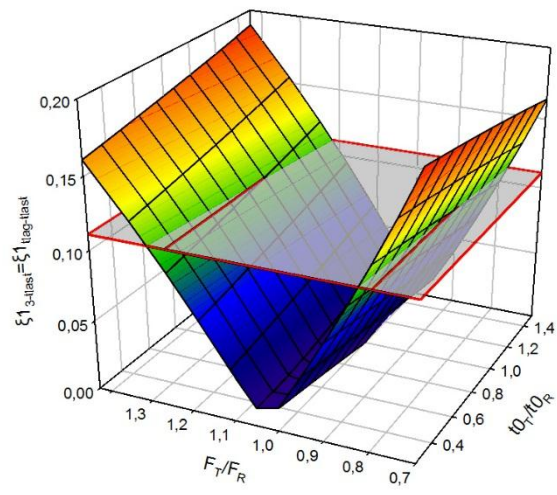




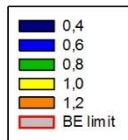
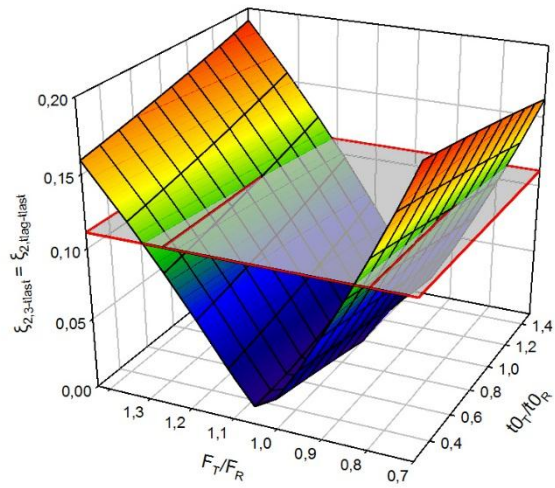
$$f_{1,3-tlast} = f_{1,tlast}$$



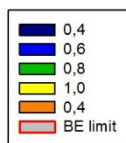
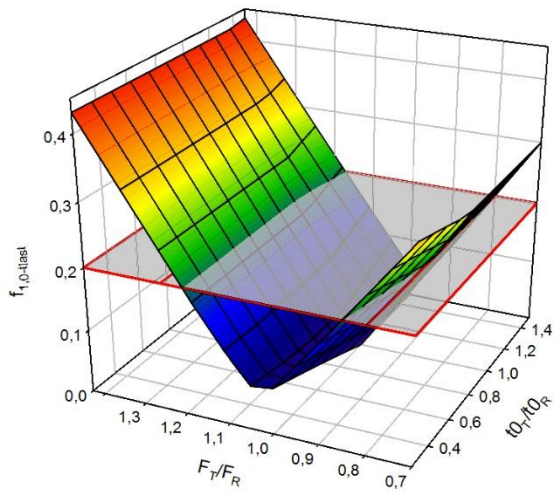
$$\xi_{1,3-tlast} = \xi_{1,tlast}$$

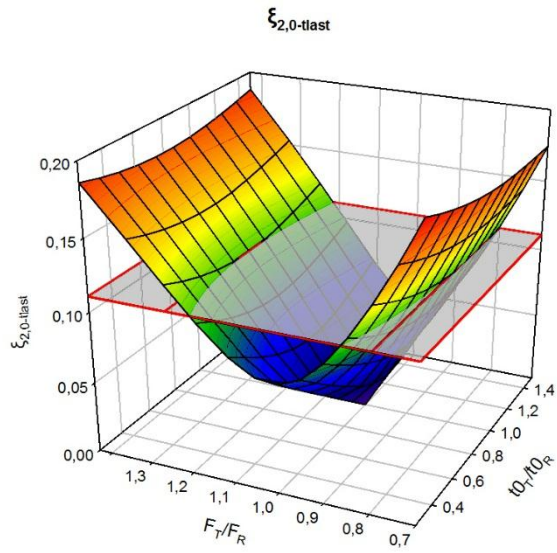
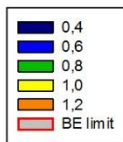
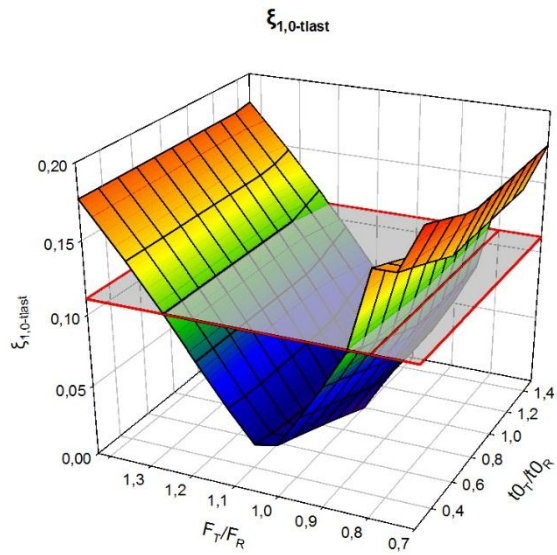


$$\xi_{2,3-tlast} = \xi_{2,tlag-tlast}$$



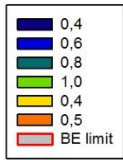
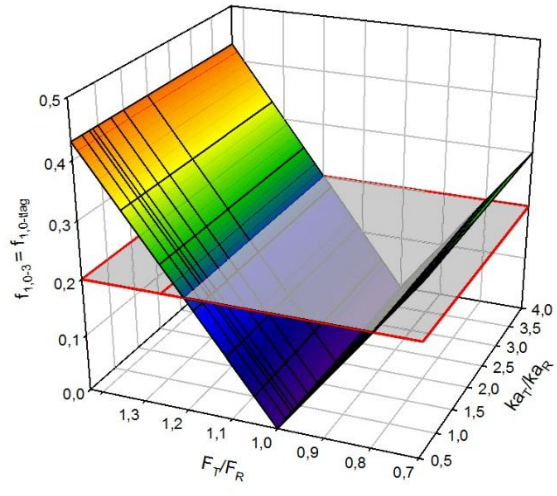
$$f_{1,0-tlast}$$



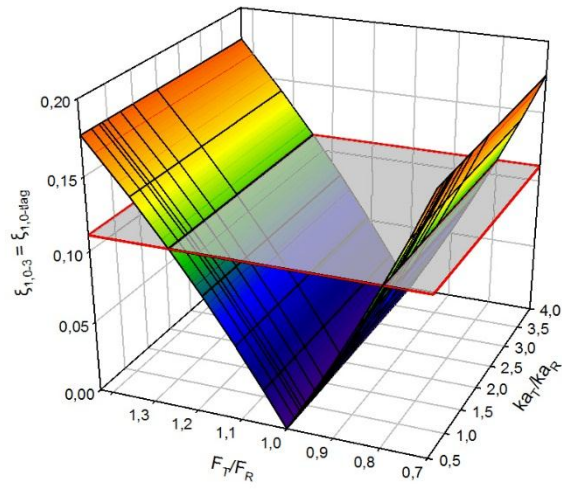


Π.2.2 Προσομοίωση S2

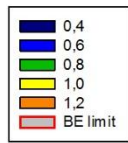
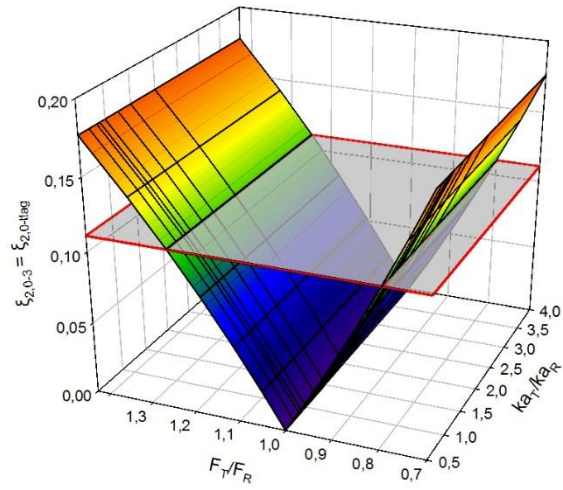
$$f_{1,0-3} = f_{1,0-tlag}$$



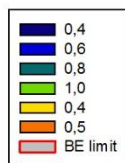
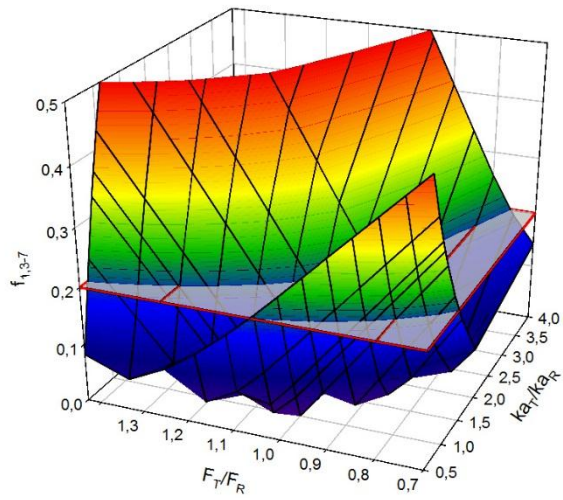
$$\xi_{1,0-3} = \xi_{1,0-tlag}$$



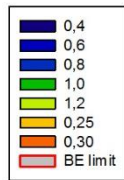
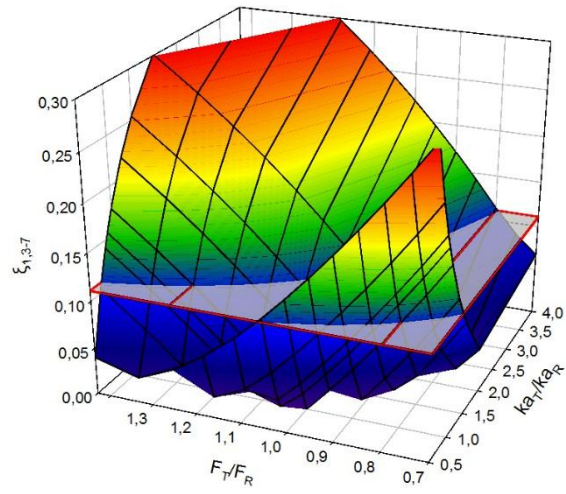
$$\xi_{2,0-3} = \xi_{2,0\text{-tlag}}$$



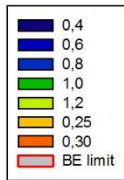
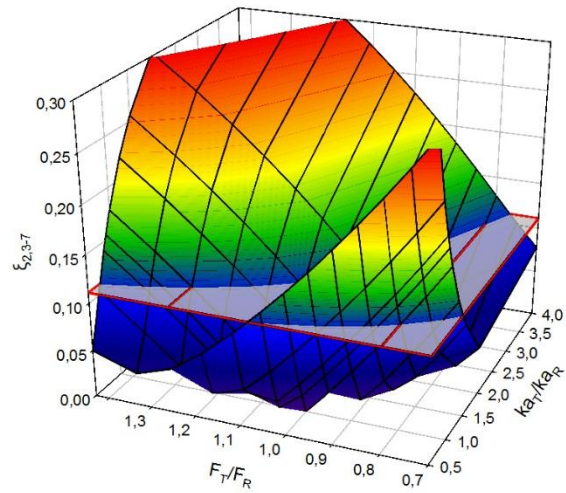
$$f_{1,3-7}$$



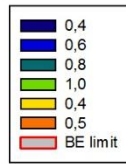
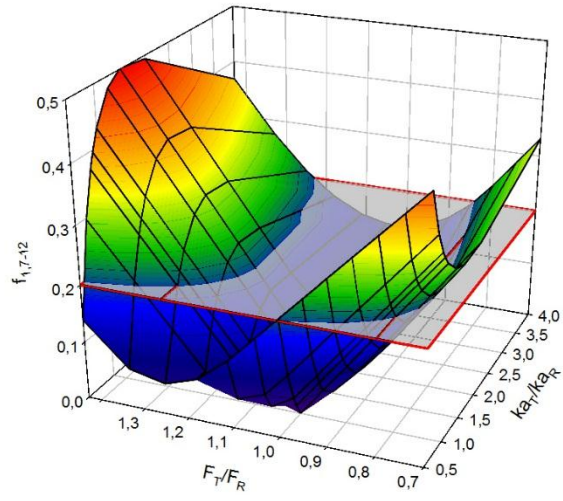
$\xi_{1,3-7}$



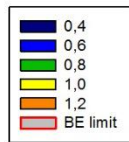
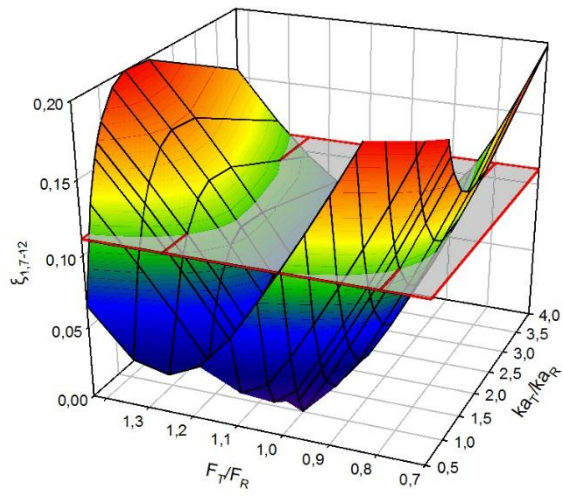
$\xi_{2,3-7}$



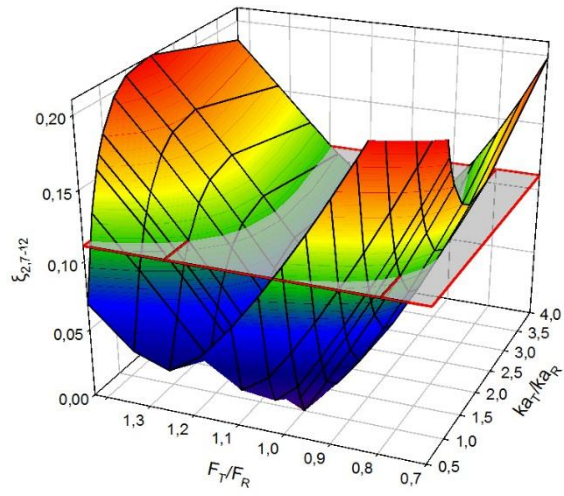
$f_{1,7-12}$



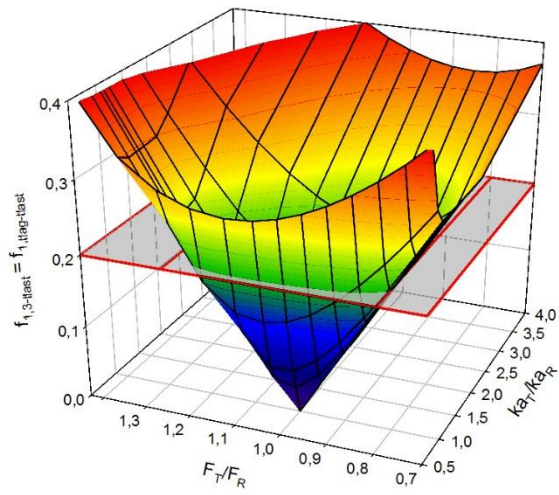
$\xi_{1,7-12}$



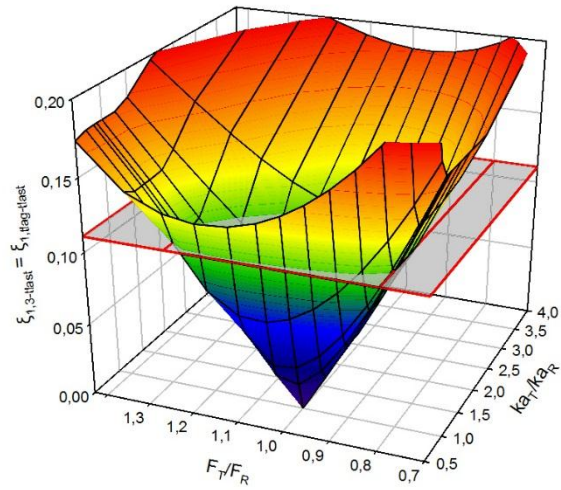
$\xi_{2,7-12}$



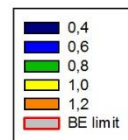
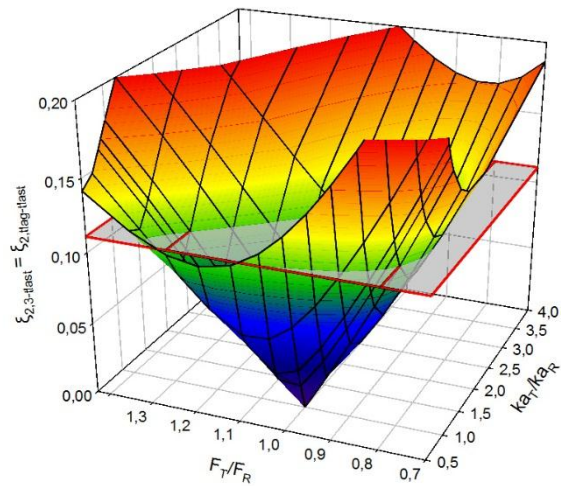
$f_{1,3-tlast} = f_{1,tlag-tlast}$

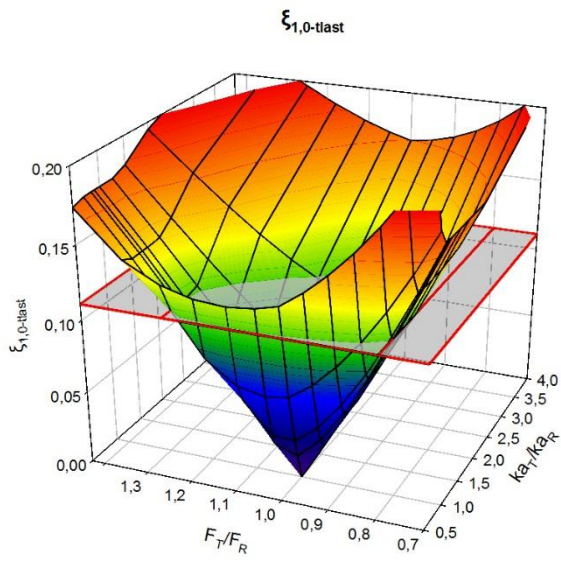
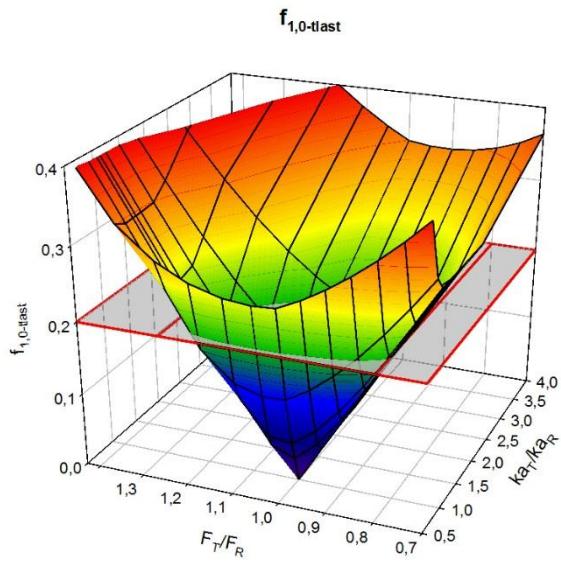


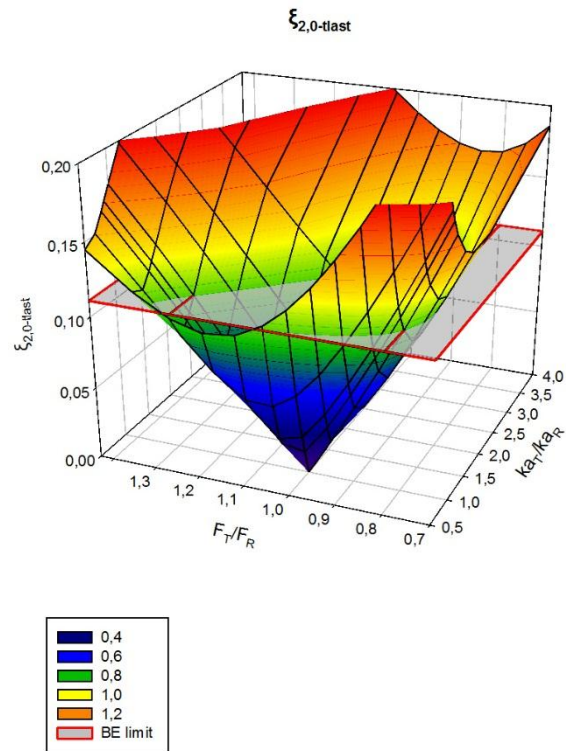
$$\xi_{1,3\text{-tlast}} = \xi_{1,\text{ttag-tlast}}$$



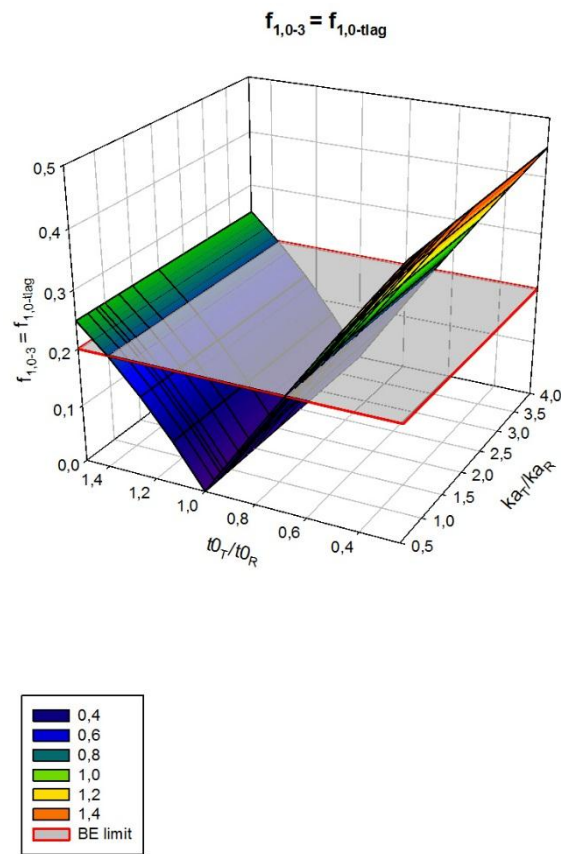
$$\xi_{2,3\text{-tlast}} = \xi_{2,\text{ttag-tlast}}$$



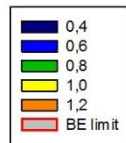
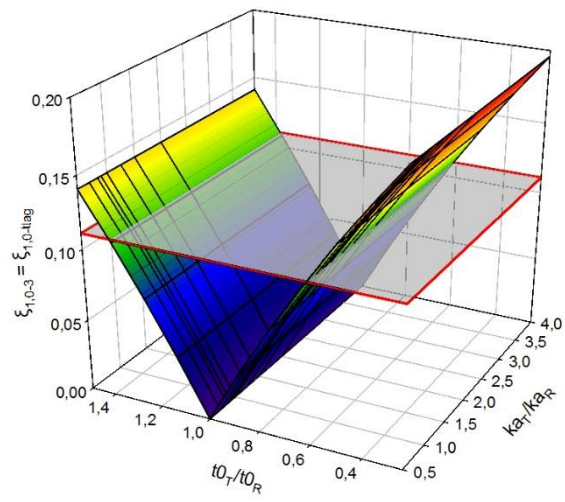




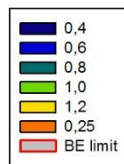
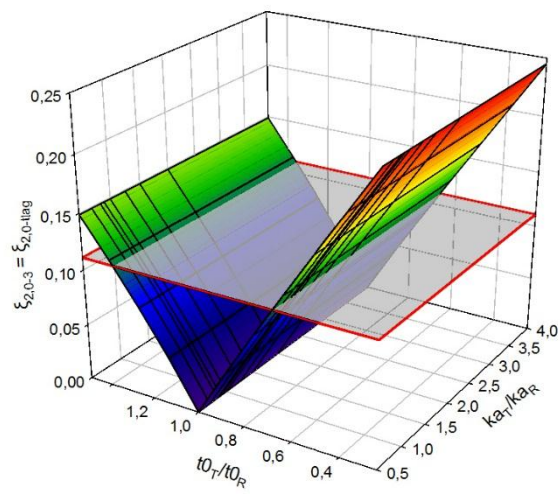
Π.2.3 Προσομοίωση S3

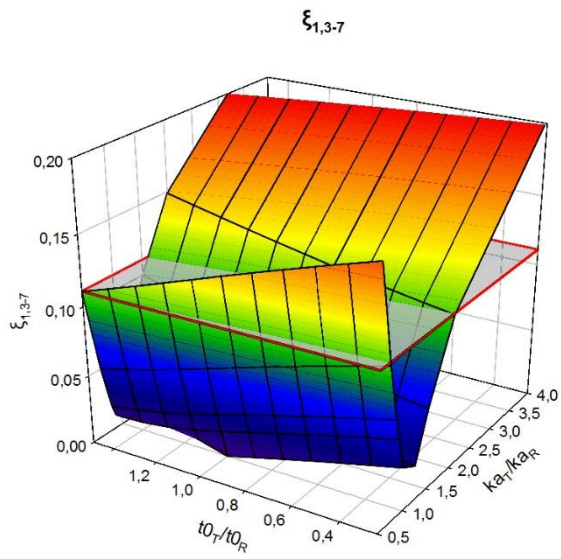
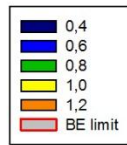
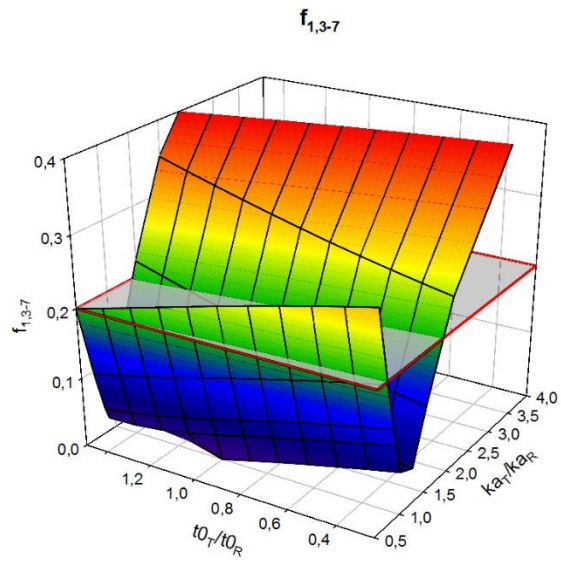


$$\xi_{1,0-3} = \xi_{1,0\text{-tlag}}$$

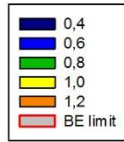
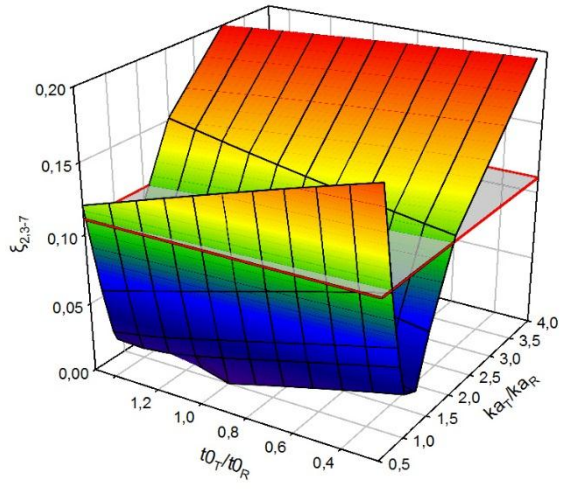


$$\xi_{2,0-3} = \xi_{2,0\text{-tlag}}$$

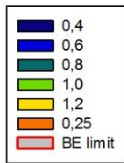
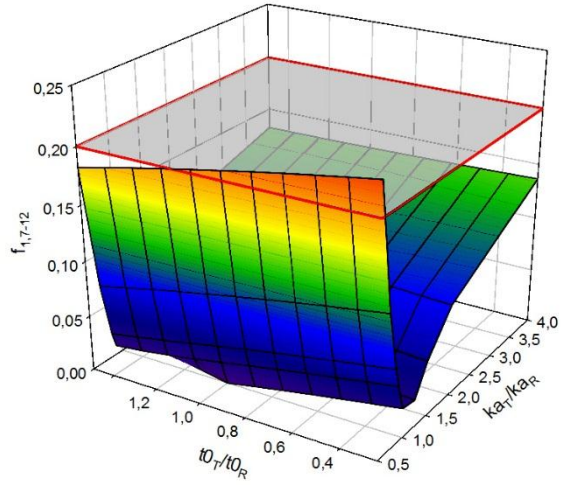




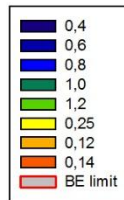
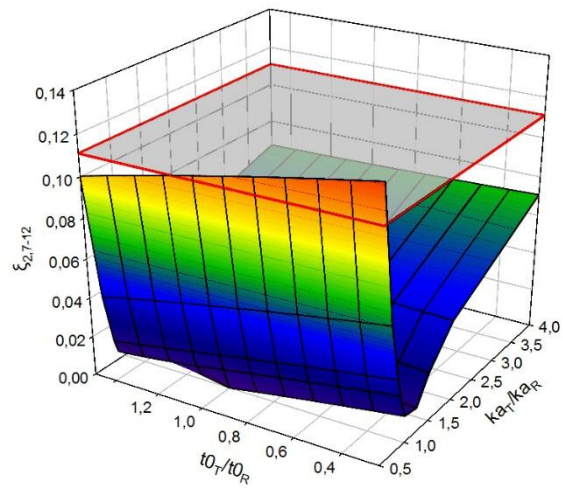
$\xi_{2,3-7}$



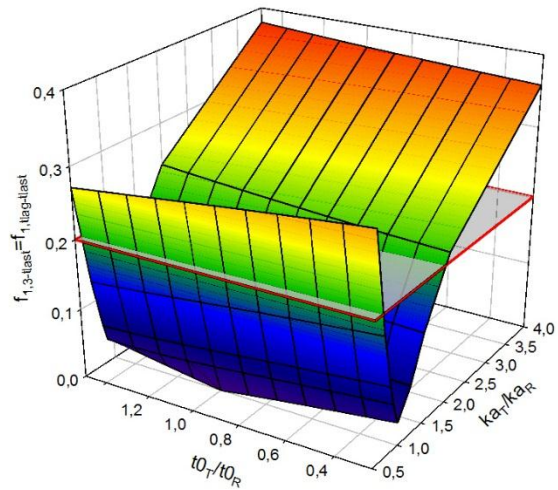
$f_{1,7-12}$



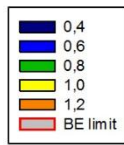
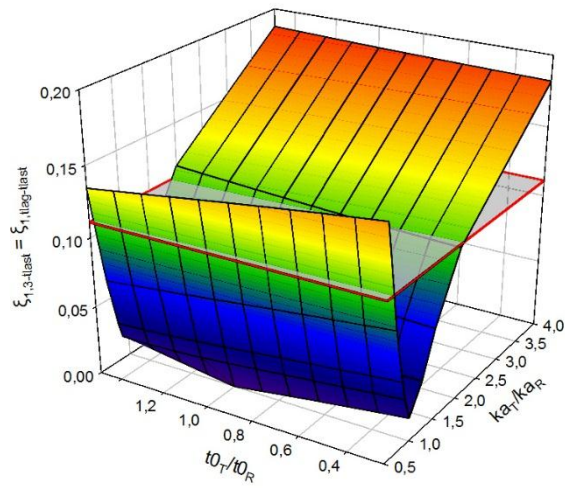
$\xi_{2,7-12}$



$f_{1,3-tlast} = f_{1,tlag-tlast}$



$$\xi_{1,3-tlast} = \xi_{1,tlag-tlast}$$



$$\xi_{2,3-tlast} = \xi_{2,tlag-tlast}$$

